



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2022024106

Datum 15 juli 2022  
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel risdiplam (Evrysdi®)

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
[www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)  
[info@zinl.nl](mailto:info@zinl.nl)  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactpersoon**  
mw. J.M. van der Waal  
T +31 (0)6 120 017 28

**Onze referentie**  
2022024106

Geachte heer Kuipers,

Zorginstituut Nederland adviseert u over risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. De aanleiding voor dit advies is de plaatsing van genoemd middel in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut heeft de vergoeding voor risdiplam na de sluisplaatsing ter beoordeling in behandeling genomen. De fabrikant heeft een dossier ingediend in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen. Tijdens de beoordeling zijn het Zorginstituut en het ministerie van VWS in overleg tot de conclusie gekomen dat op basis van de afbakeningsbrief<sup>1</sup> risdiplam als extramuraal middel zou moeten worden aangemerkt. Het middel betreft een drankje dat de patiënt thuis kan innemen. Echter, het Zorginstituut is van mening dat intramurale bekostiging in het geval van risdiplam logisch en wenselijk is. Het betreft hoog specialistische geneesmiddelen die vanuit één expertisecentrum worden voorgeschreven. Alle middelen die voor de behandeling van SMA tot nu toe beschikbaar zijn gekomen, worden intramuraal bekostigd. Door alle middelen via dezelfde route te bekostigen wordt een gelijk speelveld gecreëerd en kan gepast gebruik beter gestimuleerd worden. Het Zorginstituut begrijpt dat op dit moment de afbakeningsbrief leidend moet zijn, maar adviseert het ministerie van VWS breder na te denken over het afbakeningsbeleid.

Bij alle patiënten met 5q SMA ontbreekt een functioneel SMN1-gen. Daarom zijn SMA-patiënten voor de aanmaak van SMN-eiwit aangewezen op SMN2, een soort 'reserve' gen. Dit gen lijkt erg op SMN1, maar maakt veel minder functionerend SMN-eiwit aan. Risdiplam corrigeert de splitsing van SMN2, wat leidt tot een verhoogde aanmaak van functioneel en stabiel SMN-eiwit. Voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 en voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen voldoet risdiplam aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor patiënten ouder dan 25 jaar

<sup>1</sup> Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (2014) Afbakening aanspraak Farmaceutische Zorg en aanspraak Geneeskundige Zorg met betrekking tot geneesmiddelen. Kenmerk: 183496-115412-GMT

met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3 voldoet risdiplom vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er zijn ook onzekerheden, vooral over de effectiviteit op langere termijn. Verder is de kosteneffectiviteit op basis van de beschikbare data onzeker en vooralsnog ongunstig.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
15 juli 2022

**Onze referentie**  
2022024106

Het Zorginstituut adviseert u risdiplom op te nemen in het verzekerde pakket voor de indicaties die voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk onder de voorwaarde dat een prijsreductie wordt bereikt. Op basis van de kosteneffectiviteitsmodellen zou een korting van minimaal 86% nodig zijn. Echter, gezien het onzekerheidsrisico en concurrentie-argumenten (risdiplom is niet het eerste of enige middel dat beschikbaar is voor SMA) zou een hogere prijsreductie gerechtvaardigd zijn. De Adviescommissie Pakket (ACP) acht een extra kortingspercentage van rond de 50% van het verschil ( $100\% - 86\% = 14\%$  en daarvan de helft) aangewezen, wat een prijsreductie in de orde van grootte van 93% zou betekenen.

Voor patiënten ouder dan 25 jaar met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3 spant het Zorginstituut zich in om met alle betrokken partijen risdiplom beschikbaar te maken via voorwaardelijke toelating (VT). Het is de uitdrukkelijke wens van het Zorginstituut, net als van de patiëntenvereniging en de beroepsgroep, om risdiplom toe te voegen aan het lopende VT-traject van nusinersen. Dat zou betekenen dat er geen extra budget geregeld hoeft te worden, mits de prijs van risdiplom gelijk aan of lager wordt dan die van nusinersen.

In deze brief licht ik onze bevindingen en eindconclusie toe.

## **Algemeen**

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket. Om tot een advies te komen, heeft het Zorginstituut risdiplom beoordeeld aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>2</sup>: effectiviteit<sup>3</sup>, kosteneffectiviteit<sup>4</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. We maken hierbij een weging, zowel in wetenschappelijke zin als vanuit maatschappelijk draagvlak, en we wegen aspecten van doelmatigheid en transparantie. Het Zorginstituut wordt bij zijn pakketbeoordelingen geadviseerd door twee onafhankelijke commissies:

- de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) voor de toetsing van de gegevens aan de stand van de wetenschap en praktijk en het bepalen van de kosteneffectiviteit; en
  - de Adviescommissie Pakket (ACP) voor de maatschappelijke afweging.
- Ook hebben wij belanghebbende partijen tijdens het proces over de beoordeling geconsulteerd.

## **Integrale weging pakketcriteria**

### *Stand van wetenschap en praktijk*

Risdiplom is bij symptomatische patiënten met SMA type 1 onderzocht in de

<sup>2</sup> *Pakketbeheer in de praktijk 3* (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk: geactualiseerde versie* (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>4</sup> *Rapport kosteneffectiviteit* (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

FIREFISH-studie. De resultaten van de studie laten zien dat na 12 maanden behandeling de motorische mijlpaal 'zitten zonder ondersteuning' bereikt werd door 29% van het risdiplamcohort. Deze mijlpaal wordt nooit bereikt bij onbehandelde patiënten met SMA type 1. Daarnaast nemen de kans op overleving en de kans op beademingsvrije overleving toe en worden grote effecten gezien op toename in motorische functie en kracht. Ondanks onzekerheden veroorzaakt door de studieopzet en residuele *confounding*, concludeert het Zorginstituut, vanwege de grote effecten op korte termijn, dat risdiplam voor deze patiënten behoort tot stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
15 juli 2022

**Onze referentie**  
2022024106

In de SUNFISH-studie werden symptomatische patiënten met SMA type 2 en 3 (van 2-25 jaar oud) onderzocht. De resultaten uit deze studie laten zien dat risdiplam een gunstig effect heeft op het ziekteverloop van SMA bij deze patiënten, vooral wat betreft de motoriek. Risdiplam voldoet daarom ook voor deze patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Gelet op het werkingsmechanisme van risdiplam (functionerend SMN-eiwit verhogen) in combinatie met het progressieve beloop van SMA, is te verwachten dat de grootste gezondheidswinst te behalen valt bij de jongste patiënten bij wie nog geen accumulatie van ziektegerelateerde schade is opgetreden. Het is daarom onzeker of risdiplam bij patiënten ouder dan 25 jaar (die niet zijn geïncludeerd in de studie) ook een toegevoegde waarde heeft in het vertragen van de aandoening.

Er zijn geen publicaties die rapporteren over de effectiviteit van risdiplam bij presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. Ondanks dat effectiviteitsdata voor deze groep presymptomatische patiëntjes nog niet beschikbaar was, heeft de EMA registratie toegekend. Kinderen geboren met meerdere kopieën van het SMN2-gen hebben een milder fenotype. Dit laat zien dat de pathofysiologie van de ziekte veroorzaakt wordt door insufficiënte productie van functioneel SMN-eiwit. Daarnaast lijkt het effect van risdiplam groter bij een kortere ziekteduur, waarbij het tekort aan SMN-eiwit nog niet zoveel schade aan de spierfunctie heeft veroorzaakt.

Risdiplam verhoogt net als nusinersen en onasemnogene abeparvovec het functionerend SMN-eiwit. De Nederlandse SMA-beroepsgroep onderschrijft dat behandelingen die starten voordat symptomen zich openbaren het meest effectief zijn. Presymptomatische behandeling wordt in de toekomst relevanter, omdat SMA vanaf 1 juni 2022 is opgenomen in de hielprikscreening. Risdiplam voldoet ook voor presymptomatische patiënten aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Er is onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over de waarde van risdiplam in vergelijking met nusinersen en onasemnogene abeparvovec (OA). Een goede vergelijkende studie waarin risdiplam met nusinersen of OA wordt vergeleken, is niet uitgevoerd en zal er in de toekomst waarschijnlijk ook niet komen.

#### *Budgetimpact*

De nettobudgetimpact van risdiplam bedraagt in jaar 3 € 5 miljoen. Deze budgetimpact is sterk afhankelijk van de gekozen populatie en de kosten en aannames rondom nusinersengebruik (i.v.m. substitutie). Want als in plaats van

de apotheekinkoopprijs aangenomen wordt dat de prijs van nusinersen 85% lager ligt (zoals geadviseerd door het Zorginstituut) dan stijgt de nettobudgetimpact van risdiplam naar € 28 miljoen.

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

### *Kosteneffectiviteit*

De kosteneffectiviteitsanalyses van het model van de registratiehouder voor type 1 SMA en dat voor type 2/3 SMA zijn methodologisch van voldoende kwaliteit. Wel is er onzekerheid over de langetermijneffecten van risdiplam, de utiliteiten en de kostenschattingen. Verder is in de kosteneffectiviteitsanalyses geen rekening gehouden met de kosteneffectiviteit van risdiplam als al eerder met OA of nusinersen behandeld is, want hierover ontbreken gegevens. In internationale richtlijnen wordt niet aangeraden combinaties te gebruiken, omdat hiervoor nog geen bewijs is. De toekomstige behandeldynamiek is lastig te voorspellen. De registratiehouder rapporteert de volgende ICER's van risdiplam versus best ondersteunende zorg:

- SMA type 1: € 362.300 per QALY.
- SMA type 2/3: € 416.471 per QALY.

Bij een voor deze aandoening relevante referentiewaarde van € 80.000 per QALY is risdiplam geen kosteneffectieve behandeling. De prijs zou met 94% (SMA type 1) en 78% (SMA type 2/3) moeten dalen om onder de referentiewaarde van € 80.000 per QALY te komen.

### **Weesgeneesmiddelenarrangement**

Om de inzet van risdiplam te monitoren en te volgen, zal het bestaande weesgeneesmiddelenarrangement voor nusinersen en OA worden uitgebreid met risdiplam. Hierin zijn afspraken vastgelegd over start- en stopcriteria, een indicatiecommissie, dataverzameling en evaluatie. Het bestaande SMA-register dat het SMA Expertisecentrum bijhoudt, wordt hierbij als basis gebruikt. Het Zorginstituut zal dit traject verder begeleiden. Het Zorginstituut brengt daarbij onder uw aandacht dat het van groot belang is dat expertisecentra voor het uitvoeren van dergelijke weesgeneesmiddelarrangementen over voldoende middelen beschikken om de gemaakte afspraken te kunnen nakomen en om de praktijk goed te kunnen volgen. Alleen zo kunnen voldoende data worden verkregen. De resultaten van het weesgeneesmiddelenarrangement zullen jaarlijks in de *Monitor weesgeneesmiddelen in de praktijk* worden gepubliceerd.

### **Eindconclusie**

Risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 en voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

Risdiplam voldoet vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten ouder dan 25 jaar met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3.

Er zijn ook onzekerheden, vooral over de effectiviteit op langere termijn. Verder is de kosteneffectiviteit op basis van de beschikbare data onzeker en vooralsnog ongunstig.

Het Zorginstituut adviseert u risdiplam op te nemen in het verzekerde pakket voor de indicaties die voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk onder de

### **Datum**

15 juli 2022

### **Onze referentie**

2022024106



voorwaarde dat een prijsreductie wordt bereikt. Op basis van de kosteneffectiviteitsmodellen zou een korting van minimaal 86% nodig zijn. Echter, gezien het onzekerheidsrisico en concurrentie-argumenten (risdiplom is niet het eerste of enige middel dat beschikbaar is voor SMA) zou een hogere prijsreductie gerechtvaardigd zijn. De Adviescommissie Pakket (ACP) acht een extra kortingspercentage van rond de 50% van het verschil ( $100\% - 86\% = 14\%$  en daarvan de helft) aangewezen, wat een prijsreductie in de orde van grootte van 93% zou betekenen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
15 juli 2022

**Onze referentie**  
2022024106

Voor patiënten ouder dan 25 jaar met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3 spant het Zorginstituut zich in om met alle betrokken partijen risdiplom beschikbaar te maken via voorwaardelijke toelating (VT). Het is de uitdrukkelijke wens van het Zorginstituut, net als van de patiëntenvereniging en de beroepsgroep, om risdiplom toe te voegen aan het lopende VT-traject van nusinersen. Dat zou betekenen dat er geen extra budget geregeld hoeft te worden, mits de prijs van risdiplom gelijk aan of lager wordt dan die van nusinersen.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**ACP advies aan de Raad van Bestuur van het Zorginstituut over Risdiplom (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen**

De Adviescommissie Pakket (ACP) adviseert de Raad van Bestuur (RvB) van het Zorginstituut over voorgenomen pakketadviezen. Zij toetst deze adviezen aan de pakketcriteria en kijkt of de uitkomsten daarvan maatschappelijk wenselijk zijn. Daarbij kijkt zij zowel naar de belangen van de patiënten die in aanmerking komen voor vergoeding van een bepaalde interventie, als naar de belangen van patiënten met andere aandoeningen en van premiebetalers. Zij doet dit vanuit het principe dat de basisverzekering maximale gezondheidswinst dient op te leveren voor de gehele bevolking.

Om hier een uitspraak over te kunnen doen, hanteert de commissie zogenaamde referentiewaarden voor de kosteneffectiviteit. Deze referentiewaarden moeten worden opgevat als maximale bedragen die we als samenleving per gewonnen levensjaar willen investeren in een behandeling. Gaan we daarboven zitten, dan is er sprake van verdringing. Dat betekent dat voor hetzelfde bedrag meer gezondheidswinst kan worden verkregen door het aan andere behandelingen uit te geven. Er moeten dus hele goede redenen zijn om een kosteneffectiviteit gelijk aan de referentiewaarde of zelfs meer dan de referentiewaarde te accepteren.

De commissie heeft in haar vergadering van 10 juni 2022 gesproken over de vraag of risdiplom bij de hierboven genoemde indicatie opgenomen dient te worden in de basisverzekering. Het Zorginstituut heeft geoordeeld dat voor patiënten ouder dan 25 jaar de behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en daarom niet voor vergoeding vanuit de basisverzekering in aanmerking komt.

*Inspraak*

Tijdens de vergadering hebben de patiëntenorganisatie Vereniging Spierziekten Nederland (VSN), de beroepsgroep en de fabrikant Roche gebruik gemaakt van de mogelijkheid om in te spreken. Hieronder volgt een samenvatting van hetgeen zij hebben ingebracht.

*"De patiëntenorganisatie licht toe dat het aan patiënten niet meer is uit te leggen waarom de ene patiënt wel en de andere patiënt niet in aanmerking komt voor behandeling. Dit komt enerzijds door de vele voorwaarden, waaronder leeftijdsgrenzen, en anderzijds door de verschillen in voorwaarden die door verschillende Europese landen gehanteerd worden. De patiëntenorganisatie is er daarom voorstander van om 'aan de poort' minder streng te beoordelen, maar na een aantal jaar mede op basis van gegevens uit de (Nederlandse) praktijk te gaan beoordelen. Sinds vorige week is SMA opgenomen in de hieprijk, wat voor alle insprekende partijen, een belangrijke mijlpaal is in de behandeling van SMA. De patiëntenorganisatie vraagt in het bijzonder aandacht voor een groep van ongeveer 20 patiënten die 'buiten de boot' vallen doordat ze niet in aanmerking komen voor risdiplom, maar ook niet voor de reeds beschikbare behandelingen (nusinersen en onasemnogene abeparvovec). De patiëntenorganisatie pleit ervoor om risdiplom ook voor deze groep beschikbaar te maken, zodat verdere achteruitgang van de ziekte zoveel als mogelijk kan worden tegengegaan en deelname aan de maatschappij behouden blijft.*

*De beroepsgroep geeft aan zeer ongelukkig te zijn met de hoge prijzen die gevraagd worden, waarbij het opvalt dat risdiplom een vergelijkbare prijs kent als nusinersen. De beroepsgroep licht toe dat uit de praktijk blijkt dat niet altijd goed valt te voorspellen bij wie de behandeling aanslaat of niet. De beroepsgroep pleit er dan ook voor geen leeftijdsgrenzen te hanteren. Als er een voorwaardelijke toelating komt, dringt de beroepsgroep erop aan deze snel te regelen. De fabrikant licht toe dat risdiplom voorziet in een 'unmet medical need' doordat bijvoorbeeld patiënten die geen ruggeprik kunnen ondergaan (wat nodig is voor nusinersen) wel met risdiplom behandeld kunnen worden. De fabrikant verwacht dat door uitbreiding van de hieprijk en daardoor het presymptomatisch behandelen van SMA patiënten de kosteneffectiviteit van de risdiplom gunstiger zal uitvallen doordat onherstelbare schade zoveel als mogelijk voorkomen kan worden. De fabrikant geeft aan zich te willen inzetten voor het maken van afspraken over de betaalbaarheid en toegankelijkheid van de zorg.*

Vertrekpunt voor het advies van de commissie:

- Het gaat om een zeer ernstige progressieve zeldzame spierziekte met een ziektelast van 0.99 in geval van SMA type 1 en 0.95 in geval van SMA type 2/3.
- Risdiplom betreft een effectieve behandeling, waarbij er onzekerheid bestaat over de lange termijn effecten;
- Gezien de ernst van de aandoening geldt een referentiewaarde van 80.000 euro per QALY als uitgangspunt van de discussie.
- Risdiplom kent een ongunstige kosteneffectiviteit ten opzichte van best supportive care. Afhankelijk van het type SMA bedraagt de ICER 362.300 (SMA type 1) en 416.471 (SMA type 2/3) euro per QALY. De prijs van risdiplom zou respectievelijk met 94% en 78% moeten dalen onder de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY te komen.
- Voor patiënten ouder dan 25 jaar met SMA type 2 en 3 voldoet risdiplom niet aan de stand van de wetenschap en praktijk, omdat gegevens over de effectiviteit bij deze patiëntengroep ontbraken. Voorstel is om de bestaande voorwaardelijke toelatingsregeling voor SMA uit te breiden met risdiplom.

Tijdens de gedachtenvorming in de commissie zijn daarnaast de volgende argumenten ingebracht:

- De commissie vindt risdiplom een mooie innovatie, door het gebruiksgemak (orale toedieningsvorm) en omdat het middel voorziet in een behoefte van een groep patiënten waarvoor geen vergelijkbare behandeling beschikbaar is.
- De commissie is echter ook van mening dat de onzekerheid over (de lange termijn) effecten groot is. De commissie vindt dat dit risico zich zou moeten vertalen in de prijs.
- De commissie concludeert dat risdiplom voorziet in een unmet medical need, maar daarnaast lijkt te substitueren voor de reeds bestaande behandelingen. Verwacht mag worden dat dit zou leiden tot een daling van de prijs. Echter, risdiplom kent een vergelijkbare prijs als nusinersen.
- De commissie is eveneens blij dat uitbreiding van de hielprik vroegtijdige behandeling mogelijk maakt, maar merkt op dat dit ook leidt tot meer onzekerheid. Op dit moment is bijvoorbeeld nog onbekend of het nodig is om direct te gaan behandelen bij alle fenotypes.
- De commissie is van mening dat in geval van een voorwaardelijke toelating voor patiënten ouder dan 25 jaar, waar zij voorstander van is, de fabrikant drager van het risico moet zijn. De fabrikant heeft immers de effectiviteit van risdiplom bij deze groep patiënten niet onderzocht.

**Advies**

De commissie komt alles afwegende tot een negatief advies, tenzij een aanzienlijke prijsreductie bereikt wordt. De commissie acht een prijsreductie noodzakelijk om onder de referentiewaarde van 80.000 euro per QALY te komen. De commissie is van mening dat een hogere referentiewaarde niet uitlegbaar is vanwege bovengenoemde argumenten en omdat anders verdringing van andere zorg plaatsvindt die tot meer gezondheidswinst voor de maatschappij kan leiden. Echter, de commissie acht een hoger kortingspercentage noodzakelijk dan de 86% die minimaal nodig is. De commissie acht een extra kortingspercentage van rond de 50% van het verschil ( $100\% - 86\% = 14\%$  en daarvan de helft) aangewezen gezien de concurrentie-argumenten en gezien het onzekerheidsrisico. Tezamen maakt dat dat de commissie een prijsreductie in de orde van grootte van 93% adviseert.

Tot slot dringt de commissie aan op de uitbreiding van de voorwaardelijke toelatingsregeling voor SMA met de patiënten ouder dan 25 jaar met SMA type 2 en 3. Gezien de onzekerheid acht de commissie het verder van belang om het bestaande weesgeneesmiddelenarrangement uit te breiden met risdiplom om de inzet en de effecten op de lange termijn te monitoren. De commissie herhaalt eerdere adviezen dat structurele financiering hiervoor noodzakelijk is.



Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 20 mei 2022  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2021000917
Volgnummer	2022005058
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, plv. secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. F. van Heesch
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Afkortingen 5**

### **Samenvatting 7**

#### **1 Inleiding 9**

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 10

#### **2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15**

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 20

2.3 Selectiecriteria 20

#### **3 Resultaten 21**

3.1 Resultaten literatuursearch 21

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 21

3.3 Gunstige effecten interventie 24

3.4 Ongunstige effecten 32

3.5 Ervaring 35

3.6 Toepasbaarheid 35

3.7 Gebruiksgemak 38

#### **4 Eindbeoordeling 41**

4.1 Bespreking relevante aspecten 41

4.2 Eindconclusies 42

#### **5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 43**

5.1 Oud advies 43

5.2 Nieuw advies 43

### **Bijlage 1: Zoekstrategie 45**

### **Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 47**

### **Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 49**

### **Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 51**

### **Bijlage 5A: Baselinekarakteristieken SUNFISH 52**

### **Bijlage 5B: Baselinekarakteristieken van studies in de ITC SMA type 1 53**

### **Bijlage 5C: Baselinekarakteristieken van FIREFISH (risdiplam) pre- en post-matching met ENDEAR (nusinersen) 54**

### **Bijlage 6: GRADE evidence profiel 55**

### **Literatuur 69**

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022



## Afkortingen

<b>Afkorting</b>	<b>Omschrijving</b>
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. Risdiplam is daarbij vergeleken met beste ondersteunende zorg, nusinersen en onasemnogene abeparvovec op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

SMA is een zeldzame, heterogene en ernstige aandoening. Inmiddels zijn nusinersen en onasemnogene abeparvovec geregistreerd voor de behandeling van SMA en worden, al dan niet voorwaardelijk, vergoed vanuit de basisverzekering. Omdat bij start van de klinische studies van risdiplam nusinersen en onasemnogene abeparvovec nog niet geregistreerd waren, is risdiplam niet onderzocht in direct vergelijkende studies. In plaats daarvan zijn indirecte vergelijkingen uitgevoerd met nusinersen en onasemnogene abeparvovec. Vanwege verschillen in onder andere in- en exclusiecriteria zijn de indirecte vergelijkingen niet goed uit te voeren. Omdat alle drie de middelen toegevoegd aan best ondersteunende zorg klinisch relevant effectiever lijken dan best ondersteunende zorg bij de behandeling van SMA type 1, 2 en/of 3, concludeert het Zorginstituut dat het aan de behandelaar is om te beslissen welke behandeling per patiënt het meest geschikt is.

Patiënten met SMA type 2 en 3 die deelnamen aan de registratiestudie waren maximaal 25 jaar oud. De grootste effecten werden gezien bij de jongste patiënten (2-5 jaar). Bij vorderen van de leeftijd lijkt de effectiviteit af te nemen, met name bij jongvolwassenen (18-25 jaar). Gelet op het werkingsmechanisme van risdiplam (functionerend SMN-eiwit verhogen) in combinatie met het progressieve beloop van SMA, is te verwachten dat de grootste gezondheidswinst te behalen valt bij de jongste patiënten waarbij nog geen accumulatie van ziekte-gerelateerde schade is opgetreden. Het is daarom onzeker of risdiplam bij patiënten ouder dan 25 jaar een toegevoegde waarde heeft in het vertragen van de aandoening.

Ondanks dat bewijs voor effectiviteit van risdiplam bij presymptomatische patiënten ontbrak, is het middel voor deze groep patiënten wel geregistreerd. De Nederlandse SMA beroepsgroep onderschrijft dat behandelingen die starten voordat symptomen zich openbaren het meest effectief zijn. Presymptomatische behandeling wordt in de toekomst relevanter, aangezien SMA vanaf 1 juni 2022 wordt opgenomen in de hielprikscreening.

Alhoewel nusinersen en onasemnogene abeparvovec reeds (al dan niet voorwaardelijk) zijn opgenomen in het basispakket, blijft er voor SMA-patiënten een *unmet medical need* voor effectieve behandelingen bestaan. Risdiplam biedt vanwege de orale toedieningsvorm een belangrijk alternatief. Het SMA expertisecentrum geeft aan dat nusinersen voor een grote groep oudere patiënten vanwege de intrathecale toediening geen behandeloptie is (35-40% van de patiënten ouder dan 9,5 jaar die gescreend zijn voor het voorwaardelijke toelatingstraject nusinersen). Daarnaast wordt er onder de patiënten die initieel wel nusinersen kunnen krijgen uitval gezien, omdat de prikplekken na een aantal injecties dichtgroeien waardoor de epiduraal zak niet meer kan worden bereikt.

Gelet op de ernst van de aandoening is het bijwerkingenprofiel van risdiplam relatief mild. De vaakst voorkomende ongunstige effecten zijn koorts, huiduitslag, diarree, hoofdpijn en misselijkheid. Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten werden niet gerapporteerd en de behandeling werd niet gestaakt vanwege ongunstige effecten. De lange termijn veiligheid is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van risdiplam klinisch relevant ongunstiger zou zijn dan de veiligheidsprofielen van nusinersen of onasemnogene abeparvovec.

Het Zorginstituut concludeert dat risdiplam voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud en met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 of bij presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor patiënten ouder dan 25 jaar met SMA type 2 of type 3 voldoet risdiplam vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 16 mei 2022.*



# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van risdiplam voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### *Stofnaam risdiplam (Evrysdi®) poeder voor drank*

*Geregistreerde indicatie:* Voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.<sup>[1]</sup> Deze indicatie komt overeen met de indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt.

#### *Claim van de registratiehouder:*

Patiënten met (verwacht) SMA type 1: Risdiplam heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg en een gelijke waarde ten opzichte van nusinersen en onasemnogene abeparvovec.  
Patiënten <9,5 jaar oud en met (verwacht) SMA type 2 en 3: Risdiplam heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg en een gelijke waarde ten opzichte van nusinersen.  
Patiënten ≥9,5 jaar oud en met (verwacht) SMA type 2 en 3: Risdiplam heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

*Doseringsadvies:* Risdiplam wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip. De dosis wordt bepaald aan de hand van leeftijd en lichaamsgewicht (zie **tabel 1**).<sup>[1]</sup>

#### **Tabel 1: Dosering op basis van leeftijd en lichaamsgewicht<sup>[1]</sup>**

<i>Leeftijd en lichaamsgewicht</i>	<i>Aanbevolen dagelijkse dosis</i>
2 maanden tot <2 jaar oud	0,20 mg/kg
≥2 jaar oud (<20 kg)	0,25 mg/kg
≥2 jaar oud (≥20 kg)	5 mg

*Samenstelling:* Elke fles bevat 60 mg risdiplam in 2 g poeder voor drank. Elke milliliter van de klaargemaakte oplossing bevat 0,75 mg risdiplam.<sup>[1]</sup>

*Werkingsmechanisme:* Risdiplam is een pre-mRNA-splitsingsmodifier van *survival motor neuron 2* (SMN2). Het is ontwikkeld voor de behandeling van SMA waarbij mutaties in het SMN1-gen in chromosoom 5q leiden tot SMN-eiwitdeficiëntie. Deficiëntie van functioneel SMN-eiwit houdt rechtstreeks verband met de pathofysiologie van SMA, met onder meer toenemend verlies van motorneuronen en spierzwakte. Risdiplam corrigeert de splitsing van SMN2 om de balans te verschuiven van exon 7-exclusie naar exon 7-inclusie in het mRNA-transcript, wat leidt tot een verhoogde aanmaak van functioneel en stabiel SMN-eiwit. De behandeling van SMA door risdiplam werkt dus door het verhogen en behouden van de hoeveelheid functioneel SMN-eiwit.<sup>[1]</sup>

#### *Bijzonderheden:*

- In 2018 kreeg risdiplam van de EMA de *PRiority Medicines Eligibility* (PRIME) status.
- In 2019 kreeg risdiplam de weesgeneesmiddelstatus door de EMA toegekend.
- Risdiplam is in de sluis voor dure geneesmiddelen geplaatst.
- In 2022 wordt registratie verwacht voor behandeling van kinderen jonger dan 2 maanden.

## 1.2 Achtergronden

### 1.2.1 Aandoening

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een zeldzame erfelijke spierziekte. SMA wordt in de grote meerderheid van de gevallen veroorzaakt door een afwijking in het *survival motor neuron 1* (SMN1-)gen op chromosoom 5q (~80-90%). Bij vrijwel alle kinderen ontbreekt dit gen, of een deel ervan, op beide chromosomen 5q. In bijna alle gevallen zijn beide ouders drager van een enkelvoudige afwijking in het SMN1-gen (autosomaal recessieve overdraging).<sup>[2]</sup> Als we het in dit rapport over SMA hebben, bedoelen we steeds 5q SMA.

SMN1 op chromosoom 5q codeert voor SMN-eiwit. SMN-eiwit is essentieel voor de functie en overleving van motorneuronen (zenuwcellen uit het ruggenmerg die spierbewegingen aansturen). Afwezigheid of een substantieel tekort aan SMN-eiwit zorgt voor degeneratie van de motorneuronen in de motorische voorhoornen van het ruggenmerg. Geen of gebrekkige signalen worden doorgegeven aan de spieren, met als gevolg verlamming en dunner worden van spieren (atrofie).<sup>[2]</sup> De spierzwakte is symmetrisch, meer proximaal dan distaal en progressief.

Het SMN-eiwit wordt gecodeerd door twee genen: SMN1 en SMN2. Bij alle patiënten met 5q SMA ontbreekt een functioneel SMN1-gen. Daarom zijn SMA patiënten voor de aanmaak van SMN-eiwit aangewezen op SMN2, een soort 'reserve' gen. Dit gen lijkt heel erg op SMN1, maar maakt veel minder functionerend SMN-eiwit aan. In de meeste mRNA transcripten van het SMN2-gen (~90%) ontbreekt exon 7. Hierdoor produceert het SMN2-gen maar voor ~10% normaal functionerend SMN-eiwit. SMA patiënten hebben ten minste één kopie van het SMN2-gen. Meestal varieert het aantal kopieën bij patiënten tussen één en vier. In zeldzame gevallen heeft een individu acht kopieën. Acht SMN2 kopieën beschermt tegen de ontwikkeling van SMA.<sup>[3]</sup>

### 1.2.2 Symptomen en ernst

Het belangrijkste kenmerk van SMA is het verzwakken van bepaalde groepen skeletspieren. Dit leidt tot verminderde mobiliteit, kromming van de wervelkolom, verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de ademhalingsspieren. Het tempo waarin dat gebeurt, verschilt per type.<sup>[2]</sup> SMA beschrijft een continuüm aan fenotypes van één genetisch gedefinieerde maar klinisch heterogene ziekte.

Er zijn vijf verschillende types SMA: SMA type 0, 1, 2, 3 en 4.<sup>[3]</sup> Om welk type het gaat is vast te stellen aan de hand van onder andere de beginleeftijd en de bereikte motorische mijlpalen.

**SMA type 0 (ook wel SMA type 1a genoemd)**

SMA type 0 is de meest ernstige vorm die voor de geboorte begint. Symptomen na de geboorte zijn ernstige spierslakte, gedwongen standen van gewrichten, soms botbreuken en extreem dunne ribben. Vervolgens ontstaan problemen met slikken en ademen. Deze kinderen worden zelden ouder dan 6 maanden.

**SMA type 1 (ziekte van Werdnig Hoffmann)**

Al bij het ongeboren kind kunnen de verschijnselen zich voordoen. De moeder voelt dan tijdens de zwangerschap verminderde bewegingen van de baby. In ongeveer 90% van de gevallen beginnen de verschijnselen van de ziekte niet onmiddellijk na de geboorte maar wel voordat een kindje drie maanden is. De baby's voelen slap aan. Motorische mijlpalen als omrollen, het hoofd in balans houden en optillen of zelfstandig zitten bereiken zij niet. De atrofie is vaak niet waarneembaar vanwege het babyvet. Aanvankelijk zijn de bekkengordel- en beenspieren meer aangedaan

dan de schoudergordel en de armspieren. Ook zijn de bovenbeen- en bovenarmspieren zwakker dan de spieren onder de knie of elleboog. In enkele maanden breidt de spierzwakte zich echter uit. Uiteindelijk ontstaan ook ademhalings- en slikproblemen. Ongeveer 95% van de kinderen overlijdt voordat ze een à twee jaar zijn, meestal aan een longontsteking. Meestal geldt: hoe eerder de ziekte zich voordoet, hoe ernstiger deze verloopt.<sup>[4]</sup>

#### SMA type 2

De eerste ziekteverschijnselen doen zich voor tussen de zes en achttien maanden. Kinderen leren nog wel zitten maar niet zelfstandig staan of lopen. De spieren in de benen zijn erger aangetast dan de spieren in de armen. Bij gestrekte vingers komen dikwijls trillingen voor. Ook de spiervezels in de tong kunnen zich spontaan samentrekken/bewegen (fibrillaties). Doordat kinderen onvoldoende kunnen bewegen, kunnen vergroeiingen ontstaan van de wervelkolom, de knieën, de ellebogen, de vingers en de voeten (contracturen). Bij SMA 2 ontstaan dikwijls problemen met de ademhaling. De ademhaling wordt vaak bemoeilijkt door zwakte van ademhalingsspieren en door het ontstaan van scoliose (vergroeiing van de wervelkolom) waardoor de longen zich moeilijker kunnen ontplooien. Hierdoor is de kans op luchtweginfecties of longontsteking vergroot. Door het afnemen van spierkracht kunnen op den duur slikproblemen voorkomen. Het verloop van de ziekte is ernstiger naarmate deze eerder optreedt. De levensverwachting bij SMA2 is in het algemeen beperkt<sup>[5]</sup> (20-40 jaar<sup>[3]</sup>) maar er zijn grote verschillen van persoon tot persoon in ernst en verloop van SMA2.<sup>[5]</sup>

#### SMA type 3

De leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, varieert sterk. Meestal doet de ziekte zich tussen achttien maanden en vier jaar voor, maar hij kan ook pas op volwassen leeftijd (tot dertig jaar) tot uiting komen. Eerst worden de spieren in het bekken en de bovenbenen dunner en zwakker. Later volgen de spieren in de schouders en bovenarmen. Deze zijn vaak minder aangetast. In circa 30% van de gevallen komen bij gestrekte vingers trillingen voor en ook de tongspieren kunnen zich spontaan samentrekken/bewegen. De eerste klachten zijn moeite met traplopen, een waggelende gang, niet goed kunnen hardlopen en regelmatig vallen. Men heeft dan vaak moeite om zelfstandig overeind te komen. Het kan zijn dat men voor het twintigste jaar een rolstoel nodig heeft maar soms verergert de ziekte zo langzaam dat iemand nog tientallen jaren zelfstandig kan lopen. In het algemeen geldt dat de ziekte ernstiger verloopt naarmate hij eerder optreedt. Een risico is het ontstaan van contracturen en vergroeiingen.<sup>[6]</sup> De levensverwachting is normaal.<sup>[3]</sup>

#### SMA type 4

Wanneer de symptomen zich voor het eerst voordoen na het dertigste levensjaar, wat sporadisch gebeurt, heeft men het ook wel over SMA type 4. Er is vaak een symmetrische zwakte in de bovenarmen en bovenbenen.<sup>[2]</sup>

#### Presymptomatische patiënten

Risdiplam is tevens geregistreerd voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. Er is een beperkte relatie tussen het aantal kopieën SMN2 en het type SMA dat de patiënt zal ontwikkelen (**tabel 2**). Het aantal kopieën van het SMN2-gen is daarom niet te gebruiken als definitieve prognostische marker voor een individuele patiënt. Wel is het zo dat patiënten met 3 of meer SMN2-kopieën over het algemeen een relatief minder ernstig beloop hebben van SMA.<sup>[3]</sup>

**Tabel 2: SMA classificatie en levensverwachting<sup>[3]</sup>**

Type	Leeftijd bij begin symptomen	Inc.(%); prev.(%)	Maximale motorische functie	Aantal kopieën*	Levensverwachting
0	Vóór en bij geboorte	<1;0	Geen	<b>1</b>	Dagen-weken
1	<6 maanden	60;15	Niet zelfstandig zitten	1, <b>2</b> , 3	2 jaar (mediaan)
2	6 - 18 maanden	25;70	Zelfstandig zitten maar niet zelfstandig los lopen	2, <b>3</b> , 4	20-40 jaar
3	3a: 18 maanden - 3 jaar 3b >4 jaar	15;15	Zelfstandig zitten, staan, los lopen en vervolgens regressie	<b>3</b> , <b>4</b> , 5	Normaal
4	>30 jaar	<1;1	Langzame toename van spierzwakte	<b>4</b> , <b>5</b>	Normaal

\* Het gebruikelijke aantal kopieën is **vetgedrukt**

Een probleem in de SMA classificatie is dat het type SMA achteraf wordt bepaald door de leeftijd waarop de eerste symptomen optraden én de bereikte motorische mijlpalen. Doordat de bereikte mijlpaal een onderdeel is van de classificatie, kan er bij diagnose van SMA geen zekerheid zijn over het type SMA. Bij presymptomatische patiënten is daarnaast de leeftijd waarop de eerste symptomen optreden nog onbekend. In dit rapport bedoelt het Zorginstituut met 'type SMA' in een studie daarom altijd het 'verwachte type SMA' op grond van de leeftijd van de eerste symptomen in de studie.

### 1.2.3

#### *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van alle typen SMA wordt samen geschat op 1-2 per 100.000 personen. In Nederland zou dit op een bevolking van ruim 17 miljoen betekenen dat er maximaal ~350 SMA patiënten zijn. De incidentie van alle typen SMA bedraagt gemiddeld ongeveer 8 per 100.000 levend geboren ( $\sim 1$  per 12.000).<sup>[7]</sup> In Nederland worden per jaar naar schatting 15-20 kinderen met SMA geboren (incidentie 1 per 6.000 – 1 per 10.000), waarvan ongeveer de helft SMA type 1 heeft.<sup>[8]</sup>

SMA wordt in juni 2022 opgenomen in de hielprikscreening. Door de ziekte vroeg op te sporen, nog voordat er klinische symptomen zijn, kan behandeling sneller starten waardoor onherstelbare schade en ernstig leed kan worden voorkomen.<sup>[9]</sup>

Op dit moment zijn ruim 410 patiënten in beeld bij het SMA Expertisecentrum. Het SMA expertisecentrum verwacht echter dat de totale Nederlandse SMA populatie ongeveer 510 patiënten bedraagt. De mogelijk 100 patiënten die niet in beeld zijn, zijn naar verwachting voornamelijk oudere (mogelijk veelal type 4) patiënten met een mild ziektebeloop.

### 1.2.4

#### *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De behandeling van SMA type 1 is beschreven in de *Richtlijn spinale musculaire atrofie (SMA) type 1* (2018) die is ontwikkeld door Spierziekten Nederland (SN) onder verantwoordelijkheid van de Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA) en onder auspiciën van de Federatie Medisch Specialisten (FMS).<sup>[8]</sup> De richtlijn beschrijft de best ondersteunende zorg bij patiëntjes met SMA type 1. Best ondersteunende zorg begint direct nadat de diagnose van SMA type 1 is gesteld en bestaat uit aanbevelingen over voeding, houdings- en hanteringsadviezen, ademhaling, palliatieve zorg en organisatie van zorg. De FMS-richtlijn is uitgebracht voordat medicamenteuze behandelingsopties verzekerde zorg waren in Nederland. Wel noemt de richtlijn de registratie van nusinersen sinds mei 2017. De multidisciplinaire richtlijnwerkgroep verwacht dat medicamenteuze



behandelingsopties het natuurlijk beloop van SMA type 1 zullen veranderen, maar dat best ondersteunende zorg een belangrijke rol zal blijven spelen in de begeleiding van deze groep kinderen.<sup>[8]</sup>

#### *Medicamenteuze behandelingsopties*

Sinds het verschijnen van de FMS-richtlijn zijn twee medicamenteuze behandelingsopties voor SMA opgenomen in het basispakket: nusinersen en onasemnogene abeparvovec.

#### Nusinersen

Nusinersen is een oplossing voor intrathecaal gebruik via lumbaalpunctie en verbetert net als risdiplam de werking van SMN2 doordat het inclusie van exon 7 in het SMN2 mRNA transcript verhoogt. Hierdoor kan translatie van het functionele SMN-eiwit van volledige lengte plaatsvinden. Nusinersen wordt sinds 1 augustus 2018 vergoed voor de behandeling van patiënten jonger dan 9,5 jaar:

- met SMA met de eerste symptomen op zuigelingenleeftijd (<6 maanden) met een ziekte duur korter dan 26 weken bij de start van de behandeling (SMA type 1);
- met SMA met de eerste symptomen op latere leeftijd (van 6-20 maanden) bij kinderen met een ziekte duur korter dan 94 maanden bij de start van de behandeling (SMA type 2);
- Presymptomatische zuigelingen met een genetische diagnose van 5q SMA en met 2 of 3 SMN2-kopieën.<sup>[10]</sup>

Voor patiënten ouder dan 9,5 jaar bij start van de behandeling is de effectiviteit van nusinersen (nog) niet vastgesteld. Voor deze patiënten geldt een (tijdelijke) vergoeding via voorwaardelijke toelating. Dat houdt in dat voor patiënten met 5q SMA die 9,5 jaar en ouder zijn nusinersen per 1 januari 2020 voorwaardelijk is toegelaten tot het basispakket van de Zvw voor een periode van 7 jaar. De voorwaarde is dat patiënten deelnemen aan het onderzoek naar de effectiviteit en kosteneffectiviteit van nusinersen.<sup>[11]</sup>

#### Onasemnogene abeparvovec

Onasemnogene abepovavec is een gentherapie die de oorzaak van SMA aanpakt. Het middel voegt het ontbrekend SMN1-gen weer toe. Hierdoor kan het eiwit weer worden gemaakt en stopt het ziekteproces. Onasemnogene abeparvovec wordt sinds 1 november 2021 vergoed voor de behandeling van:

- patiënten met SMA bij wie het SMN1-gen ontbreekt en die de diagnose SMA type 1 hebben;
- presymptomatische patiënten met SMA bij wie het SMN1-gen ontbreekt en die maximaal 3 kopieën van het SMN2-gen hebben.<sup>[12]</sup>

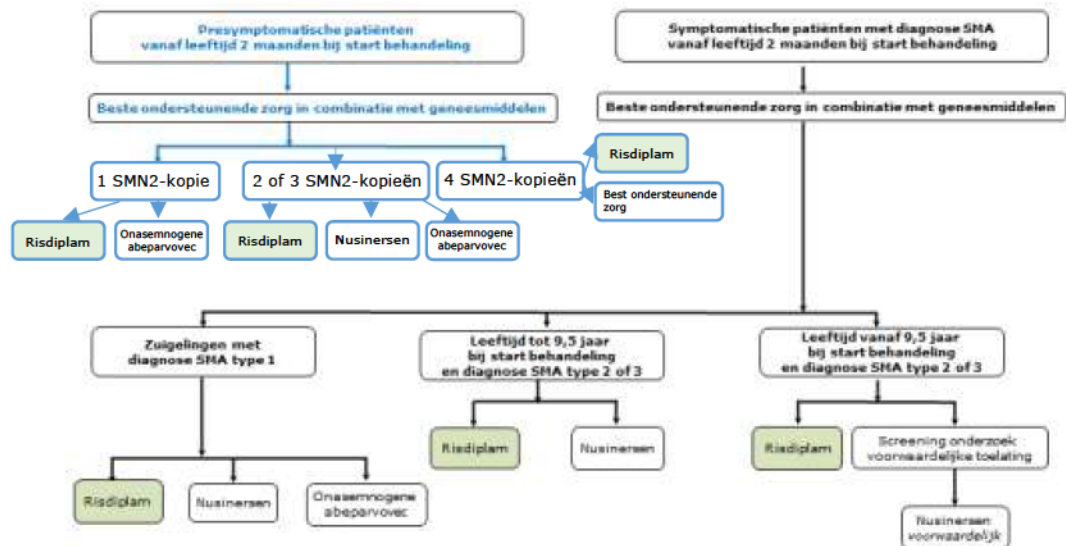
#### *Vergelijkende behandelingen*

Het medicamenteuze behandelingsalgoritme is weergegeven in **figuur 1**. Alle medicamenteuze behandelingsopties worden toegevoegd aan best ondersteunende zorg. Het Zorginstituut komt uit op de volgende vergelijkende behandelingen:

- Patiënten met SMA type 1:
  - Voor patiënten met SMA type 1 zijn onasemnogene abeparvovec en nusinersen de vergelijkende behandelingen.
- Patiënten met SMA type 2 of 3:
  - Voor patiënten <9,5 jaar oud bij start van de behandeling met SMA type 2 en 3 is nusinersen de vergelijkende behandeling.
  - Voor patiënten >9,5 jaar oud bij start van de behandeling met SMA type 2 en 3 voldoet nusinersen (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk en is best ondersteunende zorg de vergelijkende behandeling.
- Presymptomatische patiënten:

- Voor patiënten met 1 SMN2-kopie is onasemnogene abeparvovec de vergelijkende behandeling;
- Voor patiënten met 2 of 3 SMN2-kopieën zijn onasemnogene abeparvovec en nusinersen de vergelijkende behandelingen;
- Voor patiënten met 4 SMN2-kopieën is best ondersteunende zorg de vergelijkende behandeling.

**Figuur 1: Behandelalgoritme voor patiënten met SMA die bij start van de behandeling ouder zijn dan 2 maanden en de verwachte plaats van risdiplam in de behandeling**



## 2 Methode systematisch literatuuronderzoek

### 2.1 Vraagstelling

Voldoet risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen aan de stand van de wetenschap en praktijk?

#### 2.1.1 PICO

##### Tabel 3: PICO

Patiëntenpopulatie	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1</li><li>2. Patiënten tot maximaal 9,5 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 2 of 3</li><li>3. Patiënten van 9,5 jaar en ouder met een klinische diagnose van SMA type 2 of 3</li><li>4. Presymptomatische patiënten met één kopie van het SMN2-gen</li><li>5. Presymptomatische patiënten met twee of drie kopieën van het SMN2-gen</li><li>6. Presymptomatische patiënten met vier kopieën van het SMN2-gen</li></ol>
Interventie	1 t/m 6: Risdiplam toegevoegd aan best ondersteunende zorg
Controle-interventie	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Onasemnogene abeparvovec* en nusinersen*</li><li>2. Nusinersen*</li><li>3. Placebo*</li><li>4. Onasemnogene abeparvovec*</li><li>5. Onasemnogene abeparvovec* en nusinersen*</li><li>6. Placebo*</li></ol>
Cruciale uitkomsten	<p>* Toegevoegd aan best ondersteunende zorg</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Algehele overleving en beademingsvrije overleving (tijd tot permanente beademing)</li></ul> <p>Op de korte termijn met name voor de subgroep met type 1; op de langere termijn ook voor type 2</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mobiliteit en spierfunctie</li></ul> <p>Bij type 1 gemeten met HINE-2, WHO <i>motor milestones</i>, BSID-III en/of CHOP-INTEND; bij type 2 en 3 gemeten met HFMSE en/of MFM32</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li></ul> <p>Alle typen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Staken vanwege ongunstige effecten</li></ul> <p>Alle typen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mobiliteit en spierfunctie</li></ul>
Belangrijke uitkomsten	Bij verwacht type 2 en 3 gemeten met RULM
Relevante follow-up duur	De studieduur moet lang genoeg zijn om een effect op de ziekteprogressie en invaliditeit aan te kunnen tonen. De behandelduur is voor de cruciale uitkomstmaten bij voorkeur langer dan 1 jaar. Klinische onderzoeken met kortere follow-up kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs en worden om die reden niet geëxcludeerd.

## Studiedesign

Om de waarde van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec en nusinersen te bepalen gaat de voorkeur uit naar direct-vergelijkende gerandomiseerde, geblindeerde fase 3 studies. Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat randomisatie en het selecteren van een controlegroep mogelijk zijn, maar lastig aangezien het een zeldzame aandoening betreft. Nusinersen en onasemnogene abeparvovec waren niet beschikbaar voor patiënten bij start van de risdiplam studies. Vanwege de snelle achteruitgang van SMA in type 1 patiënten is het onethisch om een placebo-arm in de studies toe te voegen.

### 2.1.2

#### *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

##### Algehele overleving en beademingsvrije overleving

Algehele overleving en eventvrije overleving (tijd tot permanente beademing) zijn afhankelijk van de ondersteunende zorg die per land, per instituut en per behandelaar kan verschillen.

*Klinische relevantiegrens:* De mediane overleving bij patiënten met SMA type 1 is twee jaar. De levensverwachting bij patiënten met SMA type 2 bedraagt 20 tot 40 jaar. Bij patiënten met SMA type 3 is de levensverwachting normaal.<sup>[3]</sup> Voor een eventueel effect op mortaliteit of longfunctie bij de populatie met SMA type 2 of 3 is een lange follow-up nodig. Om te bepalen of het effect klinisch relevant is gaat het Zorginstituut uit van de *default* klinische relevantiegrens.

##### Mobiliteit en spierfunctie

##### *SMA type 1*

##### HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION-2 (HINE-2)

De HINE-2 is een neurologisch onderzoek gericht op kinderen tussen 2-24 maanden en bestaat uit 37 items verdeeld in drie secties. Sectie 1 is neurologisch, sectie 2 bepaalt de mijlpalen in de ontwikkeling [hoofd, zitten, grijpen, schoppen, rollen, kruipen, staan en lopen (**figuur 2**)] en sectie 3 gaat over gedrag.<sup>[13, 14]</sup>

*Klinische relevantiegrens:* Baby's met SMA type 1 zullen in de definitie niet kunnen zitten en ontwikkelen na de diagnose meestal geen nieuwe motorische mijlpalen. Tijdens een scopingsbijeenkomst gehouden op 11 april 2017 in het kader van de beoordeling van nusinersen (Spinraza®) kwam naar voren dat de HINE weliswaar een bij SMA niet gevalideerde uitkomstmaat is, maar dat als daar bij kinderen met SMA type 1 een verbetering wordt gezien, dit alleen aan de medicatie is toe te schrijven.



**Figuur 2: Motorische mijlpalen gemeten volgens HINE**












<b>Head control</b>	Unable to maintain head upright normal up to 3m	Wobbles normal up to 4m	Maintained upright all the time normal from 5m		
<b>Sitting</b>	Cannot sit	With support at hips  normal at 4m	Props  normal at 6m	Stable sit  normal at 7-8m	Pivots (rotates)  normal at 9m
<b>Voluntary grasp – note side</b>	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp	
<b>Ability to kick in supine</b>	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertically)  normal at 3m	Touches leg  normal at 4-5m	Touches toes  normal at 5-6m
<b>Rolling</b>	No rolling	Rolling to side (normal at 4m)	Prone to supine (normal at 6 m)	Supine to prone (normal at 6 m)	
<b>Crawling or bottom shuffling</b>	Does not lift head	On elbow  (normal at 3 m)	On outstretched hand  (normal at 4m)	Crawling flat on abdomen  (normal at 8m)	Crawling on hands and knees  (normal at 10m)
<b>Standing</b>	Does not support weight	Supports weight (normal at 4m)	Stands with support (normal at 7m)	Stands unaided (normal at 12m)	
<b>Walking</b>		Bouncing (normal at 6m)	Cruising (walks holding on) (normal at 12m)	Walking independently (normal by 15m)	

Fig. 1. HINE scoring module illustrating the motor developmental milestones.

#### BAYLEY SCALES OF INFANT AND TODDLER DEVELOPMENT – THIRD EDITION (BSID-III)

De BSID-III is een veelgebruikt instrument voor de ontwikkeling van kinderen van 1-42 maanden (3,5 jaar) met een hoge betrouwbaarheid en validiteit. De BSID bestaat uit vijf schalen. Drie schalen (cognitief, motorisch, taal) worden ingevuld aan de hand van interactie met het kind en twee schalen (sociaal-emotioneel, adaptief gedrag) worden uitgevoerd met vragenlijsten voor ouders.<sup>[15]</sup> De grove-motoriekschaal is te gebruiken om het bereiken van motorische mijlpalen te beoordelen. De grove-motoriekschaal is niet ontworpen voor kinderen met ernstige neuromusculaire aandoeningen, zoals SMA. Daarom is de schaal aangepast om toe te kunnen passen bij patiënten met SMA. In de aangepaste versie van de schaal worden de items opnieuw geordend en geclusterd te beginnen met zitten teneinde het kind niet te veel te vermoeien en beoordeling mogelijk te maken. De beoordelingen zelf worden uitgevoerd zoals gedefinieerd in de oorspronkelijke schaal.

*Klinische relevantiegrens:* Baby's met SMA type 1 zullen in de definitie niet kunnen zitten en ontwikkelen na de diagnose meestal geen nieuwe motorische mijlpalen. Het behalen van nieuwe motorische mijlpalen, waaronder kunnen zitten, wordt daarom beschouwd als een klinisch relevant effect.

#### CHILDREN'S HOSPITAL OF PHILADELPHIA INFANT TEST FOR NEUROMUSCULAR DISEASE (CHOP-INTEND)

De CHOP-INTEND is een bij SMA gevalideerde uitkomstmaat voor kinderen tot 2

jaar. Het meetinstrument, door de arts gescoord, bestaat uit 16 items waarop de motorische functie en kracht van de baby wordt uitgedrukt. De mogelijke scores lopen van 0 (slechtst mogelijke totale score) tot 64 (best mogelijke totale score). *Klinische relevantiegrens:* Een kind met type 1 SMA heeft gemiddeld een score van 20-22 onafhankelijk van de leeftijd.<sup>[3]</sup> In de NeuroNext prospectieve, longitudinale natuurhistorische studie was de gemiddelde CHOP-INTEND score statistisch significant lager bij kinderen met SMA type 1 (n=26) vergeleken met een controlegroep van gezonde kinderen (n=27): 21,4±9,6 bij een gemiddelde leeftijd van 3,7 maanden vs. 50,1±10,2 bij een gemiddelde leeftijd van 3,3 maanden ( $p<0,01$ ).<sup>[16]</sup> In een kleine, natuurhistorische studie over SMA type 1 werd op de CHOP-INTEND een gemiddelde verandering van -1,27 (95% CI, -2,33 tot -0,21) punten per jaar gevonden.<sup>[17]</sup> Verbeteringen op de CHOP-INTEND zijn in natuurhistorische studies zelden waargenomen.<sup>[18, 19]</sup> Een verbetering op de CHOP-INTEND wordt door het Zorginstituut daarom als klinisch relevant beschouwd.

### SMA type 2 en 3

#### MFM32

Met de MFM-test is de motorische functie bij patiënten met neuromusculaire aandoeningen, waaronder SMA, te beoordelen. De test is gevalideerd voor patiënten van 6 jaar en ouder.<sup>[20]</sup> In een recente studie is de validiteit en betrouwbaarheid bij kinderen van 2-5 jaar oud met neuromusculaire aandoeningen aangetoond.<sup>[21]</sup> De MFM32 bevat 32 items die zijn onderverdeeld in drie domeinen: D1 (13 items getest in staande positie en met verplaatsingen), D2 (12 items die de axiale en proximale motorische functie van de ledematen vertegenwoordigen) en D3 (7 items met betrekking tot de distale motorische functie). Alle items worden beoordeeld op een 4-puntsschaal van 0 (kan de taak niet uitvoeren of de uitgangspositie niet behouden) tot 3 (voert de taak volledig en normaal uit). De 32 scores worden opgeteld en vervolgens omgezet in een 0-100 schaal om een totaalscore te krijgen, uitgedrukt als het percentage van de maximaal mogelijke score. Hoe lager de totaalscore, hoe ernstiger de beperking.<sup>[20]</sup> Met de MFM32 is in een brede patiëntpopulatie met verschillende stadia van SMA ziekteprogressie de motorische functie te meten: van ambulante tot niet-ambulante patiënten met een progressieve ziekte.

*Klinische relevantiegrens:* Er is geen MCID vastgesteld voor de MFM32.

Natuurhistorische data bij patiënten tussen de 5,7 en 59 jaar uit Frankrijk, België en Zwitserland laten zien dat de achteruitgang van de MFM32 totaalscore over de tijd ongeveer -0,9 punten per jaar bedraagt voor patiënten met SMA type 2 (n=12) en ongeveer -0,6 punten per jaar voor patiënten met SMA type 3 (n=19).<sup>[22]</sup> In een Nederlandse studie was de jaarlijkse achteruitgang van de MFM-score bij patiënten met SMA type 2a (n=32) -0,67 punten en bij patiënten met SMA type 2 b (n=28) -0,48 punten. Bij patiënten met SMA type 3a (n=37) en 3b (n=34) was dit respectievelijk -0,75 en -1,00 punten.<sup>[23]</sup> SMA is een progressieve aandoening. Kleine verbeteringen, en ook stabilisatie, worden door patiënten en ook de beroepsgroep als klinisch zinvol beschouwd.<sup>[24, 25]</sup>

#### HAMMERSMITH FUNCTION MOTOR SCALE EXPANDED (HFMSE)

HFMSE meet op 33 items de grove motoriek. De fijne motoriek wordt niet gemeten. Elk item wordt gescoord op een 0-2 schaal door een klinische evaluator. De maximale score is 66. Hoe hoger de score, hoe beter het motorisch functioneren. De schaal is geschikt voor ambulante en niet-ambulante kinderen (>2 jaar) en volwassenen met type 2 en type 3 SMA.<sup>[26]</sup> In een groot wereldwijd cohort van 268 patiënten (2,5-55,5 jaar; 68 ambulant en 200 niet-ambulant) met type 2 en 3 SMA varieerden de HFMSE-scores van 0-66; gemiddeld 23,38 (SD: 20,07).<sup>[27]</sup> De 12 maanden verandering varieerde van -14 tot +9 HFMSE-punten. Bij ambulante patiënten (met type 3 SMA) was de gemiddelde HFMSE score 53,6 (SD 6,8) en bij

niet ambulante patiënten 13,8 (SD 11,0). Bij ambulante patiënten ziet men geen leeftijdsverschillen en is het beeld stabiel met geringe veranderingen op de HFMSE gemeten na een follow up van 1 jaar. Voor SMA type 2 kinderen die niet kunnen lopen zag men grote leeftijdsafhankelijke verschillen in toe- en afname van de HFMSE score. Kinderen onder de 5 jaar kunnen nog nieuwe mijlpalen bereiken en de motorische functie kan nog verbeteren, ook zonder medicatie. Tot een leeftijd van 4,35 jaar neemt men in HFSME-uitgangswaarden een helling waar met toename van 6,1 HFSME-punten/jaar. De gemiddelde verandering over 12 maanden was +0,04 (SE: 0,34). Er is grote individuele variatie, terwijl de verschillen (verbeteringen/verslechtingen) op groepsniveau zijn vastgesteld. Niet ambulante kinderen tussen 5-15 hebben de grootste kans op vermindering van de motorische functie; bij kinderen tussen 4,35 -15,2 jaar zag men een helling met afname van 7,2 HFSME-punten/jaar. De gemiddelde verandering over 12 maanden was -0,96 (SE 0,24). Kinderen > 15 jaar met SMA hebben een meer stabiel beeld. De gemiddelde verandering over 12 maanden was -0,35 (SE 0,34).<sup>[27]</sup> In een Nederlandse studie was de jaarlijkse achteruitgang van de HFMSE-score bij patiënten met SMA type 2a (n=68) -0,29 punten en bij patiënten met SMA type 2b (n=49) -0,46 punten. Bij patiënten met SMA type 3a (n=63) en 3b (n=40) was dit respectievelijk -0,73 en -0,56 punten.<sup>[23]</sup>

*Klinische relevantiegrens:* Er is geen officieel gepubliceerde MCID, maar in eerder onderzoek van Swoboda *et al.* (2010)<sup>[28]</sup> is voor de HFMSE uitgegaan van een MCID grenswaarde van 3 punten (op grond van een SD van 3,2 in een eerdere studie). Recent werd een verschil van 2 punten door Williams *et al.* 2019 aangemerkt als een klinisch relevant verschil.<sup>[26]</sup> Op de scopingsbijeenkomst van nusinersen gaf men als verwachting aan dat met de HFMSE binnen 2 jaar iets op het natuurlijk beloop zou zijn te meten. Bij volwassenen acht men het meten van een effect moeilijker omdat daar de spierfunctie slechts geleidelijk verslechtert; een te meten verschil t.o.v. het natuurlijk beloop zou niet meer dan een paar punten per jaar kunnen zijn. De klinisch expert geeft aan dat patiënten effectiviteit van een behandeling voor SMA definiëren als ten minste remming van progressie van de ziekte ten opzichte van het natuurlijk beloop.

#### Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten beschouwt het Zorginstituut als cruciale uitkomstmaat. Daarnaast geeft het Zorginstituut in dit rapport een overzicht van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij risdiplom en de vergelijkende behandelingen nusinersen en onasemnogene abeparvovec.

#### Incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten neemt het Zorginstituut mee als cruciale uitkomstmaat in de Gradebeoordeling. Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

### 2.1.2.1 Belangrijke uitkomstmaten

#### Mobiliteit en spierfunctie

##### RULM

De gevalideerde RULM-schaal is specifiek ontworpen om de functie van de bovenste ledematen bij patiënten met SMA te beoordelen.<sup>[29, 30]</sup> Dit meetinstrument wordt vaak gebruikt om de HFMSE aan te vullen gezien het gebrek aan items betreffende bovenste ledematen in de HFMSE.<sup>[26]</sup> De RULM bestaat uit 19 items die de proximale

en distale motorische functies van de arm testen. Het meet functies die verband houden met het dagelijks leven en is van toepassing op kinderen vanaf 30 maanden. De totaalscore varieert van 0 tot 37 waarbij hogere scores staan voor beter functioneren van de bovenste ledematen. Natuurhistorische gegevens laten zien dat over 12 maanden de gemiddelde verandering in de RULM-score -0,4 punten is bij patiënten met SMA type 2 en 3 in de leeftijd van 2,7-49,7 jaar.<sup>[31]</sup> In een studie met 107 patiënten uit Italië, de Verenigde Staten en het Verenigd Koninkrijk (54 patiënten met SMA type 2 en 53 patiënten met SMA type 3), bedroeg de gemiddelde achteruitgang in RULM na 1 en 2 jaar respectievelijk -0,36 en -0,79 punten.<sup>[32]</sup> De studie laat zien dat er grote verschillen zijn in RULM achteruitgang tussen de SMA subtypes en status van ambulante. SMA type 2 patiënten vertonen consistent een daling die hoger is dan de gemiddelde daling (-0,78 na 1 jaar en -1,52 na 2 jaar). Bij de SMA type 3 patiënten lijkt eerder sprake te zijn van stabilisatie (+0,06 na 1 jaar en -0,06 na 2 jaar), waarbij in de subgroep ambulante type 3 patiënten zelfs een toename in RULM-score werd gezien (+0,06 na 1 jaar en +0,40 na 2 jaar) terwijl dit in de subgroep van niet-ambulante type 3 patiënten +0,06 na 1 jaar en -0,94 na 2 jaar was.

*Klinische relevantiegrens:* Patiënten en zorgverleners rapporteerden dat kleine verbeteringen en stabilisatie op de RULM een betekenisvolle impact hebben op het dagelijks leven.<sup>[26, 33]</sup> Dit lijkt met name te gelden voor de patiënten met SMA type 2 en niet-ambulante patiënten met SMA type 3.<sup>[32]</sup>

## 2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in februari 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over risdiplam en beste ondersteunende zorg bij voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. De exacte zoekstrategie is weergegeven in **bijlage 1**.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC)<sup>[1]</sup> van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR)<sup>[26]</sup> van de European Medicines Agency (EMA).

## 2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Richtlijnen van vakverenigingen;
- 2) Gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek met placebo of een actieve behandeling.

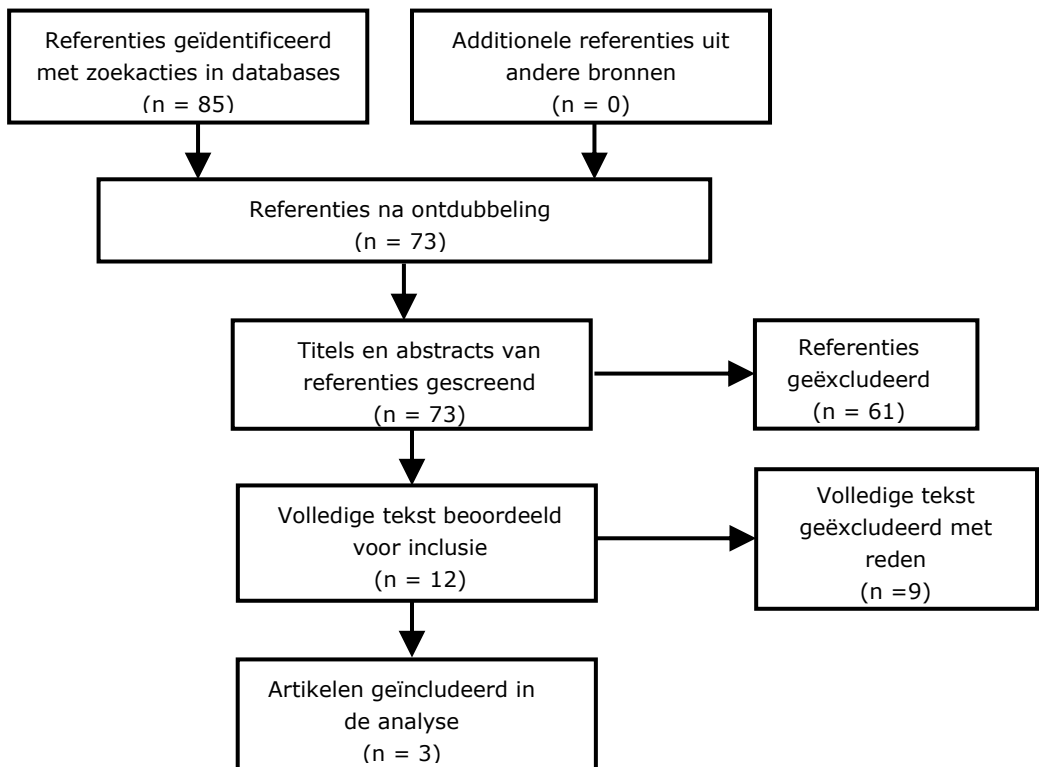
Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- 1) Congresbijdragen;
- 2) Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews).

## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 73 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies werden geïncludeerd. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in **bijlage 2**. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in **bijlage 3**. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in **bijlage 4**.

### 3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

In dit rapport worden allereerst de registratiestudies van risdiplam gegrade om te beoordelen of risdiplam een meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg. Daarnaast is risdiplam indirect vergeleken met nusinersen en onasemnogene abeparvovec in een *indirect treatment comparison* (ITC). Ook deze ITC wordt door het Zorginstituut gegrade.

#### 3.2.1 Risdiplam

##### 3.2.1.1 SMA type 1 FIREFISH (Darras *et al.* (2021)<sup>[34]</sup>)

De FIREFISH-studie is een open-label onderzoek met twee delen waarin de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van risdiplam werden onderzocht bij symptomatische patiënten met SMA type 1. Alle patiënten hadden genetisch bevestigde ziekte met 2 kopieën van het SMN2-gen. Deel 1 van



FIREFISH werd opgezet als het dosisbepalende deel van het onderzoek. Het bevestigende deel 2 van het FIREFISH-onderzoek – een fase 2/3 *open-label*, enkel-armige studie – evalueerde de werkzaamheid van risdiplam. Patiënten uit deel 1 deden niet mee aan deel 2.<sup>[35, 34]</sup> Aan deel 2 van FIREFISH deden 41 patiënten met SMA type 1 mee. De mediane leeftijd bij het optreden van de eerste klinische verschijnselen van SMA type 1 was 1,5 maand (spreiding: 1,0-3,0 maanden). De mediane leeftijd bij inclusie was 5,3 maanden (spreiding: 2,2-6,9 maanden) en de mediane tijd tussen eerste optreden van de symptomen en de eerste dosis was 3,4 maanden (spreiding: 1,0-6,0 maanden). 54% van de kindjes waren meisje. Op baseline was de mediane CHOP-INTEND-score 22,0 punten (spreiding: 8,0-37,0) en de HINE-2-score 1,0 (spreiding: 0,0-5,0). 39 van de 41 kinderen (95%) konden slikken en 29 van de 41 kinderen (71%) ontvingen geen pulmonaire zorg. Van de 12 kinderen die wel pulmonaire zorg kregen, kregen 11 kinderen dit profylactisch. Geen van de kinderen was in staat te zitten op baseline. Het belangrijkste werkzaamheidseindpunt was het vermogen om ten minste 5 seconden zonder ondersteuning te kunnen zitten, zoals gemeten aan de hand van onderdeel 22 van de grove-motoriek van de BSID-III, na 12 maanden behandeling. In de publicatie werden voor de secundaire eindpunten vergelijkingen gemaakt met de bovenste grens van het 90% betrouwbaarheidsinterval van natuurhistorische data van 16 kinderen met type 1 SMA met twee kopieën van SMN2 (NeuroNEXT-studie).<sup>[34]</sup>

#### 3.2.1.2

##### SMA type 2 en 3

##### SUNFISH (Mercuri et al. (2022))<sup>[36]</sup>

SUNFISH is een multicenter onderzoek met 2 delen om de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van risdiplam bij patiënten met SMA type 2 of type 3 van 2-25 jaar oud te onderzoeken. Deel 1 was het verkennende dosisbepalende deel en deel 2 was het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde bevestigende deel. Patiënten uit deel 1 deden niet mee aan deel 2. SUNFISH deel 2 is het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde deel van het SUNFISH-onderzoek bij 180 niet-ambulante patiënten met SMA type 2 (71%) of type 3 (29%). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar de therapeutische dosis risdiplam of placebo. Randomisatie werd gestratificeerd naar leeftijdsgroep (2 tot 5, 6 tot 11, 12 tot 17, 18 tot 25 jaar). De mediane leeftijd van patiënten aan het begin van de behandeling was 9,0 jaar (spreiding: 2-25 jaar), de mediane tijd tussen optreden van eerste SMA-symptomen tot de eerste behandeling was 102,6 (1-275) maanden. Bij inclusie in het onderzoek was 30% 2-5 jaar oud, 32% 6-11 jaar, 26% 12-17 jaar en 12% 18-25 jaar. Op baseline had 67% van de patiënten scoliose (32% van de patiënten had ernstige scoliose). Patiënten hadden een gemiddelde MFM32-score op baseline van 46,1 (SD 11,5) en een RULM-score van 20,1. Het primaire eindpunt is de verandering ten opzichte van baseline van de totale MFM32-score na 12 maanden.<sup>[36]</sup>

#### 3.2.1.3

##### Presymptomatische patiënten

Er zijn geen publicaties die rapporteren over de effectiviteit van risdiplam bij presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

#### 3.2.1.4

##### *Indirect treatment comparison* (ITC) (Ribero et al. (2022))<sup>[37]</sup>

In een *indirect treatment comparison* (ITC) zijn individuele patiëntdata van risdiplam bij patiënten met SMA type 1, 2 en 3 indirect vergeleken met geaggregeerde data van gepubliceerde studies van nusinersen en onasemnogene abeparovovec. Een *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) was de methode van voorkeur, *simulated treatment comparison* (STC) werd verkend wanneer een MAIC niet uitvoerbaar was vanwege beperkte overlap tussen populaties. Onaangepaste indirecte vergelijking, waarbij de behandelingen werden vergeleken

zonder aanpassing van de imbalance in prognostische en predictieve factoren werd eveneens uitgevoerd. De ITC includeerde in totaal vijf studies.<sup>[37]</sup>

### *SMA type 1*

Drie studies rapporteerden over data in SMA type 1 patiënten: FIREFISH (een fase 2/3, open-label, enkelarmige studie naar risdiplam), ENDEAR (een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, *sham*-gecontroleerde studie naar nusinersen) en STRIVE-US (een fase 3, open-label, enkelarmige studie naar onasemnogene abeparovoc). De FIREFISH-studie bestaat uit 2 delen. Voor de ITC-analyse werden patiënten geselecteerd uit het 'hoge doseringscohort' van FIREFISH deel 1 (de dosis die werd geselecteerd voor deel 2) en alle patiënten die deelnamen aan deel 2. De individuele patiëntdata van risdiplam werden gematcht op drie matchingfactoren met de geaggregeerde patiëntdata van nusinersen en onasemnogene abeparovoc:

- gemiddelde leeftijd bij eerste dosering;
- ziekte duur bij screening;
- baseline CHOP-INTEND-score (motorisch functioneren).

Gemiddelde leeftijd bij start van de symptomen is een vaak gerapporteerde prognostische factor. Deze werd niet geïnccludeerd als covariaat aangezien het een functie is van zowel leeftijd bij eerste dosering en duur van de symptomen, welke werden geïnccludeerd als covariaten. SMN2 kopie aantal is ook een prognostische factor, maar was niet geselecteerd als covariaat, omdat alle studies enkel patiënten met twee SMN2-kopieën includeerden. Gerapporteerde eindpunten bij SMA type 1 waren onder andere (eventvrije) overleving, waarbij eventvrije overleving is gedefinieerd als dood of permanente beademing en verandering in de CHOP-INTEND-score.<sup>[37]</sup>

### *SMA type 2 en 3*

Twee studies rapporteerden over data in SMA type 2 en 3 patiënten: SUNFISH (een fase 2/3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie naar risdiplam) en CHERISH (een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, *sham-procedure* gecontroleerde studie naar nusinersen). Enkel data van deel 2 van de SUNFISH-studie werden geselecteerd voor de ITC-analyse. De individuele patiëntdata van risdiplam en geaggregeerde data van nusinersen waren beschikbaar. Aangenomen werd dat de placebo-arm in de SUNFISH-studie en de *sham*-arm in de CHERISH-studie equivalent zijn.

Het primaire eindpunt van SUNFISH (MFM32) was niet bepaald in CHERISH. Het primaire eindpunt van CHERISH (HFMSE) was een secundair eindpunt in SUNFISH. De RULM-score was in beide studies geïnccludeerd als secundair eindpunt. In SUNFISH werd een bredere populatie geïnccludeerd dan in CHERISH:

- Leeftijd (SUNFISH: 2-25 jaar vs. CHERISH: 2-9 jaar);
- HFMSE-score (SUNFISH: 41% score <10 vs. CHERISH: range 10-54);
- Ernstige scoliose (SUNFISH: 32% vs. CHERISH: 0% (exclusie criterium));
- Ernstige contracturen (SUNFISH: toegestaan vs. CHERISH: exclusie criterium).

Vanwege de grote heterogeniteit in predictieve factoren werd in eerste instantie een *anchored* MAIC<sup>1</sup> uitgevoerd. Patiënten die niet zouden zijn geïnccludeerd in de CHERISH studie werden eerst geëxcludeerd uit de analyse set voordat de MAIC werd uitgevoerd: patiënten >9 jaar, patiënten met een baseline HFMSE score <10 en patiënten met ernstige scoliose. 68 SUNFISH patiënten bleven over in de analyse subset. Na deze eerste selectie bleven tussen de SUNFISH subset en CHERISH verschillen bestaan in leeftijd, aantal SMN2 kopieën en HFMSE en RULM baseline scores. MAIC werd toegepast om verdere imbalance te reduceren. De individuele patiëntdata van risdiplam (SUNFISH) werd gematcht op drie matchingsfactoren met

<sup>1</sup> In een *anchored* MAIC zijn de twee middelen die indirect met elkaar vergeleken worden beiden onderzocht in een direct-vergelijkende studie met een vergelijkbare controle-arm. Aangenomen werd dat de placebo-arm in de SUNFISH-studie (risdiplam) en de *sham*-arm in de CHERISH-studie (nusinersen) equivalent zijn.

de geaggregeerde patiëntdata van nusinersen (CHERISH):

- Leeftijd bij screening;
- Aantal SMN2 kopieën;
- Baseline motorische functie, waarbij HFMSE score werd gebruikt als een maat voor baseline motorische functie voor de analyse van HFMSE-eindpunten en de RULM-score voor de analyse van RULM- en ernstige ongunstige effecten eindpunten. De totale *effective sample size* van beide armen werd geschat op 37,1 wanneer gematcht op RULM-baselinescore en 43,4 wanneer gematcht op HFMSE-baselinescore.<sup>[37]</sup>

**Bijlage 5** geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

### 3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet.

De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (**bijlage 6**). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, matig, laag of zeer laag zijn.

#### 3.3.1.1 SMA type 1

##### Algehele overleving en beademingsvrije overleving

###### *Risdiplam vs. historische controle*

3 van de 41 kindjes die werden behandeld met risdiplam overleefde binnen 12 maanden na start van de behandeling als gevolg van SMA-gerelateerde respiratoire complicaties. Daarmee waren 38 van de 41 kindjes (93%; 95%-BI:79-98) na 12 maanden behandeling nog in leven. De gemiddelde leeftijd van deze kinderen bedroeg op dat moment ongeveer 18 maanden. In de natuurhistorische controle was ongeveer 38% van de kindjes nog in leven (geschat met behulp van Kaplan-Meier methodologie bij een leeftijd van 18 maanden).<sup>[34]</sup> Dit komt ongeveer overeen met 6 van de 16 kindjes in de natuurhistorische controle (38%; 95%-BI:16-64). Het bijbehorend relatief risico is 2,47 (95%-BI:1,31-4,68;  $p=0,006$ ).

35 van de 41 kindjes (85%; 95%-BI:70-93) was beademingsvrij na 12 maanden behandelen. In de natuurhistorische controle was ongeveer 20% van de 18 maanden oude kindjes beademingsvrij (geschat met behulp van Kaplan-Meier methodologie bij een leeftijd van 18 maanden).<sup>[34]</sup> Dit komt ongeveer overeen met 3 van de 16 kindjes in de natuurhistorische controle (19%; 95%-BI:5-46). Het bijbehorend relatief risico is 4,55 (95%-BI:1,63-12,73;  $p=0,004$ ).

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg op de kans op (beademingsvrije) overleving is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [indirecte vergelijking met een historische controle waarbij residuele confounding, zoals verschillen in beste ondersteunende zorg tussen beide behandelarmen, niet uit te sluiten is]).

###### *Risdiplam vs. nusinersen (MAIC)*

De *effective sample size* (ESS) van risdiplam was gereduceerd naar 36,5 van een totaal van 58 FIREFISH patiënten (62,9%). De *hazard ratio* (HR) voor overleving



van risdiplam versus nusinersen werd geschat op 0,26 (95%-BI:0,03–0,67). De HR voor eventvrije (beademingsvrije) overleving van risdiplam versus nusinersen werd geschat op 0,20 (95%-BI:0,06–0,42) in de MAIC analyse.<sup>[37]</sup>

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van nusinersen op de kans op (beademingsvrije) overleving is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [MAIC waarbij residuele confounding, zoals verschillen in beste ondersteunende zorg tussen beide behandelarmen, niet uit te sluiten is]).

#### *Risdiplam vs. onasemnogene abeparvovec (STC)*

Vanwege beperkte overlap in prognostische factoren resulteerde matching van FIREFISH (risdiplam) met STRIVE-US (onasemnogene abeparvovec) in een *effective sample size* (ESS) van 2,1 van een totaal sample van 58 FIREFISH patiëntjes (3,6%). Relatieve effecten konden daarom niet worden bepaald met behulp van een MAIC. In plaats daarvan werd een *simulated treatment comparison* (STC) toegepast. Omdat ziekte duur niet was gerapporteerd in de STRIVE-US-studie kon deze factor niet worden geïncorporeerd als een covariaat in de modellen. STC gaf een HR van 0,94 (95%-BI:0,03–4,06) voor eventvrije overleving van risdiplam vs. onasemnogene abeparvovec.<sup>[37]</sup> Een HR voor overleving is niet gerapporteerd in de ITC.

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec op de kans op overleving is onbekend. Dit omdat het bewijs ontbreekt voor deze uitkomstmaat.

Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec op de kans op beademingsvrije overleving is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** [STC waarbij ziekte duur niet kon worden geïncorporeerd als covariaat in de modellen en waarbij residuele confounding, zoals verschillen in beste ondersteunende zorg tussen beide behandelarmen, niet uit te sluiten is] en **onnauwkeurigheid**).

#### Mobiliteit en spierfunctie

##### *Risdiplam vs. historische controle*

12 van de 41 kindjes (29%; 95%-BI:16–46) waren in staat te zitten zonder ondersteuning voor ten minste 5 seconden na 12 maanden behandeling met risdiplam.<sup>[34]</sup> Natuurhistorische data laten zien dat onbehandelde patiënten met SMA type 1 zelfstandig zitten niet bereiken.<sup>[17, 38]</sup>

Na 12 maanden behandelen had 23 van de 41 kinderen een CHOP-INTEND-score van 40 of hoger (56%; 95%-BI:40–72) en 37 van de 41 kinderen had een toename van ten minste 4 punten ten opzichte van baseline (90%; 95%-BI:77–97). In de natuurhistorische controle behaalde geen van de kinderen een CHOP-INTEND-score van 40 of hoger of een toename van ten minste 4 punten ten opzichte van baseline<sup>[34]</sup> (beiden 0%; 95%-BI:0–24). Het RR voor een CHOP-INTEND-score van 40 of hoger is 19,02 (95%-BI:1,22–295,78;  $p=0,04$ ) en het RR voor een toename van ten minste 4 punten ten opzichte van baseline is 30,36 (95%-BI:1,97–466,77;  $p=0,01$ ).

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg op verbetering van mobiliteit en spierfunctie is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias** en **onnauwkeurigheid**).

##### *Risdiplam vs. nusinersen*

De MAIC-analyse van risdiplam versus nusinersen gaf een OR van 4,29 (95%-BI:1,14–14,90;  $p<0,05$ ) voor zitten zonder ondersteuning  $\geq 30$  seconden gemeten met HINE2.<sup>[37]</sup>

Voor een verbetering van de CHOP-INTEND-score  $\geq 4$  punten vond de MAIC analyse een OR van 7,59 (95%-BI: 3,06–35,71) in het voordeel van risdiplam. De kans op

het bereiken van een totale CHOP-INTEND-score  $\geq 40$  punten was groter in de risdiplamgroep dan in de nusinersengroep: OR=2,86 (95%-BI:1,43–6,09).<sup>[37]</sup>  
Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van nusinersen op verbetering van mobiliteit en spierfunctie is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias en onnauwkeurigheid**).

#### *Risdiplam vs. onasemnogene abeparvovec*

De STC-analyses voor zitten zonder ondersteuning voor  $\geq 5$  seconden (BSID-III), het primaire eindpunt van FIREFISH (risdiplam) kon niet worden uitgevoerd, omdat dit niet was gerapporteerd in STRIVE-US (onasemnogene abeparvovec). In plaats daarvan werd de motorische mijlpaal zelfstandig zitten  $\geq 30$  seconden zoals vastgesteld met BSID-III beoordeeld.<sup>[37]</sup>

STC-analyses van CHOP-INTEND-eindpunten gaven een OR van 2,30 (95%-BI:0,23–54,09) voor een totaalscore  $\geq 40$  punten en een OR van 15,04 (95%-BI:0,70–18.366,51) voor een verbetering van  $\geq 4$  punten in het voordeel van risdiplam.<sup>[37]</sup>

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec op verbetering van mobiliteit en spierfunctie is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit vanwege **risico op bias en onnauwkeurigheid**).

### 3.3.1.2 SMA type 2 en 3

#### Mobiliteit en spierfunctie

#### *Risdiplam vs. placebo*

##### MFM32

De *least squares mean change from baseline* in MFM32 totaalscore was 1,36 (95%-BI:0,61–2,11) in de risdiplamgroep (n=115) en -0,19 (95%-BI:-1,22–0,84) in de placebogroep (n=59) (0 is geen verandering). Het behandelverschil bedroeg 1,55 (95%-BI:0,30–2,81;  $p=0,016$ ) in het voordeel van risdiplam.<sup>[36]</sup>

Bij 44 van de 115 patiënten (38,3%) behandeld met risdiplam nam de MFM32 totaalscore na 12 maanden behandelen met  $\geq 3$  punten toe. In de placebogroep was dit bij 14 van de 59 patiënten (23,7%) het geval. De bijbehorende odds ratio is 2,35 (95%-BI:1,01–5,44;  $p=0,047$ ).<sup>[36]</sup> Het bijbehorende relatieve risico is 1,61 (95%-BI:0,97–2,69).

In **tabel 4** is tevens per leeftijdscategorie het percentage patiënten met een toename van  $\geq 3$  punten in de MFM32 totaalscore weergegeven.

Gradeconclusie: Door het brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onzeker of risdiplam resulteert in een klinisch relevante verhoging van de motorische functie zoals gemeten met MFM32 (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen]).

**Tabel 4: Verandering in MFM32 totaalscore ten opzichte van baseline  $\geq 0$  en  $\geq 3$  na 12 maanden en per leeftijdscategorie**

Percentage of Patients		
<b>Change in MFM32 total score <math>\geq 3</math></b>		
Age Category	Risdiplam	Placebo
2-5 years (N=55)	78.1%	52.9%
6-11 years (N=57)	28.2%	16.7%
12-17 years (N=46)	20.0%	6.3%
18-25 years (N=22)	14.3%	12.5%
<b>Change in MFM32 total score <math>\leq 0</math></b>		
Age Category	Risdiplam	Placebo
2-5 years (N=55)	87.5%	70.6%
6-11 years (N=57)	64.1%	50.0%
12-17 years (N=46)	63.3%	50.0%
18-25 years (N=22)	57.1%	37.5%

#### HFMSE

De *least squares mean change from baseline* in HFMSE totaalscore was 0,95 (95%-BI:0,29-1,61) in de risdiplamgroep (n=120) en 0,37 (95%-BI:-0,54-1,28) in de placebogroep (n=60). Het behandelverschil bedroeg 0,58 (95%-BI:-0,53-1,69; niet statistisch significant verschillend).<sup>[36]</sup>

Bij 46 van de 120 patiënten (38%) behandeld met risdiplam nam de HFMSE totaalscore na 12 maanden behandelen met  $\geq 2$  punten toe. In de placebogroep was dit bij 20 van de 60 patiënten (33%) het geval. De bijbehorende odds ratio is 1,23 (95%-BI:0,60-2,53; niet statistisch significant verschillend).<sup>[36]</sup> Het bijbehorende relatieve risico is 1,15 (95%-BI:0,75-1,76; niet statistisch significant verschillend). **Gradeconclusie:** Risdiplam heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op het motorisch vermogen zoals gemeten met HFMSE (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen]).

#### RULM

De *least squares mean change from baseline* in RULM totaalscore was 1,61 (95%-BI:1,00-2,22) in de risdiplamgroep (n=119) en 0,02 (95%-BI:-0,83-0,87) in de placebogroep (n=58). Het behandelverschil bedroeg 1,59 (95%-BI:0,55-2,62). Bij 57 van de 119 patiënten (47,9%) behandeld met risdiplam nam de RULM totaalscore na 12 maanden behandelen met  $\geq 2$  punten toe. In de placebogroep was dit bij 18 van de 58 patiënten (31%,0) het geval. De bijbehorende odds ratio is 2,18 (95%-BI:1,05 - 4,54).<sup>[36]</sup> Het bijbehorende relatieve risico is 1,54 (95%-BI:1,01-2,37;  $p=0,046$ ).

**Gradeconclusie:** Risdiplam verhoogt statistisch significant de motorische functie zoals gemeten met RULM en dit is waarschijnlijk een klinisch relevant effect (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen]).

#### *Risdiplam vs. nusinersen*

##### MFM32

MFM32, het primaire eindpunt van de SUNFISH-studie was niet gemeten in de CHERISH-studie. Een indirecte vergelijking kon daarom niet worden gemaakt.

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van nusinersen op de MFM32-score is onbekend. Dit omdat het bewijs voor nusinersen, de vergelijkende behandeling van risdiplam, ontbreekt voor deze uitkomstmaat.

#### HFMSE

De MAIC-analyse van het HFMSE-eindpunt was niet uit te voeren. Ondanks succesvolle matching op de gemiddelde waarde van de drie matchingfactoren (leeftijd, baseline score en aantal SMN2-kopieën), waren de placebo-arm van SUNFISH en de *sham* controle-arm van CHERISH niet vergelijkbaar. In de SUNFISH placebo-arm was na 12 maanden behandelen zowel de verandering in HFMSE-score ten opzichte van baseline als de proportie responders hoger dan in de CHERISH-*sham*-arm: respectievelijk 2,1 vs. 0,2 punten en 49% vs. 26%.<sup>[37]</sup>

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van nusinersen op de HFMSE-score is onbekend. Dit omdat de (subset-)populaties in SUNFISH en CHERISH te veel van elkaar verschillen om conclusies te kunnen trekken over de relatieve effectiviteit.

#### RULM

Na matching waren de placebo-arm van SUNFISH en de *sham* controle-arm van CHERISH vergelijkbaar wat betreft het RULM-eindpunt: respectievelijk 0,8 vs. 0,7 punten. Na 12 maanden behandelen was zowel de verandering in RULM-score ten opzichte van baseline als de proportie responders redelijk vergelijkbaar in de SUNFISH placebo-arm en CHERISH *sham*-arm: 64% vs. 56%.<sup>[37]</sup>

Het relatieve verschil in responders op RULM tussen risdiplam en nusinersen was 2,64 (95%-BI:0-117,94, niet statistisch significant verschillend) in het voordeel van risdiplam.

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van nusinersen op de RULM-score is zeer onzeker (zeer lage kwaliteit van bewijs vanwege **risico op bias** en **onnauwkeurigheid** [beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden]).

- 3.3.1.3 Presymptomatische patiënten  
Gepubliceerde gegevens over het effect van risdiplam bij presymptomatische patiënten zijn nog niet beschikbaar. Het effect van risdiplam bij deze patiëntgroep kan daarom niet worden gegrade. Ook de indirecte vergelijkingen met nusinersen en onasemnogene abeparovect zijn daardoor niet uit te voeren.

#### 3.3.2 Overige overwegingen

##### 3.3.2.1 SMA type 1

###### *Risdiplam vs. historische controle*

De effectiviteit van risdiplam werd onderzocht in een *open-label* enkelarmige studie (FIREFISH) bij kinderen met genetisch bevestigde SMA type 1.<sup>[34]</sup> Tijdens de start van de studie waren er nog geen ziekte-modificerende therapieën toegelaten tot de markt wat een actieve vergelijkende arm niet mogelijk maakte. Vanwege de snelle achteruitgang van patiënten met SMA type 1 zijn de effecten van risdiplam vergeleken met een natuurhistorische controle. Het natuurlijk beloop van type 1 SMA is bekend, waarbij patiënten de mijlpaal zitten zonder ondersteuning nooit bereiken. Een placebo-gecontroleerde studie werd daarom onethisch geacht. De EMA constateerde dat de populatie in de NeuroNEXT SMA infant biomarker study het meest gelijkwaardig is aan de verwachte populatie in FIREFISH.<sup>[26]</sup> De NeuroNEXT-studie includeerde onder andere 16 kinderen met twee kopieën van het SMN2 gen. Ook de patiënten in FIREFISH hadden twee kopieën van het SMN2 gen. De indirecte vergelijking is echter lastig. De historische controle data beschrijven het natuurlijke beloop van een klein aantal patiënten (N=16) en waren afkomstig van een beperkt

aantal landen en plaatsen, met name uitgevoerd in de Verenigde Staten. Enkele eindpunten zijn afhankelijk van best ondersteunende zorg die per behandelcentrum kunnen verschillen. De multicenter FIREFISH studie is uitgevoerd in verschillende delen van de wereld waar de best ondersteunende zorg en daarmee patiëntuitkomsten substantieel kunnen verschillen. Dit geeft risico op bias en maakt vergelijking tussen de FIREFISH-studieresultaten en natuurhistorische controle moeilijk.

Zitten zonder ondersteuning is een motorische mijlpaal die nooit wordt bereikt bij onbehandelde patiënten met SMA type 1. Het bereiken van deze motorische mijlpaal is daardoor enkel toe te schrijven aan de medicatie, in dit geval risdiplam. Na 12 maanden behandeling bereikte 29,3% (95%-BI: 16-46%) van het risdiplamcohort deze motorische mijlpaal. De kans op overleving (RR=2,47; 95%-BI:1,31-4,68) en beademingsvrije overleving (RR=4,55; 95%-BI:1,63-12,73) nemen toe en er worden ten opzichte van de natuurhistorische controle grote effecten gezien op toename in motorische functie en kracht: RR=19,02 (95%-BI:1,22-295,78) voor een totaalscore  $\geq 40$  punten op de CHOP-INTEND en RR=30,36 (95%-BI:1,97-466,77) voor een toename  $\geq 4$  punten op de CHOP-INTEND ten opzichte van baseline. De scores op Sectie 2 van het HINE-2 onderzoek (motorische mijlpalen) – een bij SMA niet-gevalideerde uitkomstmaat – laten een vergelijkbaar beeld zien als de CHOP-INTEND.<sup>[34]</sup> Langetermijn behandeling met risdiplam wordt momenteel geëvalueerd in een lopende *open-label* extensie studie met een totale duur van ten minste 5 jaar.<sup>[26]</sup> Ondanks onzekerheden veroorzaakt door de ongecontroleerde, niet-gerandomiseerde, kortdurende studieopzet en residuele confounding en alhoewel de relevantie van zitten  $\geq 5$  seconden niet geheel duidelijk is, concludeert het Zorginstituut, vanwege de grote effecten op korte termijn, die in onbehandelde patiëntjes met SMA type 1 niet of nauwelijks gezien worden, dat risdiplam toegevoegd aan best ondersteunende zorg bij patiënten met SMA type 1 tot klinisch relevant gunstigere effecten leidt dan enkel behandelen met best ondersteunende zorg. Bovendien blijkt uit 24 maanden resultaten dat patiënten blijven verbeteren bij langduriger behandeling met risdiplam. Additionele motorische mijlpalen worden bereikt en een hoge proportie patiënten blijft *eventvrij* (levend zonder permanente ventilatie na 24 maanden behandeling).<sup>[26]</sup>

#### *Risdiplam vs. nusinersen*

In een MAIC is getracht een indirecte vergelijking met respectievelijk nusinersen en onasemnogene abeparvovec te maken.<sup>[37]</sup> Deze vergelijkingen zijn zeer onzeker. SMA is een heterogene aandoening en er zijn vele factoren die het ziekteproces kunnen beïnvloeden. Hiervoor is in een MAIC niet allemaal te corrigeren. Vandaar dat het risico op bias ook na matching nog steeds aanwezig geacht wordt. Alhoewel de indirecte vergelijking een klinisch relevant effect op (beademingsvrije) overleving, het bereiken van de motorische mijlpaal zelfstandig zitten en een verbetering van de motorische functie en kracht ten opzichte van nusinersen lijkt aan te tonen, is dit vanwege de onzekerheid over de indirecte vergelijking niet hard te maken. Van beide middelen is aangetoond dat ze klinisch relevant effectiever zijn dan best ondersteunende zorg. Enkel een direct-vergelijkende studie kan een mogelijk klinisch relevant grotere kans op gunstige effecten van risdiplam ten opzichte van nusinersen, zoals wordt gesuggereerd in de MAIC, aantonen.

#### *Risdiplam vs. onasemnogene abeparvovec*

Risdiplam is in een STC indirect vergeleken met onasemnogene abeparvovec. Een MAIC bleek niet mogelijk aangezien na matching de *effective sample size* slechts 2,1 bedroeg (3,6% van het totaal aantal behandelde patiëntjes met risdiplam in de FIREFISH-studie).<sup>[37]</sup> Dit laat duidelijk zien dat de populaties van FIREFISH en STRIVE-US erg van elkaar verschillen. Vanwege risico op bias en onnauwkeurigheid



is de relatieve effectiviteit van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec ook in een STC niet goed te beoordelen. Van zowel risdiplam als onasemnogene abeparvovec is aangetoond dat de gunstige effecten klinisch relevant groter zijn ten opzichte van best ondersteunende zorg. Enkel een direct-vergelijkende studie kan de relatieve effectiviteit van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec aantonen.

### 3.3.2.2 SMA type 2 en 3

#### *Risdiplam vs. historisch controle*

Risdiplam is onderzocht in een heterogene populatie. De ranges (min-max) van baseline totaalscores voor MFM32, HFMSE en RULM waren breed: MFM32: 17-72 punten; HFMSE: 0-48 punten; RULM: 3-38 punten. Alle patiënten hadden SMA type 2 of 3 en waren niet-ambulant.<sup>[36, 26]</sup> Bij niet-ambulante patiënten met SMA is behoud van axiale motoriek (grote motoriek van het hoofd), proximale motoriek (grote motoriek van romp, schouder en bovenarm) en distale motoriek (fijne motoriek van pols, hand en vingers) extra belangrijk. Behoud van deze motorische functies speelt een belangrijke rol bij onafhankelijkheid bij essentiële dagelijkse activiteiten zoals eten, wassen en aankleden. Behoud van distale motoriek is in het bijzonder belangrijk voor het aangaan van sociale connecties (telefoon en computergebruik) en bedienen van de rolstoel.<sup>[26]</sup> Axiale, proximale en distale motoriek worden gemeten met de MFM32. De HFMSE meet de axiale en proximale motoriek, maar niet de distale motoriek.<sup>[26]</sup>

Wijngaarde *et al.*<sup>[23]</sup> toonden aan dat er een hoge mate van correlatie bestaat tussen de HFMSE en de MFM32. Het voornaamste verschil in deze twee schalen zit volgens de Nederlands klinisch expert in de zogeheten *ceiling* en *floor* effecten waar deze schalen mee kampen. Daarbij kan aangenomen worden dat MFM32 wat sensitiever is onderin de schaal en daarmee voor het meten van effecten in minder fitte patiënten, en HFMSE wat sensitiever is bovenin de schaal en daarmee een wat sensitiever instrument is bij fittere patiënten.

Risdiplam liet verbeteringen in de MFM32 totaalscore zien ten opzichte van placebo. Deze verbeteringen werden met name gedreven door de axiale en proximale (D2) en distale (D3) domeinen van de MFM32 schaal. In vergelijking met placebo liet een grotere groep patiënten in de risdiplam-arm een toename van 3 punten op de MFM32-schaal zien.<sup>[36]</sup> Deze toename van 3 punten representeert het behalen van een nieuwe functie of een verbetering in verschillende functies op een item niveau en is volgens de EMA te beschouwen als een klinisch relevant effect.<sup>[26]</sup> Geprespecificeerde subgroepanalyses geven aan dat de grootste verbeteringen werden gezien bij de jongste patiënten (2-5 jaar), gevolgd door patiënten van 6-11 jaar en 12-17 jaar oud. In de oudste leeftijdsgroep (18-25 jaar) werd geen verbetering  $\geq 3$  punten in MFM32-score ten opzichte van baseline gezien in de risdiplam-arm. In alle leeftijdsgroepen werd stabilisatie of verbetering in MFM32 totaalscore gezien (een verandering  $\geq 0$  punten).<sup>[36]</sup> Patiënten en hun verzorgers noemen zowel verbetering als stabilisatie van mobiliteit en spierfunctie een belangrijke behandeluitkomst voor patiënten.<sup>[26]</sup> Ter vergelijking: In een observationele, retrospectieve, multicenter cohortstudie nam de MFM32 score af met -0,9 (SD=1,5) en -0,6 (SD=4) punten bij patiënten met respectievelijk SMA type 2 en type 3.<sup>[22]</sup>

Op HFMSE werd geen verschil aangetoond tussen de placebo- en risdiplamarm. Gelet op de geïnccludeerde patiënten in de SUNFISH-studie, waarbij 41% van de patiënten bij screening een HFMSE-score  $< 10$  punten had<sup>[36]</sup>, lijkt MFM32 echter een geschiktere schaal dan de HFMSE en concluderen we dat risdiplam een gunstig

effect heeft op het ziekteverloop van SMA. Dit wordt bevestigd door de resultaten behaald op de RULM-schaal waarmee de distale motorische vaardigheden gemeten worden. In de risdiplam-arm bereikte een groter percentage van de patiënten een toename van kracht in de armen, gemeten als een verandering in RULM-score  $\geq 2$  punten, dan in de placebogroep. Geprespecificeerde subgroepanalyses tonen aan dat de grootste verbeteringen in RULM bij de 2 tot 5-jarigen werd gedetecteerd (OR=3,41 (95%-BI:1,55 – 5,26) en daarna in de groep 18 tot 25 jaar (OR=1,74 (95%-BI: 1,06 – 4,53)).<sup>[36]</sup> Alhoewel de studie niet *gepowered* was om een significant verschil tussen subgroepen aan te tonen, suggereren deze uitkomsten dat ook bij jongvolwassenen, ondanks de verder gevorderde ziekte, risdiplam een toegevoegde waarde lijkt te hebben in het vertragen van de aandoening. Gelet op het werkingsmechanisme van risdiplam (functionerend SMN-eiwit verhogen) in combinatie met het progressieve beloop van SMA, is te verwachten dat de grootste gezondheidswinst te behalen valt bij de jongste patiënten waarbij nog geen accumulatie van ziekte-gerelateerde schade is opgetreden. Het is daarom onzeker of risdiplam bij patiënten ouder dan 25 jaar ook een toegevoegde waarde heeft in het vertragen van de aandoening.

SMA type 2 en 3 zijn langzaam progressieve aandoeningen. Een follow-up duur van 12 maanden is daarom relatief kort. Studieresultaten na 24 maanden behandelen laten echter zien dat effecten die werden waargenomen na 12 maanden behandelen over het algemeen behouden blijven.<sup>[26]</sup>

Risdiplam is niet onderzocht in ambulante patiënten of in patiënten >25 jaar en enkel mild tot matig ernstige patiënten werden geïncludeerd. De respons in ernstig zieke patiënten is daarom onbekend.

#### *Risdiplam vs. nusinersen*

In een *anchored* MAIC is getracht een indirecte vergelijking uit te voeren met risdiplam. Omdat de MFM32 in de CHERISH (nusinersen) studie niet was afgenomen, was op deze uitkomstmaat een indirecte vergelijking niet te maken. Een indirecte vergelijking om het relatieve effect van risdiplam ten opzichte van nusinersen op de uitkomstmaat HFMSE aan te tonen, bleek niet mogelijk: na matching was de verandering in HFMSE-score ten opzichte van baseline en de proportie responders in de SUNFISH-placebo-arm hoger dan in de CHERISH-*sham*-arm. Aangezien de controle-armen van beide studies ook na matching verschilden, blijken de patiënten in de twee verschillende studies te veel van elkaar te verschillen om iets te kunnen zeggen over de relatieve effectiviteit.<sup>[37]</sup> Enkel een direct-vergelijkende studie kan hier uitsluitel over geven. Het is daarom aan de behandelaar om per patiënt te bepalen welke behandeling het meest geschikt is.

#### 3.3.2.3 Presymptomatische patiënten

Er zijn geen gegevens gepubliceerd over de effectiviteit van risdiplam bij presymptomatische kinderen met één tot vier SMN2-kopieën. Momenteel loopt de RAINBOWFISH-studie die is opgezet om de indicatie van risdiplam uit te kunnen breiden voor patiënten jonger dan twee maanden. Deze studie met een studieduur van 8 jaar, en een follow-up duur van ten minste 5 jaar voor elk kind, zal tevens kunnen bevestigen of risdiplam bij presymptomatische kinderen effectief is.<sup>[26]</sup>

Ondanks dat effectiviteitsdata voor deze groep presymptomatische patiëntjes nog niet beschikbaar was, heeft de EMA registratie toegekend (mits ouder dan 2 maanden). SMA is het gevolg van een niet-functionerend SMN1-gen en een te laag functionerend SMN-eiwit geproduceerd door het SMN2-gen. Kinderen geboren met meerdere kopieën van het SMN2-gen hebben een milder fenotype. Dit laat zien dat de pathofysiologie van de ziekte veroorzaakt wordt door insufficiënte productie van

functioneel SMN-eiwit. Daarnaast lijkt het effect van risdiplam groter bij een kortere ziekteduur, waarbij het tekort aan SMN-eiwit nog niet zoveel schade aan de spierfunctie heeft veroorzaakt. Het grootste deel van de patiënten met 4 SMN2 kopieën heeft SMA type 2 (11%) of type 3 (82%). Aangezien in de klinische studies (FIREFISH EN SUNFISH) patiënten met SMA type 1, 2 en 3 zijn geïnccludeerd met twee tot vier kopieën van het SMA2-gen, is risdiplam tevens geregistreerd voor de behandeling van presymptomatische patiënten met een tot vier kopieën van het SMN2-gen.<sup>[26]</sup>

Eerder oordeelde het Zorginstituut op grond van een beperkte hoeveelheid data, een indirecte vergelijking met natuurlijk beloop en gecombineerd met extrapolatie van het werkingsmechanisme dat nusinersen bij presymptomatische zuigelingen met twee of drie SMN2 kopieën voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.<sup>[10]</sup> Risdiplam heeft eenzelfde werkingsmechanisme als nusinersen.

### 3.4 Ongunstige effecten

#### Risdiplam

Bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd (SMA type 1) waren koorts (48,4%), huiduitslag (27,4%) en diarree (16,1%) de vaakst voorkomende ongunstige effecten tijdens de klinische onderzoeken met risdiplam.

Bij patiënten die SMA op latere leeftijd kregen (SMA type 2 en 3) waren koorts (21,7%), hoofdpijn (20,0%), huiduitslag (16,7%) en diarree (16,7%) de vaakst voorkomende ongunstige effecten tijdens klinische onderzoeken met risdiplam.

De bovengenoemde ongunstige effecten traden op zonder identificeerbaar klinisch of tijds patroon en herstelden over het algemeen ondanks dat de behandeling werd voortgezet bij zowel patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd als patiënten die SMA op latere leeftijd kregen.<sup>[1]</sup>

#### Nusinersen

Zeer vaak gemelde ongunstige effecten na toediening van nusinersen waren braken, hoofdpijn en rugpijn.<sup>[39]</sup>

#### Onasemnogene abeparvovec

De meest frequent gemelde ongunstige effecten na toediening waren verhoogde leverenzymen (24,2%), hepatotoxiciteit (9,1%), braken (8,1%) en koorts (5,1%).<sup>[40]</sup>

**Tabel 5: Ongunstige effecten van risdiplam vergeleken met nusinersen en onasemnogene abeparvovec**

<i>meest frequent</i>	<i>risdiplam<sup>[1]</sup></i>	<i>nusinersen<sup>[39]**</sup></i>	<i>onasemnogene abeparvovec<sup>[40]</sup></i>
<i>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</i>			<i>vaak: trombocytopenie niet bekend**: trombotische microangiopathie</i>
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> <i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i>	<i>zeer vaak: diarree</i> <i>vaak: misselijkheid*, mondulceraties en aften</i>	<i>zeer vaak: braken</i>	<i>Vaak: braken</i>
<i>Lever- en galaandoeningen</i>			<i>Vaak: hepatotoxiciteit niet bekend**: acuut leverfalen, acute leverschade</i>



<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	zeer vaak: huiduitslag*	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	zeer vaak: <b>hoofdpijn*</b>	zeer vaak: <b>hoofdpijn</b>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	zeer vaak: <b>koorts</b> (waaronder zeer hoge koorts)	<b>vaak: koorts</b>
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	<i>vaak: urineweginfectie (waaronder cystitis)</i>	
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>	<i>vaak: artralgie*</i>	zeer vaak: rugpijn
<i>Onderzoeken</i>		zeer vaak: leverenzymen verhoogd <i>vaak: troponine verhoogd, troponine T verhoogd, plaatjestelling verlaagd</i>

\* Gerapporteerd bij patiënten met eerste SMA-symptomen op latere leeftijd (type 2 en 3), maar niet van toepassing bij patiënten met eerste SMA-symptomen op zuigelingenleeftijd (type 1).

\*\* De SmPC van nusinersen meldt alleen de zeer vaak voorkomende ongunstige effecten ( $\geq 1/10$ ) en niet de vaak voorkomende ongunstige effecten ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

\* Omvat huiduitslag, maculopapuleuze uitslag, erythemateuze uitslag, erytheem, dermatitis, allergische dermatitis, papuleuze uitslag, folliculitis.

\*\* Behandelingssgerelateerde ongunstige effecten gemeld buiten de klinische onderzoeken, waaronder in de postmarketingsetting.

### 3.4.1.1 SMA type 1

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Alle 41 patiënten (100%) ervoeren een ongunstig effect. Bij 24 (59%) patiënten betrof het een ernstig ongunstig effect. Het is onbekend of deze ernstige ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de interventie.<sup>[34]</sup> In de EPAR is gerapporteerd dat 1 patiënt met SMA type 1, uit een safety pool van 77 patiënten een interventiegerelateerd ongunstig effect ervoerde. Het betrof neutropenie. Er is geen vergelijking gemaakt met historische controle data.

Gradeconclusie: Het effect van risdiplam op het optreden van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van best ondersteunende zorg is onbekend. Dit komt omdat er geen informatie is over het aantal ernstige ongunstige effecten gerelateerd aan best ondersteunende zorg.

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Geen een patiënt stak de behandeling als gevolg van ongunstige effecten.<sup>[34]</sup> Er is geen vergelijking gemaakt met historische controle data.

Gradeconclusie: Het relatieve effect van risdiplam op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten is onbekend. Dit komt omdat er geen informatie is over het aantal stakers van best ondersteunende zorg als gevolg van ongunstige effecten.

### 3.4.1.2 SMA type 2 en 3

#### Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Bij 0 van de 120 patiënten in de risdiplamarm (0%) en 0 van de 60 patiënten in de

placeboarm (0%) trad een interventiegerelateerd ernstig ongunstig effect op.<sup>[36]</sup> Het bijbehorende relatieve risico is 0,50 (95%-BI:0,01 – 25,10); niet statistisch significant verschillend).

Gradeconclusie: Risdiplam heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op het optreden van interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen, maar omdat in beide behandelarmen geen events zijn opgetreden, zijn we er vrij zeker van dat het risico in beide behandelarmen zeer laag zal zijn]).

#### Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

0 van de 120 patiënten in de risdiplamarm (0%) en 0 van de 60 patiënten in de placeboarm (0%) stakten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten.<sup>[36]</sup> Het bijbehorende relatieve risico is 0,5 (95%-BI:0,01–25,10; niet statistisch significant verschillend).

Gradeconclusie: Risdiplam heeft waarschijnlijk geen klinisch relevant effect op het staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten (bewijs van redelijke kwaliteit vanwege **onnauwkeurigheid** [het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen, maar omdat in beide behandelarmen geen events zijn opgetreden, zijn we er vrij zeker van dat het risico in beide behandelarmen zeer laag zal zijn]).

#### 3.4.1.3

##### Presymptomatische patiënten

Gepubliceerde gegevens over het effect van risdiplam bij presymptomatische patiënten zijn nog niet beschikbaar. Het effect van risdiplam bij deze patiëntgroep kan daarom niet worden gegrade. Ook de indirecte vergelijkingen met nusinersen en onasemnogene abeparvovec zijn daardoor niet uit te voeren.

#### 3.4.2

##### Overige overwegingen

Uit FIRESFISH deel 2 en SUNFISH deel 2 blijkt dat risdiplam toegevoegd aan best ondersteunende zorg het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten of staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten bij patiënten met SMA type 1, 2 of 3 waarschijnlijk niet verhoogt.<sup>[34, 36]</sup> Alhoewel voor patiënten met SMA type 1 een vergelijking met best ondersteunende zorg ontbreekt, wordt vanwege het lage aantal events (0 of 1 patiënt) een mogelijk verhoogd risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten of staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van best ondersteunende zorg laag geacht.

De meest voorkomende ongunstige effecten bij patiënten met SMA type 1, 2 of 3 en behandeld met risdiplam zijn koorts, huiduitslag en diarree. Hoofdpijn (20%) en misselijkheid (1,8%) werden vaak gerapporteerd bij patiënten met SMA type 2 en 3, maar niet bij patiënten met SMA type 1. Dit wordt mogelijk veroorzaakt doordat kinderen met SMA type 1 erg jong zijn en niet alle ongunstige effecten die zij ervaren kenbaar kunnen maken.<sup>[26]</sup> Het merendeel van de gerapporteerde ongunstige effecten was niet gerelateerd aan risdiplam. Risdiplam-gerelateerde ongunstige effecten (ongeacht de ernst van het ongunstige effect) losten bij de meeste patiënten vanzelf op. Onopgeloste ongunstige effecten namen bij de meeste patiënten ondanks voortzetting van behandeling met risdiplam niet toe in ernst. Naarmate patiënten met SMA type 1, 2 of 3 langer werden behandeld met risdiplam namen ongunstige effecten in aantal af.<sup>[26]</sup>

De veiligheid van risdiplam bij presymptomatische patiënt is onbekend, maar wordt onderzocht in de RAINBOWFISH studie.<sup>[26]</sup>

De lange termijn veiligheid van risdiplam is onbekend bij alle patiëntgroepen. Deze wordt onderzocht in de open label extensie fases van de verschillende klinische studies voor een periode tot 5 jaar behandeling met risdiplam.<sup>[26]</sup>

#### *Risdiplam vs. nusinersen en onasemnogene abeparvovec*

Het verschil in interventiegerelateerde (ernstige) ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten tussen risdiplam en nusinersen en onasemnogene abeparvovec is niet onderzocht in de MAIC.<sup>[37]</sup> In de beoordeling van nusinersen (2018)<sup>[10]</sup> rapporteerde het Zorginstituut dat er zowel bij patiënten met SMA type 1 als bij patiënten met SMA type 2 en 3 geen ernstige ongunstige effecten waren gemeld die (mogelijk) aan de behandeling toegeschreven konden worden. De meeste ernstige ongunstige effecten waren inherent aan de ziekte. Ook waren er geen gevallen van staken die (mogelijk) toegeschreven konden worden aan de behandeling. Dit komt overeen met de bevindingen van risdiplam. In de beoordeling van onasemnogene abeparvovec (2021)<sup>[12]</sup> concludeerde het Zorginstituut dat uit de beschikbare veiligheidsgegevens blijkt dat onasemnogene abeparvovec zal leiden tot meer behandelingsgerelateerde ongunstige effecten (ongeacht de ernst) dan behandeling met nusinersen. Het aantal ernstige ongunstige effecten, al dan niet gerelateerd aan de behandeling, lijkt lager te zijn bij behandeling met onasemnogene abeparvovec dan met nusinersen, maar de gegevens blijven zeer beperkt vanwege de korte follow-up. Al met al zijn er geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van risdiplam klinisch relevant ongunstiger zou zijn dan de veiligheidsprofielen van nusinersen of onasemnogene abeparvovec.

### 3.5

#### **Ervaring**

De ervaring met risdiplam, nusinersen en onasemnogene abeparvovec is weergegeven in **tabel 6**.

**Tabel 6: Ervaring met risdiplam vergeleken met nusinersen en onasemnogene abeparvovec beste ondersteunende zorg**

	<i>risdiplam</i> <sup>[1]</sup>	<i>nusinersen</i>	<i>onasemnogene abeparvovec</i>
<i>beperkt: &lt; 3 jaar op de markt of &lt; 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	2021	2017	2020
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en &gt; 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: &gt; 10 jaar op de markt</i>			

### 3.6

#### **Toepasbaarheid**

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van risdiplam, nusinersen en onasemnogene abeparvovec.<sup>[1, 39, 40]</sup> In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

#### *Contra-indicaties*

Voor risdiplam, nusinersen en onasemnogene abeparvovec gelden geen specifieke contra-indicaties.<sup>[1, 39, 40]</sup>

#### *Specifieke groepen*

Het wordt niet verwacht dat een dosisaanpassing van risdiplam nodig is bij

patiënten met een verminderde nierfunctie.<sup>[1]</sup> De veiligheid en werkzaamheid van nusinersen en onasemnogene abeparvovec bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn niet vastgesteld.<sup>[39, 40]</sup>

Er is geen dosisaanpassing van risdiplam nodig bij patiënten met een licht of matig verminderde leverfunctie. Patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie zijn niet onderzocht en zouden een verhoogde blootstelling aan risdiplam kunnen hebben.<sup>[1]</sup> Voor nusinersen is het onwaarschijnlijk dat er dosisaanpassingen nodig zijn bij patiënten met leverinsufficiëntie.<sup>[39]</sup> Patiënten met ALAT-, ASAT- of totale bilirubinewaarden (behalve omwille van neonatale geelzucht) >2xULN werden niet bestudeerd in de klinische onderzoeken met onasemnogene abeparvovec. Patiënten met een vooraf bestaande leverfunctiestoornis of een acute virale leverinfectie kunnen een verhoogd risico lopen op acute, ernstige leverschade. Behandeling met onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Een aanpassing van de dosis moet niet worden overwogen.<sup>[40]</sup>

Op basis van beperkte gegevens bij proefpersonen van 65 jaar en ouder is er geen dosisaanpassing van risdiplam nodig bij ouderen.<sup>[1]</sup>

De veiligheid en werkzaamheid van risdiplam bij kinderen <2 maanden zijn nog niet vastgesteld.<sup>[1]</sup> Er is beperkte ervaring met onasemnogene abeparvovec bij patiënten van 2 jaar en ouder of met een lichaamsgewicht boven de 13,5 kg. De veiligheid en werkzaamheid van onasemnogene abeparvovec bij premature pasgeborenen die de a terme gestatieleeftijd nog niet hebben bereikt, zijn niet vastgesteld. Toediening van onasemnogene abeparvovec moet zorgvuldig worden overwogen omdat gelijktijdige behandeling met corticosteroiden een negatief effect kan hebben op de neurologische ontwikkeling.<sup>[40]</sup>

Embryo-foetale toxiciteit is waargenomen tijdens dieronderzoeken met risdiplam. Patiënten die zwanger kunnen worden/kinderen kunnen verwekken moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met risdiplam tot ten minste 1 maand na de laatste dosis bij vrouwelijke patiënten en 4 maanden na de laatste dosis bij mannelijke patiënten.<sup>[1]</sup> Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van nusinersen te vermijden tijdens de zwangerschap.<sup>[39]</sup> Voor onasemnogene abeparvovec zijn gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap niet beschikbaar.<sup>[40]</sup>

Het wordt aanbevolen tijdens de behandeling met risdiplam of nusinersen geen borstvoeding te geven.<sup>[1, 39]</sup> Voor onasemnogene abeparvovec zijn gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding bij de mens niet beschikbaar.<sup>[40]</sup>

Op basis van niet-klinische gegevens wordt niet verwacht dat risdiplam de vruchtbaarheid van de vrouw beïnvloedt. Uit niet-klinische gegevens blijkt dat de vruchtbaarheid van de man tijdens de behandeling kan zijn aangetast.<sup>[1]</sup> Bij toxiciteitsonderzoeken met nusinersen bij dieren werd er geen effect waargenomen op de vrouwelijke of mannelijke vruchtbaarheid. Er zijn geen gegevens beschikbaar ten aanzien van de mogelijke effecten op de vruchtbaarheid bij mensen.<sup>[39]</sup> Voor onasemnogene abeparvovec is geen vruchtbaarheidsonderzoek bij dieren uitgevoerd.<sup>[40]</sup>

### *Interacties*

#### Metabolisme

Risdiplam wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de leverenzymen flavine-mono-

oxygenase 1 en 3 (FMO1 en 3) en door cytochroom-P450-enzymen (CYP) 1A1, 2J2, 3A4 en 3A7.<sup>[1]</sup>

#### Effecten van andere geneesmiddelen op risdiplam, nusinersen en onasemnogene abeparvovec

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig als risdiplam of nusinersen gelijktijdig met een CYP3A-remmer wordt toegediend.<sup>[1, 39]</sup>

Er worden voor risdiplam geen geneesmiddelinteracties verwacht via de FMO1- en FMO3-route.<sup>[1]</sup>

#### Effecten van risdiplam, nusinersen en onasemnogene abeparvovec op andere geneesmiddelen

Een dosisaanpassing van risdiplam of nusinersen voor CYP3A-substraten is niet nodig.<sup>[1, 39]</sup> Op basis van *in vitro*-gegevens kan risdiplam de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden geëlimineerd via MATE1 of MATE2-K, zoals metformine. Indien gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moet er worden gecontroleerd op geneesmiddelgerelateerde toxiciteit en moet verlaging van de dosering van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel worden overwogen indien nodig.<sup>[1]</sup>

Er zijn geen werkzaamheids- of veiligheidsgegevens ter ondersteuning van gelijktijdig gebruik van risdiplam en nusinersen.<sup>[1]</sup>

Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van risdiplam met een geneesmiddel waarvan een toxisch effect op het netvlies bekend is of vermoed wordt.<sup>[1]</sup>

*In-vitro*-onderzoeken wijzen uit dat de kans op interacties met nusinersen door competitie voor plasma-eiwitbinding, of competitie met of remming van transporteiwitten laag is.<sup>[39]</sup> Voor onasemnogene abeparvovec is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.<sup>[40]</sup>

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid van risdiplam bij patiënten die eerder werden behandeld met SMN1-gentherapie.<sup>[1]</sup>

Risdiplam bevat natriumbenzoaat per ml. Natriumbenzoaat kan geelzucht bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.<sup>[1]</sup>

Trombocytopenie en afwijkingen in de bloedstolling (waaronder acute, ernstige trombocytopenie) en renale toxiciteit zijn waargenomen na toediening van subcutaan of intraveneus toegediende antisense-oligonucleotiden anders dan nusinersen.<sup>[39]</sup>

In de post-marketingsetting zijn er bij patiënten die werden behandeld met nusinersen meldingen geweest van communicerende hydrocefalus die gerelateerd was aan meningitis of bloeding.<sup>[39]</sup>

Het voordeel/risicoprofiel van onasemnogene abeparvovec is niet vastgesteld bij patiënten met gevorderde SMA die in leven worden gehouden door middel van continue beademing en bij wie geen verbetering meer kan optreden.<sup>[40]</sup>

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec ontstaat er een immuunrespons op de *capside* van de AAV9, inclusief de vorming van antistoffen tegen de AAV9-*capside*, ondanks het immunomodulerend behandelingschema dat wordt

aanbevolen.<sup>[40]</sup>

Systemische immuunrespons, waaronder immuungemedieerde levertoxiciteit, soms gemeld als acute, ernstige leverschade of acuut leverfalen, is gemeld tijdens het gebruik van onasemnogene abeparvovec.<sup>[40]</sup>

Gevallen van trombotische microangiopathie (TMA) werden gemeld na ongeveer één week na de infusie met onasemnogene abeparvovec in de postmarketingsetting. Zorgverleners moeten worden geïnformeerd over klachten en verschijnselen van TMA en moeten worden geadviseerd om dringende medische hulp in te roepen als dergelijke verschijnselen optreden.<sup>[40]</sup>

Na de infusie met onasemnogene abeparvovec zijn bij sommige patiënten verhogingen van cardiale troponine-I-concentraties waargenomen. Dit kan wijzen op mogelijk letsel aan myocardweefsel.<sup>[40]</sup>

Onasemnogene abeparvovec moet niet tegelijk worden gestart met actieve infecties. Seizoensgebonden profylactische behandelingen, ter voorkoming van infecties met respiratoir syncytieel virus (RSV), worden aanbevolen en dienen *up-to-date* te zijn. Waar mogelijk moet het vaccinatieschema van de patiënt worden aangepast aan de gelijktijdige toediening van corticosteroïden voorafgaand aan en na de infusie met onasemnogene abeparvovec. Als de duur van de behandeling met corticosteroïden wordt verlengd of de dosis wordt verhoogd, moet de behandelend arts bekend zijn met de mogelijkheid van bijnierinsufficiëntie.<sup>[40]</sup>

Onasemnogene abeparvovec wordt tijdelijk uitgescheiden, voornamelijk via afvalproducten van het lichaam. Verzorgers en gezinsleden van de patiënt moeten hierover geadviseerd worden.<sup>[40]</sup>

Patiënten behandeld met onasemnogene abeparvovec mogen geen bloed, organen, weefsels of cellen voor transplantatie doneren.<sup>[40]</sup>

### 3.7 Gebruiksgemak

Risdiplam is voor oraal gebruik en moet worden klaargemaakt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, voordat het wordt verstrekt.<sup>[1]</sup>

Risdiplam wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip, met gebruik van de meegeleverde herbruikbare doseerspuit voor orale toediening. Bij zuigelingen die borstvoeding krijgen moet risdiplam worden toegediend na de borstvoeding. Risdiplam mag niet worden gemengd met melk of flesvoeding.<sup>[1]</sup>

Risdiplam moet direct nadat het in de doseerspuit is opgetrokken worden ingenomen. Als het niet binnen 5 minuten wordt ingenomen moet de inhoud worden verwijderd uit de spuit en moet een nieuwe dosis worden klaargemaakt. Bij knoeien of contact met de huid moet het betrokken gebied met water en zeep worden gewassen.<sup>[1]</sup>

De patiënt moet water drinken nadat risdiplam is ingenomen om zeker te zijn dat het geneesmiddel volledig is ingeslikt. Als de patiënt niet kan slikken en een neussonde of maagsonde heeft, kan risdiplam via de sonde worden toegediend. Na toediening van risdiplam moet de sonde worden doorgespoeld met water.<sup>[1]</sup>

Het gebruiksgemak van risdiplam is weergegeven in **tabel 7**.

**Tabel 7: Gebruiksgemak van risdiplam vergeleken met beste ondersteunende zorg**

	<i>risdiplam</i> <sup>[1]</sup>	<i>nusinersen</i> <sup>[39]</sup>	<i>onasemnogene abeparvovec</i> <sup>[40]</sup>
Toedieningswijze	oraal	intrathecale bolusinjectie	intraveneus
Toedieningsfrequentie	eenmaal daags	<i>oplaaddosis</i> - op dag 0, 14, 28 en 63 <i>onderhoudsdosis</i> - om de 4 maanden	eenmalig

Nusinersen moet na een oplaaddosis op dag 0, 14, 28 en 63 om de 4 maanden worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het verrichten van lumbaalpuncties. Nusinersen wordt toegediend als een intrathecale bolusinjectie gedurende 1 tot 3 minuten, met behulp van een naald voor spinale anesthesie. De injectie mag niet worden toegediend in gebieden van de huid waar tekenen van infectie of ontsteking zijn. Het wordt aangeraden vóór toediening van nusinersen een volume cerebrospinale vloeistof (CSV) equivalent aan het te injecteren volume nusinersen te verwijderen. Bij de toediening van nusinersen kan sedatie nodig zijn, afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Voor geleiding van de intrathecale toediening van nusinersen kan echoscopie (of een andere beeldvormende techniek) worden overwogen, met name bij jongere patiënten en bij patiënten met scoliose. Bij het bereiden en toedienen van nusinersen dienen aseptische technieken te worden gebruikt.<sup>[39]</sup>

Onasemnogene abeparvovec moet met een spuitpomp worden toegediend als een éénmalige intraveneuze infusie met een langzame infusie gedurende ongeveer 60 minuten. Het is raadzaam een tweede katheter in te brengen voor het geval de eerste katheter geblokkeerd raakt. Na afloop van de infusie moet de lijn met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gespoeld. Omdat het geneesmiddel genetisch gemodificeerd organisme bevat moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg gepaste voorzorgsmaatregelen nemen bij het hanteren of toedienen van het geneesmiddel (handschoenen, veiligheidsbril, laboratoriumjas en armbeschermers moeten worden gebruikt).<sup>[40]</sup>

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022



## 4 Eindbeoordeling

### 4.1 Bespreking relevante aspecten

SMA is een zeldzame, heterogene en ernstige aandoening. Inmiddels zijn nusinersen en onasemnogene abeparvovec geregistreerd voor de behandeling van SMA en worden, al dan niet voorwaardelijk, vergoed vanuit de basisverzekering. Omdat bij start van de klinische studies van risdiplam nusinersen en onasemnogene abeparvovec nog niet geregistreerd waren, is risdiplam niet onderzocht in direct vergelijkende studies. In plaats daarvan zijn indirecte vergelijkingen uitgevoerd met nusinersen en onasemnogene abeparvovec. Vanwege verschillen in onder andere in- en exclusiecriteria zijn de indirecte vergelijkingen niet goed uit te voeren. Omdat alle drie de middelen toegevoegd aan best ondersteunende zorg klinisch relevant effectiever lijken dan best ondersteunende zorg bij de behandeling van SMA type 1, 2 en 3, concludeert het Zorginstituut dat het aan de behandelaar is om te beslissen welke behandeling per patiënt het meest geschikt is.

Patiënten met SMA type 2 en 3 die deelnamen aan de SUNFISH studie waren maximaal 25 jaar oud. De grootste effecten werden gezien bij de jongste patiënten (2-5 jaar). Bij vorderen van de leeftijd lijkt de effectiviteit af te nemen, met name bij jongvolwassenen (18-25 jaar). Gelet op het werkingsmechanisme van risdiplam (functionerend SMN-eiwit verhogen) in combinatie met het progressieve beloop van SMA, is te verwachten dat de grootste gezondheidswinst te behalen valt bij de jongste patiënten waarbij nog geen accumulatie van ziekte-gerelateerde schade is opgetreden. Het is daarom onzeker of risdiplam bij patiënten ouder dan 25 jaar een toegevoegde waarde heeft in het vertragen van de aandoening.

Ondanks dat bewijs voor effectiviteit van risdiplam bij presymptomatische patiënten ontbrak, is het middel voor deze groep patiënten wel geregistreerd. De klinische symptomen die horen bij SMA worden veroorzaakt door een tekort aan functionerend SMN-eiwit. Risdiplam verhoogt, net als nusinersen en onasemnogene abeparvovec, het functionerend SMN-eiwit. De Nederlandse SMA beroepsgroep onderschrijft dat behandelingen die starten voordat symptomen zich openbaren het meest effectief zijn. Presymptomatische behandeling wordt in de toekomst relevanter, aangezien SMA vanaf 1 juni 2022 wordt opgenomen in de hielprikscreening.<sup>[9]</sup> Een groep van experts kwamen in 2020 samen om een behandelalgoritme voor SMA te ontwikkelen. De werkgroep deed de aanbeveling om naast kinderen met 2 of 3 kopieën van SMN2 en de diagnose SMA via *newborn* screening ook kinderen met 4 kopieën van SMN2 onmiddellijk te behandelen. De werkgroep erkent dat vroege behandeling mogelijke lange termijn ziektecomplicaties kan voorkomen, de kosten die gerelateerd zijn aan ziektemanagement kan reduceren evenals de angst en stress van ouders die wachten op de dreigende eerste klinische symptomen van SMA.<sup>[41]</sup>

Alhoewel nusinersen en onasemnogene abeparvovec reeds (al dan niet voorwaardelijk) zijn opgenomen in het basispakket, blijft er voor SMA-patiënten een *unmet medical need* voor effectieve behandelingen bestaan. Risdiplam biedt vanwege de orale toedieningsvorm een belangrijk alternatief. Het SMA expertisecentrum geeft aan dat nusinersen voor een grote groep oudere patiënten vanwege de intrathecale toediening geen behandeloptie is (35-40% van de patiënten ouder dan 9,5 jaar die gescreend zijn voor het voorwaardelijke toelatingstraject nusinersen). Daarnaast wordt er onder de patiënten die initieel wel nusinersen kunnen krijgen uitval gezien, omdat de prikplekken na een aantal

injecties dichtgroeien waardoor de epiduraal zak niet meer kan worden bereikt.

Gelet op de ernst van de aandoening is het bijwerkingenprofiel van risdiplam relatief mild. De vaakst voorkomende ongunstige effecten zijn koorts, huiduitslag, diarree, hoofdpijn en misselijkheid. Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten werden niet gerapporteerd en de behandeling werd niet gestaakt vanwege ongunstige effecten. De lange termijn veiligheid is onbekend. Er zijn geen aanwijzingen dat het veiligheidsprofiel van risdiplam klinisch relevant ongunstiger zou zijn dan de veiligheidsprofielen van nusinersen of onasemnogene abeparvovec.

#### 4.2

##### **Eindconclusies**

Risdiplam voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 of voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor patiënten ouder dan 25 jaar met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3 voldoet risdiplam vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## 5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 5.1 Oud advies

Niet van toepassing.

### 5.2 Nieuw advies

Risdiplam is een weesgeneesmiddel dat is geregistreerd voor de behandeling van 5q SMA, een zeldzame, erfelijke, progressieve spierziekte. Het middel is effectief voor patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 en voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. De eerste resultaten zijn veelbelovend, maar er zijn onzekerheden over de effecten, met name op de lange termijn. Aanvullend bewijs over de baten en risico's van risdiplam wordt afgewacht. Gelet op de orale toediening lijkt risdiplam een belangrijke aanvulling op het huidige behandelarsenaal dat bestaat uit nusinersen (intrathecale injecties) en onasemnogene abeparvovec (gentherapie).

De effectiviteit van risdiplam bij patiënten >25 jaar en een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3 is (nog) niet vastgesteld.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

## Bijlage 1: Zoekstrategie

### Zoekstrategie literatuur

Er zijn drie literatuursearches doorgevoerd in PubMed in februari 2022.

#### *Risdiplam*

("5q SMA" OR "SMA" OR "spinal muscular atrophy") AND ("risdiplam" OR "Evrysdi") AND trial

De search leverde 27 hits op, waarvan 4 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria.

- Darras *et al.* (2021) FIREFISH (deel 2) vs. historische controle<sup>[34]</sup>
- Mercuri *et al.* (2022) SUNFISH (deel 2)<sup>[36]</sup>
- Ribero *et al.* (2022) systematische review risdiplam vs. nusinersen en onasemnogene abeparvovec<sup>[37]</sup>

#### *Nusinersen*

("5q SMA" OR "SMA" OR "spinal muscular atrophy") AND ("nusinersen" OR "Spinraza") AND trial

Filters: Clinical trial, Meta-analysis, Systematic review, Human

De search leverde 26 hits op, waarvan 4 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria.

Aangezien een systematische review met een indirecte vergelijking met risdiplam reeds is geïnccludeerd, zijn deze 4 publicaties niet geïnccludeerd (zie **bijlage 3**).

#### *Onasemnogene abeparvovec*

("5q SMA" OR "SMA" OR "spinal muscular atrophy") AND ("onasemnogene abeparvovec" OR "Zolgensma") AND trial

Filter: Human

De search leverde 32 hits op, waarvan 4 publicaties voldeden aan de inclusiecriteria.

Aangezien een systematische review met een indirecte vergelijking met risdiplam reeds is geïnccludeerd, zijn deze 4 publicaties niet geïnccludeerd (zie **bijlage 3**).

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

## Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<p>FIREFISH deel 2</p> <p>Darras <i>et al.</i> (2021)<sup>[34]</sup></p>	<p>FIREFISH is een tweedelige studie. Patiënten die die deelnamen aan deel 1, namen niet deel aan deel 2 van FIREFISH.</p> <p>Deel 2 van FIREFISH was een multicenter, open-label, enkelarmige studie. De effectiviteit en veiligheid van risdiplam bij kinderen met SMA type 1 werd vergeleken met historische controles.</p> <p>Follow-up duur: 12 maanden.</p>	<p><b>FIREFISH</b> Deel 2: N=41</p> <p><b>Historische controle</b> N=40</p>	<p>Kinderen met een genetische diagnose van 5q SMA, een klinische diagnose van SMA type 1 (gebaseerd op start van de symptomen bij een leeftijd tussen de 28 dagen en 3 maanden, 2 kopieën van SMN2 en een leeftijd van 1 tot 7 maanden bij start van de studie.</p> <p><b>Belangrijkste exclusiecriteria</b> Invasieve ventilatie of <i>awake</i> non-invasieve ventilatie en eerdere behandeling met andere SMN2-<i>targeting</i> therapieën of genterapie</p>	<p><b>Risdiplam (deel 2, n=41)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;5 maanden</li> <li>• &lt;5 maanden</li> </ul> <p>0,2 mg/kg/dag 0,04 of 0,08 mg/kg/dag (Dit werd binnen 1 tot 3 maanden na start van de behandeling en na beoordeling van de farmacokinetische data aangepast naar 0,2 mg/kg/dag)</p> <p><b>Historische controle (n=40)</b> De controledata was afkomstig uit twee historische cohorten van onbehandelde kinderen met SMA type 1: 16 kinderen met SMA type 1 uit de NeuroNEXT-studie met twee SMN2-kopieën en 24 kinderen met SMA type 1B (start van de symptomen bij een leeftijd van 3 maanden).</p>	<p><b>Primair eindpunt</b> Het vermogen om ten minste 5 seconden zonder ondersteuning te kunnen zitten, zoals gemeten aan de hand van onderdeel 22 van de grove-motoriek van de BSID-III, na 12 maanden behandeling.</p> <p><b>Belangrijkste secundaire eindpunten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CHOP-INTEND-score <math>\geq 40</math> punten;</li> <li>• Toename van de CHOP-INTEND-score met <math>\geq 4</math> punten ten opzichte van baseline;</li> <li>• Een motorische mijlpaal respons gemeten met sectie 2 van HINE-2;</li> <li>• Event-vrije overleving gedefinieerd als in leven zonder gebruik van permanente beademing.</li> </ul> <p>Veiligheid</p>



Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten
<p>SUNFISH deel 2</p> <p>Mercuri <i>et al.</i> (2022)<sup>[36]</sup></p>	<p>SUNFISH is een tweedelige studie. Patiënten die die deelnamen aan deel 1, namen niet deel aan deel 2 van SUNFISH.</p> <p>Deel 2 van SUNFISH was een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde fase 3 studie.</p> <p>Screeningperiode: tot 30 dagen</p> <p>Follow-up duur: 24 maanden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-12 maanden: placebo-gecontroleerd</li> <li>• 12-24 maanden: open-label risdiplam</li> </ul> <p>Openlabel extensie: 3 jaar</p>	<p><b>FIREFISH deel 2:</b></p> <p>N=180</p>	<p>Individen tussen de 2 en 25 jaar oud met een genetische diagnose van 5q SMA die niet in staat zijn zonder hulp <math>\geq 10</math>m te lopen, zelfstandig kunnen zitten, een <i>entry item</i> A RULM-score <math>\geq 2</math> hebben, een negatieve zwangerschapstest hebben en anticonceptiva gebruiken.</p> <p><b>Belangrijkste exclusiecriteria</b></p> <p>Eerdere behandeling met andere SMN2-<i>targeting</i> therapieën of genterapie</p>	<p><b>FIREFISH (deel 2)</b></p> <p>Risdiplam n=120</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5,00 mg/dag voor individuen <math>\geq 20</math> kg;</li> <li>• 0,25 mg/kg/dag voor individuen <math>&lt; 20</math> kg</li> </ul> <p>Placebo n=60</p>	<p><b>Primair eindpunt</b></p> <p>De verandering ten opzichte van baseline in MFM32 totaalscore na 12 maanden behandeling met risdiplam versus placebo.</p> <p><b>Belangrijkste secundaire eindpunten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toename in MFM32-totaalscore <math>\geq 3</math> punten;</li> <li>• Verandering in RULM totaalscore;</li> <li>• Verandering in HFMSE totaalscore;</li> </ul> <p>Veiligheid</p>

### Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
FIREFISH deel 1 Barnello <i>et al.</i> (2021)	We includeren deel 2 van FIREFISH. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
NURTURE De Vivo <i>et al.</i> (2019)	Deze studie beschrijft de effectiviteit van nusinersen bij presymptomatische SMA-patiënten. Omdat de effecten van risdiplam bij deze patiënten niet gepubliceerd zijn, kan deze vergelijking niet worden uitgevoerd en includeren we deze studie niet. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
ENDEAR Finkel <i>et al.</i> (2017)	Nusinersen fase 3 studie bij patiënten met SMA type 1. Omdat er een <b>gepubliceerde MAIC beschikbaar</b> is, includeren we deze studie niet. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
CHERISH Mercuri <i>et al.</i> (2018)	Nusinersen fase 3 studie bij patiënten met SMA type 2 en 3. Omdat er een <b>gepubliceerde MAIC beschikbaar</b> is, includeren we deze studie niet. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
EMBRACE Ascadi <i>et al.</i> (2021)	Nusinersen <b>fase 2</b> studie bij patiënten met SMA type 1, 2 en 3. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
STRIVE-US Day <i>et al.</i> (2021)	Onasemnogene abeparvovec fase 3 studie bij symptomatische patiënten met SMA type 1. Omdat er een <b>gepubliceerde MAIC beschikbaar</b> is, includeren we deze studie niet. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
START Lowe <i>et al.</i> (2019)	Onasemnogene abeparvovec follow-up publicatie van de <b>fase 1/2</b> START-studie bij symptomatische SMA type 1 patiënten. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
START Mendell <i>et al.</i> (2021)	Onasemnogene abeparvovec 5-jaar extensie van <b>fase 1/2</b> START-studie bij symptomatische SMA type 1 patiënten. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.
STRIVE-EU	Onasemnogene abeparvovec fase 3 studie bij symptomatische patiënten met SMA type 1. Omdat er een <b>gepubliceerde MAIC beschikbaar</b> is, includeren we deze studie niet. Eventueel worden deze studiegegevens meegenomen als ondersteunend bewijs.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

## Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>[1]</sup>	2021	Samenvatting van de productkenmerken risdiplam (Evrysdi®)
EMA <sup>[26]</sup>	2021	European Public Assessment Report (EPAR) risdiplam (Evrysdi®)
Spierziekten Nederland; Nederlandse Vereniging voor Revalidatieartsen (VRA); Federatie Medisch Specialisten (FMS) <sup>[8]</sup>	2018	Richtlijn spinale musculaire atrofie (SMA) type 1

## Bijlage 5A: Baselinekarakteristieken SUNFISH

	Resdiplam group (n=120)	Placebo group (n=60)
Median age at screening, years (Q1, range)	9.5-14.3 (2.1)	9.5-14.3 (2.1)
Mean age at onset of symptoms, months (SD)	14.1 (9.6)	18.5 (21.1)
Age group		
3-5 years	37 (31%)	18 (30%)
6-11 years	39 (33%)	18 (30%)
12-17 years	39 (33%)	16 (27%)
18-25 years	34 (29%)	6 (10%)
Sex		
Female	61 (51%)	30 (50%)
Male	59 (49%)	30 (50%)
Ethnicity		
Asian	33 (28%)	22 (37%)
Black	2 (2%)	0 (0%)
White	83 (69%)	41 (68%)
Multiple	2 (2%)	0 (0%)
Unknown	14 (12%)	7 (12%)
Spinal muscular atrophy type		
1	84 (70%)	44 (73%)
2	36 (30%)	16 (27%)
SMN2 copy number		
2	3 (3%)	1 (2%)
3	87 (73%)	50 (83%)
4	18 (15%)	6 (10%)
Unknown	2 (2%)	1 (2%)
Boots		
Yes	74 (62%)	44 (73%)
Cobb angle >47° correction*	34 (28%)	21 (35%)
Surgery for scoliosis before screening†		
Yes	29 (24%)	17 (28%)
No	61 (51%)	33 (55%)
Not recorded	28 (23%)	10 (17%)
MMSE total score, mean (SD)‡	45.48 (12.05)	47.35 (10.12)§
MMSE total score, mean (SD)¶	19.65 (7.73)¶	30.93 (9.41)¶
MMSE total score, mean (SD)¶	16.40 (12.40)¶	16.62 (12.05)¶
Polysomnogram**		
Yes	49 (41%)	20 (33%)
Feeding status		
Gastrostomy tube	2 (2%)	0
Mixed (ie, fluid or paste) oral intake	1 (1%)	0
Modified food intake	1 (1%)	1 (2%)
Solid food	116 (97%)	59 (98%)

Data are n (%), unless otherwise stated. MMSE – Mini-Mental State Examination; MMSE-21 Item Motor Function Measure; MMSE-21 Revised Upper Limb (Revised); \*The questions of whether surgery occurred before screening or after and the duration of the scoliosis were not completed, and therefore some data are not available. MMSE-21 absolute scores range from 0 to 36 (0-32 items, each with a maximum score of 3), with higher scores indicating better motor function than do lower scores; MMSE-21 total score is expressed as a percentage of the maximum score. 1=11 for the resdiplam group and 1=10 for the placebo group. MMSE-21 scores range from 0 to 32, with higher scores indicating better motor function than do lower scores. †=11 for the resdiplam group and 1=10 for the placebo group. ‡MMSE scores range from 0 to 64, with higher scores indicating better motor function than do lower scores. ¶Includes the use of cough assist or bilateral or tracheostomy. No patient had a tracheostomy.

## Bijlage 5B: Baselinekarakteristieken van studies in de ITC SMA type 1

Baseline characteristic	Risdiplam (FIREFISH) N=58*	Nusinersen (ENDEAR) N=80	Sham control (ENDEAR) N=41	Onasemnogene abeparvovec (STRIVE-US) N=22
<b>Mean age at first dose, days (SD, [range])</b>	<b>163</b> (44, [68–212])	<b>163</b> (NR, [52–242])	<b>181</b> (NR, [30–262])	<b>~114†</b> (49, [15–180])
Gender (Female, %)	57	54	59	55
Mean weight at baseline, kg (SD, [range])	6.8 (1.2, [4.1–10.6])	NR	NR	5.8 (1.1, [3.9–7.5])
Mean age at symptom onset, weeks (SD, [range])	7.2 (3, [4–13.1])	7.9 (NR, [2–18])	9.6 (NR, [1–20])	~8.2† (5, [0–17.3])
<b>Mean disease duration at screening, weeks (SD, [range])</b>	<b>13.0</b> (5.9, [1–23.3])	<b>13.2</b> (NR, [0–25.9])	<b>13.9</b> (NR, [0–23.1])	<b>NR</b>
Mean age at diagnosis in weeks (SD, [range])	12.7 (6, [4–26.4])	12.6 (NR, [0–29])	17.5 (NR, [2–30])	~8.0† (14, [NR])
<b>Mean score on CHOP-INTEND scale (SD, [range])</b>	<b>22.47</b> (6.79, [8–37])	<b>26.63</b> (8.13, [NR])	<b>28.43</b> (7.56, [NR])	<b>32.0</b> (9.7, [18–52])
Patients with nutritional support: Unable to swallow/Gastrointestinal tube feeding (%)	9‡	9	12	0
Patients with ventilatory support (%)	29	26	15	0
Mean HINE-2 score (SD, [range])	0.93 (0.95, [0–5])	1.29 (1.07, [NR])	1.54 (1.29, [NR])	NR
Mean CMAP negative peak amplitude (mV) - ulnar nerve (SD, [range])	0.199 (0.15, [0–0.8])	0.226 (0.19, [NR])	0.225 (0.12, [NR])	NR

Matching factors are in bold. \*Includes patients from the 'High-dose' (pivotal dose) cohort of Part 1 (n=17) and all patients from FIREFISH Part 2 (n=41). †Age at first dose: 3.7 months (1.6, [0.5–5.9]; [29]); Age at symptom onset: 1.9 months (1.2, [0–4.0]; mean +SD [29], range [68]; Age at diagnosis: 56.1 days (98.6, [NR]; [29]). ‡Baseline data on gastrointestinal tube feeding were not available for most patients in Part 1, as the questionnaire was only introduced 6 months after the start of the study. Ability to swallow was used as a proxy for tube feeding for these patients.

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; CMAP: compound muscle action potential; EMA: European Medicines Agency; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2; NR: not reported; SD: standard deviation; SMA: spinal muscular atrophy.

## Bijlage 5C: Baselinekarakteristieken van FIREFISH (risdiplam) pre- en post-matching met ENDEAR (nusinersen)

Baseline characteristic	Pre-matching: Risdiplam (Pooled FIREFISH*)	Post-matching: Risdiplam (Pooled FIREFISH*)	Average of nusinersen & BSC (ENDEAR)
Sample size (ESS)	58	58 (36.5)	121
<b>Mean age at first dose, days</b>	<b>163</b>	<b>169</b>	<b>169</b>
Gender (Female, %)	57	69	55
Mean age at symptom onset, days	51	55	60
<b>Mean disease duration at screening, days</b>	<b>91</b>	<b>94</b>	<b>94</b>
Mean age at diagnosis, weeks	12.7	14.3	14.3
<b>Mean score on CHOP-INTEND</b>	<b>22.47</b>	<b>27.24</b>	<b>27.24</b>
Mean HINE-2 score	0.93	1.28	1.37
Patients with ventilatory support, %	29	18	22

\*Includes patients from the 'High-dose' (pivotal dose) cohort of Part 1 (n=17) and all patients from FIREFISH Part 2 (n=41). Matching factors are denoted in bold.

BSC: best supportive care; CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; ESS: effective sample size; HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2.



## Bijlage 6: GRADE evidence profiel

Indirecte vergelijking risdiplam versus beste ondersteunende zorg voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1: GRADE evidence profiel.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam (N=41)	Natuurhistorische controle (NeuroNEXT) (N=16)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Algehele overleving en beademingsvrije overleving (follow up: 12 maanden behandeling met risdiplam, effectmeting bij de leeftijd van ongeveer 18 maanden in beide armen uit de twee verschillende studies)

Algehele overleving

2	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	38/41 (92.7%)	6/16 (37.5%)*	<b>RR 2.47*</b> (1.31 tot 4.68)	<b>551 meer per 1.000</b> (van 116 meer tot 1.000 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	--------------	---------------	---------------	---------------	------------------------------------	------------------------------------------------------------	-------------------	----------

Beademingsvrije overleving

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam (N=41)	Natuurhistorische controle (NeuroNEXT) (N=16)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
2	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	35/41 (85.4%)	3/16 (18.8%)*	<b>RR 4.55*</b> (1.63 tot 12.73)	<b>666 meer per 1.000</b> (van 118 meer tot 1.000 meer)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Mobiliteit en spierfunctie (follow up: 12 maanden behandeling met risdiplam, effectmeting bij de leeftijd van ongeveer 18 maanden in beide armen uit de twee verschillende studies)

Motorische mijlpaal zelfstandig zitten voor ≥5 seconden (vastgesteld met: BSID-III)

2	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	niet ernstig <sup>c</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	12/41 (29.3%) (95%-BI:16–46)	0/16 (0%)* (95%-BI:0–24) Patiënten met SMA type 1 bereiken de motorische mijlpaal zelfstandig zitten nooit	<b>RR=10,12*</b> (0,63–161,49)		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	----------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	---------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------	--	-------------------	----------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam (N=41)	Natuurhistorische controle (NeuroNEXT) (N=16)	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Motorische functie en kracht (vastgesteld met: CHOP-INTEND)

							Totaalscore $\geq 40$ punten					
2	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	23/41 (56.1%)	0/16 (0.0%)* Een kind met SMA type 1 heeft gemiddeld een score van 20-22 onafhankelijk van de leeftijd	<b>RR 19.02*</b> (1.22 tot 295.78)		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
							Toename $\geq 4$ punten ten opzichte van baseline					
2	observationale studies Het betreft een indirecte vergelijking van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	37/41 (90.2%)	0/16 (0.0%)* Verbetering op de CHOP-INTEND zijn in natuurhistorische studies zelden waargenomen	<b>RR 30.36*</b> (1.97 tot 466.77)		⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 12 maanden behandeling met risdiplam, effectmeting bij de leeftijd van ongeveer 18 maanden in beide armen uit de twee verschillende studies)

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

\* Zelf berekend met een *confidence-interval-of-a-proportion-calculator*<sup>[42]</sup> of *relative-risk-calculator*<sup>[43]</sup>.

## Explanations

- a. Het historische cohort NeuroNext waarmee wordt vergeleken is gekozen omdat deze zo gelijk als mogelijk is aan de studiepopulatie die werd behandeld met risdiplam. Zo zaten in het historische controle cohort enkel patiënten met twee SMN2 kopieën. Verschillen in patiëntkarakteristieken zijn echter niet uit te sluiten. Daarnaast zijn met name de behaalde gunstige effecten op (beademingsvrije) overleving afhankelijk van de ondersteunende zorg die per land, per instituut en per behandelaar kan verschillen. Het is onduidelijk in hoeverre best ondersteunende zorg in beide cohorten van elkaar verschilt. In welke richting dit de resultaten kan beïnvloeden is niet na te gaan. Daarnaast zijn de baselinekarakteristieken van de 16 geïncludeerde patiënten uit de NeuroNEXT historische controle niet na te gaan. Het is onduidelijk in hoeverre deze overeenkomen met de baselinekarakteristieken van de patiënten die deelnamen aan de FIREFISH-studie.
- b. Het betreft een indirecte vergelijking op basis van twee enkele armen uit twee verschillende studies. De onzekerheid die dit geeft is al meegenomen in de keuze voor observationele studieopzet (risico op bias vanwege niet blinderen en niet randomiseren) en een extra downgrade voor risico op bias vanwege onduidelijkheid over gelijke verdeling van effectmodificatoren en confounders uit beide enkele-armen.
- c. Baby's met SMA type 1 zullen in de definitie niet kunnen zitten en ontwikkelen na de diagnose meestal geen nieuwe motorische mijlpalen. Tijdens een scopingsbijeenkomst gehouden op 11 april 2017 in het kader van de beoordeling van nusinersen (Spinraza®) kwam naar voren dat de HINE-2 weliswaar een bij SMA niet-gevalideerde uitkomstmaat is, maar dat als daar bij kinderen met SMA type 1 een verbetering wordt gezien, dit alleen aan de medicatie is toe te schrijven. We downgraden daarom niet met een extra stap voor risico op bias.
- d. Beide klinische relevantiegrenzen worden overschreden.
- e. Eén van de twee klinische relevantiegrenzen wordt overschreden.

Indirecte vergelijking risdiplam versus nusinersen voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=58 (ESS: 36,5)	Nusinersen N=	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Algehele overleving en beademingsvrije overleving (follow up: 12 maanden voor risdiplam en mediaan 9 maanden voor nusinersen, censoring werd toegepast)

Algehele overleving

2	observationale studies Het betreft een MAIC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	-	-	HR 0,26 (0,03 tot 0,67)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	--------------	---------------	---	---	----------------------------	---	-------------------	----------

Beademingsvrije overleving

2	observationale studies Het betreft een MAIC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	-	-	HR 0,20 (0,06 tot 0,42)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	--------------	---------------	---	---	----------------------------	---	-------------------	----------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evryssi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=58 (ESS: 36,5)	Nusinersen N=	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Mobiliteit en spierfunctie (follow up: mediaan ~9 maanden (FIREFISH dataset werd hiervoor aangepast))**

Motorische mijlpaal zelfstandig zitten (vastgesteld met: HINE-2)

2	observationale studies Het betreft een MAIC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	-	-	<b>OR 4,29</b> (1,14 tot 14,90)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	----------------------	---------------	---	---	------------------------------------	---	-------------------	----------

Motorische functie en kracht (vastgesteld met: CHOP-INTEND)

2	observationale studies Het betreft een MAIC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	-	-	<b>Totaalscore ≥40 punten</b> <b>OR 2,86</b> (1,42 tot 6,09)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
2	observationale studies Het betreft een MAIC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	niet ernstig	niet gevonden	-	-	<b>Toename ≥4 punten ten opzichte van baseline</b> <b>RR 7,59</b> (3,06 tot 35,71)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

#### Explanations

- a. In de MAIC is gematcht op drie matchingsfactoren: gemiddelde leeftijd bij eerste dosering, ziekte duur bij screening en baseline CHOP-INTEND-score (motorisch functioneren). Het aantal SMN2 kopieën is ook een prognostische factor, maar was niet geselecteerd omdat in beide armen enkel patiënten met twee SMN2-kopieën waren geïncludeerd. De gemiddelde leeftijd bij start van de symptomen is een vaak gerapporteerde prognostische factor. Deze werd niet geïncludeerd als covariaat omdat het een functie is van zowel leeftijd bij eerste dosering en duur van de symptomen, welke al waren geïncludeerd als covariaten. Residuele confounding valt echter niet uit te sluiten. Zo is bijvoorbeeld bekend dat beste ondersteunende zorg per land, per instituut en per behandelaar kan verschillen en dat met name algehele overleving en eventvrije overleving (tijd tot permanente beademing) afhankelijk zijn van beste ondersteunende zorg. Dit geeft naast het gebrek aan randomisatie en blinding, vanwege de observationele studieopzet, extra risico op confounding waarvan onbekend is welke richting dit uitslaat.
- b. Het betreft een indirecte vergelijking op basis van twee enkele armen uit twee verschillende studies. De onzekerheid die dit geeft is al meegenomen in de keuze voor observationele studieopzet (risico op bias vanwege niet randomiseren en niet blinderen) en een extra downgrade voor risico op bias vanwege onduidelijkheid over gelijke verdeling van effectmodificatoren en confounders uit beide enkele-armen.
- c. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de klinische relevantiegrens van 1,25.



Indirecte vergelijking risdiplam versus onasemnogene abeparovoc voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=58 (ESS: 36,5)	Nusinersen N=	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

Algehele overleving en beademingsvrije overleving (follow up: 12 maanden voor risdiplam en mediaan 9 maanden voor nusinersen, censoring werd toegepast)

Algehele overleving

2	observationale studies Het betreft een STC van 2 armen uit 2 verschillende studies	-	-	-	-	-	Het relatieve verschil in overleving is niet onderzocht in de MAIC.		-	-	CRUCIAAL
---	---------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---	---------------------------------------------------------------------	--	---	---	----------

Beademingsvrije overleving

2	observationale studies Het betreft een STC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	<u>14-maanden overlevingskans:</u> 93%	<u>14-maanden overlevingskans:</u> 91%	<b>HR 0,94</b> (0,03–4,06)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	---------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	-------------------------------------------	-------------------------------------------	-------------------------------	---	-------------------	----------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=58 (ESS: 36,5)	Nusinersen N=	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Mobiliteit en spierfunctie (follow up: mediaan ~9 maanden (FIREFISH dataset werd hiervoor aangepast))**

*Motorische mijlpaal zelfstandig zitten ≥30 seconden (vastgesteld met: BSID-III)*

2	observationale studies Het betreft een STC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	-	-	<b>OR 0,75</b> (0,15–5,26)	-	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
---	---------------------------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	---------------------------	---------------------------	---------------	---	---	-------------------------------	---	-------------------	----------

*Motorische functie en kracht (vastgesteld met: CHOP-INTEND)*

2	observationale studies Het betreft een STC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	<b>Totaalscore ≥40 punten</b>				⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
							-	-	<b>OR 2,30</b> (0,23 tot 54,09)	-		
2	observationale studies Het betreft een STC van 2 armen uit 2 verschillende studies	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig <sup>b</sup>	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	<b>Toename ≥4 punten ten opzichte van baseline</b>				⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
							-	-	<b>RR 15,04</b> (0,70 tot 18.366,51)	-		

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **STC:** *simulated treatment comparison*.

#### Explanations

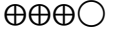
- a. Het betreft een STC. Informatie over de ziekteduur was niet gerapporteerd in de STRIVE-US-studie (onasemnogene abeparvovec) en kon daarom niet worden geïncorporeerd als covariaat in het model. Daarnaast is bekend dat beste ondersteunende zorg per land, per instituut en per behandelaar kan verschillen en dat met name algehele overleving en eventrijke overleving (tijd tot permanente beademing) afhankelijk zijn van beste ondersteunende zorg. Dit geeft naast het gebrek aan randomisatie en blinding, vanwege de observationele studieopzet, extra risico op confounding waarvan onbekend is welke richting dit uitslaat.
- b. Het betreft een indirecte vergelijking op basis van twee enkele armen uit twee verschillende studies. De onzekerheid die dit geeft is al meegenomen in de keuze voor observationele studieopzet (risico op bias vanwege niet randomiseren en niet blinderen) en een extra downgrade voor risico op bias vanwege onduidelijkheid over gelijke verdeling van effectmodificatoren en confounders uit beide enkele-armen.
- c. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25).

Directe vergelijking risdiplam versus placebo voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3: GRADE evidence profile.


Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=120	Placebo N=60	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Mobiliteit en spierfunctie (follow up: 12 maanden)**


Motorische functie (vastgesteld met: MFM32, toename  $\geq 3$  punten t.o.v. baseline)

1	RCT	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	44/115 (38,3%) (28,9–47,6%) <sup>[26]</sup>	14/59 (23,7%) (12,0–35,4%) <sup>[26]</sup>	<b>RR 1,61*</b> (0,97–2,69)*	<b>145 meer per 1.000</b> (van 7 minder tot 401 meer)	 Redelijk	CRUCIAAL
---	-----	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	------------------------------------------------	-----------------------------------------------	---------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Motorisch vermogen (vastgesteld met: HFMSE, toename  $\geq 2$  punten t.o.v. baseline)

1	RCT	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	46/120 (38,3%)	20/60 (33,3%)	<b>RR 1,15*</b> (0,75 tot 1,76)	<b>50 meer per 1.000</b> (van 83 minder tot 253 meer)	 Redelijk	CRUCIAAL
---	-----	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	----------------	---------------	------------------------------------	----------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Motorisch vermogen (vastgesteld met: RULM, toename  $\geq 2, 3$  of  $4$  punten t.o.v. baseline)

1	RCT	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	$\geq 2$ punten 57/119 (47,9%)	$\geq 2$ punten 18/58 (31,0%)	<b>RR 1,54*</b> (1,01 tot 2,37)	<b>168 meer per 1.000</b> (van 3 meer tot 425 meer)	 Redelijk	BELANGRIJK	
							$\geq 3$ punten 37,8% <sup>[26]</sup>	$\geq 3$ punten 17,2% <sup>[26]</sup>					<b>OR 3,27<sup>[26]</sup></b> (1,40 tot 7,63)
							$\geq 4$ punten 26,9% <sup>[26]</sup>	$\geq 4$ punten 10,3% <sup>[26]</sup>					<b>OR 3,58<sup>[26]</sup></b> (1,29 tot 9,99)

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=120	Placebo N=60	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten**

1	RCT	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	0/120 (0%)	0/60 (0%)	<b>RR 0,50</b> (0,01 tot 25,10)		⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	-----	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	------------	-----------	------------------------------------	--	------------------	----------

**Stakers als gevolg van ongunstige effecten**

1	RCT	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	0/120 (0%)	0/60 (0%)	<b>RR 0,50</b> (0,01 tot 25,10)		⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
---	-----	--------------	--------------	--------------	----------------------	---------------	------------	-----------	------------------------------------	--	------------------	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; STC: *simulated treatment comparison*.

**Explanations**

a. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt één van de twee klinische relevantiegrenzen (1,25).

b. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25). Omdat er in beide behandelarmen geen events zijn opgetreden zijn we er rij zeker van dat het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en het risico op staken van de behandeling als gevolg van ongunstige effecten in beide behandelarmen laag zal zijn. We kiezen er daarom voor om de onzekerheid in te schatten als ernstig en niet als zeer ernstig.

Indirecte vergelijking risdiplam versus nusinersen voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Risdiplam N=120	Placebo N=60	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		

**Mobiliteit en spierfunctie (follow up: 12 maanden)**

Motorische functie (vastgesteld met: MFM32: toename  $\geq 3$  punten ten opzichte van baseline)

2	observationale studies Het betreft een anchored MAIC van 2 RCT's	-	-	-	-	-	Een anchored MAIC is niet uit te voeren omdat het bewijs voor nusinersen, de vergelijkende behandeling, ontbreekt voor deze uitkomstmaat.	-	-	-	CRUCIAAL
---	---------------------------------------------------------------------	---	---	---	---	---	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---	---	---	----------

Motorisch vermogen (vastgesteld met: HFMSE: toename  $\geq 2$  punten ten opzichte van baseline)

2	observationale studies Het betreft een anchored MAIC van 2 RCT's	-	-	-	-	-	De (subset-)populaties in SUNFISH en CHERISH verschillen te veel van elkaar om conclusies te kunnen trekken over de relatieve effectiviteit van risdiplam ten opzichte van nusinersen op de uitkomstmaat HFMSE. Toelichting: Na matching was de verandering in HFMSE-score ten opzichte van baseline en de proportie responders in de SUNFISH-placebo-arm hoger dan in de CHERISH-sham-arm.	-	-	-	CRUCIAAL									
							<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">SUNFISH placebo-arm</td> <td style="text-align: center;">CHERISH sham-arm</td> </tr> <tr> <td><math>\Delta</math>HFMSE t.o.v. baseline</td> <td style="text-align: center;">2,1 punten</td> <td style="text-align: center;">0,2 punten</td> </tr> <tr> <td>Responders (%)</td> <td style="text-align: center;">49%</td> <td style="text-align: center;">26%</td> </tr> </table>		SUNFISH placebo-arm	CHERISH sham-arm	$\Delta$ HFMSE t.o.v. baseline	2,1 punten	0,2 punten	Responders (%)	49%	26%				
	SUNFISH placebo-arm	CHERISH sham-arm																		
$\Delta$ HFMSE t.o.v. baseline	2,1 punten	0,2 punten																		
Responders (%)	49%	26%																		

Motorisch vermogen (vastgesteld met RULM: toename  $\geq 2$  punten ten opzichte van baseline)

2	observationale studies Het betreft een anchored MAIC van 2 RCT's	ernstig <sup>a</sup>	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	-	-	OR 2,64 (0-117,94)	-	⊕○○○ Zeer laag	BELANGRIJK
---	---------------------------------------------------------------------	----------------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	---	---	-----------------------	---	-------------------	------------

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 20 mei 2022

**CI:** Confidence interval; **RR:** Risk ratio; **STC:** *simulated treatment comparison*.

#### Explanations

- a. Matching op het klinische eindpunt HFSE-score bleek niet mogelijk. Dit geeft aan dat de patiëntpopulaties van SUNFISH en CHERISH van elkaar verschillen en dat niet voor alle mogelijke confounders te corrigeren valt.
- b. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25).



## Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken risdiplam (Evrysdi®) 2021.
2. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie (SMA). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMAAnnb.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMAAnnb.pdf).
3. EMA. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. 2016: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/briefing-document-clinical-trial-readiness-spinal-muscular-atrophy-sma-sma-europe-treat-nmd-european\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/briefing-document-clinical-trial-readiness-spinal-muscular-atrophy-sma-sma-europe-treat-nmd-european_en.pdf).
4. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie 1 (SMA1). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA1.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA1.pdf).
5. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie 2 (SMA2). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA2.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA2.pdf).
6. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie 3 (SMA3). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA3.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA3.pdf).
7. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. Orphanet J Rare Dis 2017; 12: 124.
8. Federatie Medisch Specialisten (FMS) NVvRV, Spierziekten Nederland (SN),. Spinale musculaire atrofie (SMA) type 1 2018.
9. RIVM. Nieuwsbericht: Spierziekte SMA in hielprikscreening 2020.
10. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA). 2018: pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma>.
11. Zorginstituut Nederland. Voorwaardelijke toelating nusinersen (Spinraza®). 2022: pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/bewegingsapparaat/voorwaardelijke-toelating-nusinersen-spinraza>.
12. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel onasemnogene abeparvovec bij SMA type 1. 2021: pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/06/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma>.
13. Haataja L, Mercuri E, Regev R, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. J Pediatr 1999; 135:

- 153-61.
14. Maitre NL, Chorna O, Romeo DM, et al. Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Examination in a High-Risk Infant Follow-Up Program. *Pediatr Neurol* 2016; 65: 31-8.
  15. Albers CAG, A. J., . Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment* 2007; 25: 180-98.
  16. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; 3: 132-45.
  17. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014; 83: 810-7.
  18. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2018; 28: 24-8.
  19. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017; 82: 883-91.
  20. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, et al. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 463-70.
  21. Trundell D, Le Scouiller S, Gorni K, et al. Validity and Reliability of the 32-Item Motor Function Measure in 2- to 5-Year-Olds with Neuromuscular Disorders and 2- to 25-Year-Olds with Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Ther* 2020; 9: 575-84.
  22. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, et al. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* 2013; 94: 1555-61.
  23. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, et al. Muscle strength and motor function in adolescents and adults with spinal muscular atrophy. *Neurology* 2020; 95: e1988-e98.
  24. Lo SH, Lawrence C, Martí Y, et al. Patient and Caregiver Treatment Preferences in Type 2 and Non-ambulatory Type 3 Spinal Muscular Atrophy: A Discrete Choice Experiment Survey in Five European Countries. *Pharmacoeconomics* 2021.
  25. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord* 2017; 27: 428-38.
  26. EMA. EPAR risdiplam (Evrysdi®) 2021.
  27. Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 126-31.
  28. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010; 5: e12140.
  29. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 406-12.
  30. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* 2017; 55: 869-74.
  31. Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve* 2019; 59: 426-30.
  32. Coratti G, Carmela Pera M, Montes J, et al. Revised upper limb module in type II and III spinal muscular atrophy: 24-month changes. *Neuromuscul Disord* 2022; 32: 36-42.

33. McGraw S, Qian Y, Henne J, et al. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol* 2017; 17: 68.
34. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med* 2021; 385: 427-35.
35. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2021; 384: 915-23.
36. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 42-52.
37. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res* 2022; 11: 347-70.
38. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 2016; 26: 754-9.
39. EMA. SmPC nusinersen (Spinraza®) 2017.
40. EMA. SmPC onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). 2020.
41. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7: 97-100.
42. Richard Lowry. confidence-interval-of-a-proportion-calculator. 2022: pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <http://www.vassarstats.net/prop1.html>?
43. MedCalc Software Ltd. relative-risk-calculator. 2022: pagina's. Geraadpleegd op 2022 via [https://www.medcalc.org/calc/relative\\_risk.php](https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php).



Budget impact analyse van risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer specialistische geneesmiddelen

Datum 16 mei 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021000917
Volgnummer	2022009902
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. Vijgen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Roche Nederland B.V.



## Inhoud

### Colofon 1

<b>1</b>	<b>Inleiding 5</b>
1.1	Geregistreerde indicatie 5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme 6
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten 7</b>
2.1	Aantal patiënten 7
2.2	Substitutie 13
2.3	Kosten per patiënt per jaar 14
2.4	Aannames 16
<b>3</b>	<b>Budgetimpactanalyse 19</b>
3.1	Budgetimpact 19
3.2	Budgetimpact: extra scenarioanalyses 21
<b>4</b>	<b>Conclusie 23</b>
<b>5</b>	<b>Referenties 25</b>





## 1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

Het doel van deze budgetimpactanalyse is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Hierbij wordt uitgegaan van de kosten wanneer alle patiënten met de indicatie waarvoor de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) vindt dat risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, ook daadwerkelijk met dit middel behandeld zouden worden. De conclusie in het farmacotherapeutische rapport is als volgt: Risdiplam voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 of voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor patiënten ouder dan 25 jaar met een klinische diagnose van SMA type 2 of type 3 voldoet risdiplam vanwege onvoldoende bewijs (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In de budgetimpactanalyse wordt er daarom vanuit gegaan dat patiënten met een klinische diagnose van SMA type 1, 2 en 3 t/m 25 jaar oud bij start van de behandeling in aanmerking zullen komen voor risdiplam.

### 1.1 **Geregistreerde indicatie**

Risdiplam (Evrysdi®) is geregistreerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.<sup>1</sup> Deze indicatie komt overeen met de indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt.

#### De claim van de registratiehouder is als volgt geformuleerd:

Patiënten met (verwacht) SMA type 1: risdiplam heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg en een gelijke waarde met nusinersen en onasemnogene abeparvovec (OA).

Patiënten <9,5 jaar oud en met (verwacht) SMA type 2 en 3: risdiplam heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg en een gelijke waarde met nusinersen.

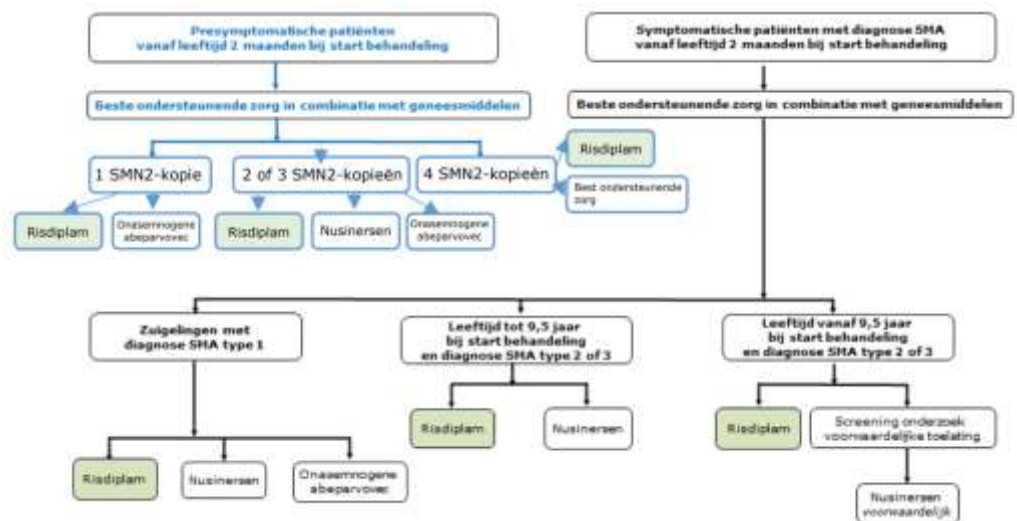
Patiënten ≥9,5 jaar oud en met (verwacht) SMA type 2 en 3: risdiplam heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

## 1.2

### Plaats in het behandelalgoritme

Patiënten met deze aandoening worden op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg, nusinersen of OA. Het medicamenteuze behandelingsalgoritme is weergegeven in figuur 1. Alle medicamenteuze behandelingsopties worden toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

**Figuur 1: Behandelalgoritme voor patiënten met SMA die bij start van de behandeling ouder zijn dan 2 maanden en de verwachte plaats van risdiplam in de behandeling**



## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

#### Incidentie

De incidentie van alle typen SMA bedraagt gemiddeld ongeveer 8 per 100.000 levend geboren (≈1 per 12.000).<sup>2</sup> In Nederland worden per jaar naar schatting 15-20 kinderen met SMA geboren (incidentie 1 per 6.000 – 1 per 10.000), waarvan ongeveer de helft SMA type 1 heeft.<sup>3</sup> Een Nederlandse klinisch expert heeft ten tijde van de nusinersen beoordeling aangegeven dat de Nederlandse incidentie van SMA geschat kan worden in de range van 1 op 6.000 tot 1 op 11.000 nieuw geboren, dit komt neer op 15-17 nieuwe SMA gevallen per jaar.<sup>4,5</sup> Aangezien dit nusinersen pakketadvies uit 2018 is, heeft de registratiehouder op verzoek van Zorginstituut Nederland deze schatting laten valideren bij de klinische experts. Zij gaven aan dat deze aantallen nog steeds actueel zijn. In deze BIA kan daarom uitgegaan worden van 16 nieuwe SMA gevallen per jaar, waarvan er 8 type 1 zullen hebben (50%) en 8 type 2 en 3 (50%).<sup>6</sup> De aantallen komen ook overeen met de incidentiecijfers die zijn gebruikt voor de beoordeling van OA in 2021. Toen werd ook aangenomen dat er jaarlijks circa 15 nieuwe SMA patiënten worden geboren.<sup>7</sup>

#### Prevalentie

De prevalentie van alle typen SMA wordt samen geschat op 1-2 per 100.000 personen. In Nederland zou dit op een bevolking van ruim 17 miljoen betekenen dat er maximaal ~350 SMA patiënten zijn.

Op dit moment zijn er echter ruim 410 patiënten in beeld bij het Nederlandse SMA Expertisecentrum. Het SMA expertisecentrum verwacht zelf dat de totale Nederlandse SMA populatie ongeveer 510 patiënten bedraagt. De mogelijk 100 patiënten die niet bij het expertisecentrum in beeld zijn, kunnen patiënten zijn die nog niet door hun huisarts doorverwezen zijn of die nog geen behandelwens hebben. De Nederlandse klinisch expert heeft aangegeven dat (een deel van) deze 100 patiënten wel meegenomen moeten worden in de schatting van patiënten die voor behandeling met risdiplam in aanmerking zouden kunnen komen. Want als patiënten geen behandelwens hebben voor behandeling met nusinersen, hoeft dat niet automatisch te betekenen dat ze ook geen behandeling met risdiplam zouden willen. In deze BIA wordt dus uitgegaan van een prevalentie van 410 patiënten en (een deel van) de 100 patiënten.

Omdat risdiplam alleen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten van 25 jaar en jonger, moet hier ook rekening mee gehouden worden in deze BIA. Op basis van input van Nederlandse klinische experts is duidelijk hoeveel

van de prevalentie patiënten ouder zijn dan 25 jaar. Dit gaat om 214 patiënten die bij het SMA expertisecentrum bekend zijn, dus ongeveer 50% van alle hierboven beschreven patiënten). Daarom heeft Zorginstituut Nederland, na advisering door de WAR CG, besloten om dit als een extra scenario toe te voegen. Er worden dus twee scenario's doorgerekend:

- 1) Een scenario waarin alle prevalentie patiënten worden meegenomen
- 2) Een scenario met alleen patiënten van 25 jaar en jonger.

Op basis van het behandelalgoritme zoals weergegeven in figuur 1, kunnen de 410 prevalentie patiënten zoals bekend bij het expertisecentrum als volgt ingedeeld worden:

1. Het SMA expertisecentrum schat in dat circa **100 patiënten** via de reguliere vergoeding met nusinersen worden behandeld (patiënten jonger dan 9,5 jaar). Al deze patiënten komen in aanmerking voor risdiplam. Dit aantal is voor beide scenario's gelijk, want dit betreft patiënten jonger dan 9,5 jaar (dus ook jonger dan 25 jaar).
2. Het SMA expertisecentrum schat verder in dat er circa **160 patiënten** via het voorwaardelijke toegangstraject met nusinersen worden behandeld (patiënten ouder dan 9,5 jaar). Deze patiënten komen ook allemaal in aanmerking voor behandeling met risdiplam (scenario 1). De klinische experts geven aan dat 96 van deze patiënten ouder zijn dan 25 jaar. In scenario 2 wordt daarom in deze groep gerekend met 64 patiënten (160-96) die in aanmerking komen voor risdiplam.
3. In totaal worden er nu zo'n **78 patiënten** met risdiplam behandeld via early access programma's (compassionate use programma's (CUP) en Named Patient Programma's)(scenario 1). De klinische experts geven aan dat 55 patiënten die ouder zijn dan 25 jaar, deelnemen aan trials en andere behandelprogramma's (met risdiplam). Dus voor scenario 2 gaan we uit van 23 patiënten van 25 jaar en jonger die nu al behandeld worden met risdiplam via behandelprogramma's.
4. Er is volgens de registratiehouder en de klinisch expert nog een onbehandelde groep patiënten die wel een behandelwens heeft, en dit zijn ongeveer **25 – 30 patiënten**. Deze bestaan voornamelijk uit patiënten met type 3 die door een scoliose operatie geen nusinersen kunnen krijgen, en deels uit patiënten met type 1 of 2 die na het sluiten van de risdiplam CUP of vanwege complicaties hebben moeten stoppen met nusinersen. Deze 25 – 30 onbehandelde patiënten komen enkel in aanmerking voor risdiplam (scenario 1).
5. Bovenstaande vier patiëntencategorieën beslaan in totaal zo'n 363 – 368 patiënten. Het SMA expertisecentrum is op dit moment bekend met ruim 410 prevalentie patiënten. De resterende groep van zo'n 42 – 47 patiënten had volgens het expertisecentrum bijvoorbeeld geen behandelwens voor nusinersen, of werd via klinische studies behandeld of heeft bijvoorbeeld type 4 SMA. Het is onduidelijk in hoeverre deze patiënten in aanmerking (willen) komen voor risdiplam, en het is ook onduidelijk hoe groot de behandelbehoefte van deze patiënten is. Op verzoek van Zorginstituut Nederland heeft de registratiehouder hierover nogmaals navraag gedaan bij de Nederlandse klinische experts en zij gaven aan dat het aannemelijk is dat een deel van deze groep wel behandeld wil worden met risdiplam. Het is echter

aannemelijk dat dit niet voor de hele groep zal gelden en de registratiehouder neemt daarom aan dat 50% van deze 42-47 patiënten in aanmerking komt voor behandeling met risdiplam (dus 21-23 patiënten)(scenario 1).

Volgens de klinische experts zijn er nu 63 patiënten bekend bij het SMA expertisecentrum die ouder dan 25 jaar zijn en geen behandeling gebruiken. Dit zouden dus de patiënten uit groep 4 en 5 hierboven kunnen zijn. Dit zijn immers de patiënten die nu ook geen behandeling krijgen. In scenario 2 worden deze patiënten dus buiten beschouwing gelaten.

Verder zijn er dus mogelijk nog circa 100 SMA patiënten in Nederland die niet bekend zijn bij het SMA expertisecentrum. Aangenomen wordt dat dit patiënten zijn die nog niet zijn doorverwezen en nog niet ernstig aangedaan zijn. Of patiënten die wel al aangedaan zijn maar geen nusinersen willen krijgen, en zich daarom nog niet hebben gemeld. Volgens de klinisch experts kan het best zo zijn dat door het eventueel beschikbaar komen van een nieuwe behandeling (risdiplam) een deel van deze patiënten zich wel zullen melden. De registratiehouder doet de aanname dat 25% van de 100 patiënten (dus 25 patiënten) zich alsnog zal melden bij het expertisecentrum, als risdiplam beschikbaar zou komen. Ze benadrukken echter dat dit een vrij hoge inschatting is (scenario 1). Voor scenario 2 wordt ervan uitgegaan dat 50% van deze patiënten ouder dan 25 jaar zijn ( $50\% \times 100 = 50$  patiënten) en wordt er dus aangenomen dat 13 patiënten van 25 jaar of jonger (25% van 50) zich nog zullen melden voor behandeling.

In tabel 1 staan de verschillende prevalentie patiëntengroepen weergegeven voor scenario 1. In tabel 2 staan de verschillende patiëntengroepen weergegeven voor scenario 2 (dus alleen de patiënten van 25 jaar en jonger).

**Tabel 1: Overzicht van patiëntenaantallen van de groepen prevalentie patiënten en die voor risdiplam in aanmerking komen: scenario 1 (alle prevalentie patiënten)**

Groep	Aantal	Marktpenetratie risdiplam (jaar 1, 2, 3)	# patiënten jaar 1	# patiënten jaar 2	# patiënten jaar 3
Behandeld met nusinersen via reguliere vergoeding	100	20%; 40%; 50%	20	40	50
Patiënten die via het VT-traject worden behandeld met nusinersen	160	20%; 40%; 50%	32	64	80
Patiënten die via early access programma's worden behandeld	78	100%;100%;100%	78	78	78

met risdiplam					
Patiënten die onbehandeld zijn (maar wel een behandelwens hebben)	28 (25+30 /2)	100%;100%;100%	28	28	28
Patiënten die via studieverband worden behandeld, of (nog) geen behandelwens hebben	45 (42+47 /2)	20%;40%;50%	9	18	23
Potentiele patiënten die zich niet bij het SMA-expertisecentrum hebben gemeld, maar wel SMA hebben	100	10%;20%;25%	10	20	25
<b>Totaal aantal te behandelen patiënten</b>	<b>505-515</b>		<b>177</b>	<b>248</b>	<b>284</b>

**Tabel 2: Overzicht van patiëntenaantallen van de groepen prevalentie patiënten van 25 jaar en jonger: scenario 2**

Groep	Aantal	Marktpenetratie risdiplam (jaar 1, 2, 3)	# patiënten jaar 1	# patiënten jaar 2	# patiënten jaar 3
Behandeld met nusinersen via reguliere vergoeding	100	20%; 40%; 50%	20	40	50
Patiënten die via het VT-traject worden behandeld met nusinersen	64	20%; 40%; 50%	13	26	32
Patiënten die via early access programma's worden behandeld met risdiplam	23	100%;100%;100%	23	23	23
Potentiele	50	10%;20%;25%	5	10	13

patiënten die zich niet bij het SMA-expertisecentrum hebben gemeld, maar wel SMA hebben					
<b>Totaal aantal te behandelen patiënten</b>	<b>237</b>		<b>61</b>	<b>99</b>	<b>118</b>

#### Marktpenetratie prevalentie patiënten

In scenario 1 wordt er aangenomen dat alle patiënten die nu worden behandeld met nusinersen in principe over kunnen stappen op risdiplam (n=260 uit tabel 1). Door de klinische experts is aangegeven dat switchen van patiënten die goed responderen op nusinersen en waarbij lumbaalpunctie goed mogelijk is, onwaarschijnlijk is. Aan de andere kant geeft de registratiehouder aan dat wellicht meer patiënten voor risdiplam zullen kiezen vanwege de andere toedieningsvorm. Omdat er een vergelijkbaar werkingsmechanisme wordt verondersteld tussen nusinersen en risdiplam, gaan we er in deze BIA vanuit dat in jaar 3 50% van de huidige nusinersen gebruikers risdiplam zal gebruiken, 20% in jaar 1, 40% in jaar 2. Dit is iets lager dan de aanname van de registratiehouder hierover (30% jaar 1, 50% jaar 2, 70% jaar 3). Aan de Nederlandse klinische experts is de vraag voorgelegd of deze aanname van 50% in jaar 3 klinisch plausibel is, of dat de verwachting is dat er toch meer patiënten zullen switchen van nusinersen naar risdiplam (zoals de registratiehouder suggereert). De klinische experts hebben aangegeven zich te kunnen vinden in de aannames maar benadrukken dat voorspellen van de dynamiek niet goed mogelijk is. Dit blijft dus een onzekere factor in deze BIA.

In tabel 1 en 2 staan alle gebruikte marktpenetratie percentages voor de prevalentie patiënten aangegeven. Deze zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- van alle patiënten die nu met nusinersen worden behandeld zal uiteindelijk in jaar 3 de helft risdiplam gaan gebruiken. Er wordt immers een vergelijkbaar werkingsmechanisme verondersteld.
- de patiënten die nu al via early access programma's risdiplam krijgen, zullen dit blijven krijgen.
- alle patiënten die tot nu toe nog onbehandeld zijn zullen starten met risdiplam.
- de helft van de patiënten die bekend zijn bij het expertisecentrum en nu via studieverband worden behandeld of geen behandelwens hebben voor nusinersen zal in jaar 3 risdiplam gebruiken. Dit aantal zal geleidelijk toenemen en aangenomen wordt 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 50% in jaar 3.
- van de potentiële SMA patiënten die zich nog niet bij het expertisecentrum hebben gemeld, zal in jaar 3 25% behandeld worden met risdiplam. Dit



aantal zal ook geleidelijk toenemen: 10% in jaar 1 en 20% in jaar 2.

#### Marktpenetratie incidente patiënten

Voor de incidente patiënten gaat de registratiehouder ervan uit dat in jaar 1 50% risdiplam krijgt, 70% in jaar 2 en 90% in jaar 3. Hierbij gaan ze ervan uit dat risdiplam in jaar 1 ook vergoed zal worden voor kinderen jonger dan 2 maanden. Zorginstituut Nederland is van mening dat deze percentages te hoog zijn en wil dit als volgt beargumenteren:

- er wordt een vergelijkbaar werkingsmechanisme verondersteld tussen nusinersen en risdiplam waardoor het onwaarschijnlijk lijkt dat in jaar 3 90% van de nieuwe patiënten met risdiplam zal worden behandeld en slechts 10% met nusinersen. Dit is nagevraagd bij de Nederlandse klinische experts en zij achten het aannemelijk dat 50% met risdiplam behandeld zal gaan worden en 50% met nusinersen. Al benadrukken ze daarbij wel dat de toekomstige behandeldynamiek moeilijk te voorspellen is.
- de SMA type 1 patiënten kunnen ook behandeld worden met de gentherapie OA. In deze BIA houdt de registratiehouder hier geen rekening mee, maar dit zou betekenen dat van de incidente patiënten waarschijnlijk minder patiënten met risdiplam behandeld zullen gaan worden. Tenzij risdiplam natuurlijk nog na gentherapie ingezet zal gaan worden, maar daarover is nu nog geen bewijs.
- aan de andere kant, als SMA in 2022 in de hielprikscreening opgenomen gaat worden dan zullen er wellicht meer patiënten gediagnosticeerd worden. En dat zal het vorige argument dan weer gedeeltelijk opheffen.

Zorginstituut Nederland gaat er in deze BIA vanuit dat in jaar 3 50% van de incidente patiënten (n=16) met risdiplam behandeld zal worden. Omdat dit een nieuw middel betreft naast een al bestaand middel wordt aangenomen dat dit percentage in jaar 1 20% is, in jaar 2 40% en in jaar 3 50%.

**Tabel 3: Geschatte aantal patiënten met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met risdiplam (scenario 1)**

	<b>Jaar 1</b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>
Eerste behandeljaar incidente patiënten	3,2	6,4	8
Voortgezette behandeling incidente patiënten		3,2	9,6
Eerste behandeljaar prevalentie patiënten totaal	177	248	284
- deel dat al eerder met nusinersen werd behandeld, overstappers	52	104	130
- deel dat nog onbehandeld was of al met risdiplam werd behandeld via early access programma's	125	144	154
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor risdiplam in aanmerking komt</b>	<b>180</b>	<b>258</b>	<b>302</b>

**Tabel 4: Geschatte aantal patiënten (25 jaar of jonger) met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met risdiplam (scenario 2)**

	<b>Jaar 1</b>	<b>Jaar 2</b>	<b>Jaar 3</b>
Eerste behandeljaar incidente patiënten	3,2	6,4	8
Voortgezette behandeling incidente patiënten		3,2	9,6
Eerste behandeljaar prevalentie patiënten totaal	61	99	118
- deel dat al eerder met nusinersen werd behandeld, overstappers	33	66	82
- deel dat nog onbehandeld was of al met risdiplam werd behandeld via early access programma's	28	33	36
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor risdiplam in aanmerking komt</b>	<b>64,2</b>	<b>108,6</b>	<b>135,6</b>

## 2.2 Substitutie

De huidige behandelingen voor SMA patiënten bestaan uit best ondersteunende zorg, nusinersen of genterapie OA. Best ondersteunende zorg wordt toegevoegd aan al deze behandelingen dus hoeft niet als substitutie meegenomen te worden. Substitutie vindt plaats in alle patiënten die in aanmerking komen voor nusinersen. Substitutie vindt niet plaats wanneer patiënten voor de start van behandeling met risdiplam nog onbehandeld waren of al werden behandeld met risdiplam vanuit early access programma's.

Er wordt verder in deze BIA geen rekening gehouden met substitutie van genterapie. Gezien de korte tijdsperiode waarover een BIA berekend wordt is het niet inzichtelijk als langdurige jaarlijkse relatief lage kosten van een middel als risdiplam worden vervangen door een eenmalig hoge kostenpost van genterapie. Verder is de genterapie slechts geschikt voor een heel klein deel van de totale patiëntenpopulatie. Daarom is ervoor gekozen om deze substitutie niet in de berekening mee te nemen. Dit is een conservatieve aanname, want als we dit wel zouden doen, zou risdiplam zelfs kostenbesparingen opleveren wat niet realistisch lijkt.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### Risdiplam

De AIP van risdiplam is €8.285,00 per Evrysdi (risdiplam) flacon.<sup>8</sup>

Behandeling met risdiplam moet worden geïnitieerd door een arts met ervaring met de behandeling van SMA. Behandeling moet zo snel mogelijk na de diagnose SMA worden gestart.<sup>1</sup>

Risdiplam wordt éénmaal per dag oraal ingenomen (elke dag op ongeveer dezelfde tijd na een maaltijd). De aanbevolen dagelijkse dosis wordt bepaald aan de hand van leeftijd en lichaamsgewicht:

- Leeftijd 2 maanden tot < 2 jaar: 0,20 mg/kg;
- Leeftijd ≥ 2 jaar en gewicht < 20 kg: 0,25 mg/kg;
- Leeftijd ≥ 2 jaar en gewicht ≥ 20 kg: 5 mg.

Omdat risdiplam tot een gewicht van 20kg op gewicht wordt gedoseerd is het van belang de gewichtsgroei mee te nemen in de berekeningen.

De gewichtsontwikkeling van incidente patiënten wordt gebaseerd op de Denekamp schaal die genoemd wordt op de website van het kinderformularium.<sup>9</sup> De onderliggende groeidiagrammen van de Nederlandse populatie die hiervoor zijn gebruikt zijn opgesteld door TNO.<sup>10</sup> De waarden uit de Denekamp schaal zijn gemiddelden voor jongens en meisjes om zo tot een gemiddeld gewicht per leeftijd te komen. Een nadeel van de Denekamp schaal is dat deze is gebaseerd op gezonde kinderen, terwijl bekend is dat kinderen met SMA type 1 gemiddeld wat lichter zijn dan gezonde kinderen. Er wordt in deze BIA aangenomen dat het gewicht van SMA-patiënten gelijk is aan het gewicht van de gemiddelde Nederlandse populatie. Dit is waarschijnlijk een overschatting van het daadwerkelijke gewicht van SMA-patiënten. In tabel 5 zijn de gebruikte gegevens te zien.

Het jaarlijks aantal flacons is dus afhankelijk van het gewicht van de patiënt. Voor patiënten die meer wegen dan 20 kg geldt een vaste dagelijkse dosering van 5 mg. Voor deze patiënten is per jaar het volgende aantal flacons nodig:

Eén flacon Evrysdi bevat 60 mg risdiplam. Bij een dagelijkse dosering van 5 mg resulteert dat in  $60 / 5 = \text{één flacon per 12 dagen}$ . Op jaarbasis zijn vervolgens  $365 / 12 = 30,417$  dus 31 Evrysdi flacons nodig. De kosten zijn dan €256.835 ( $31 * €8.285$ ).

Bij patiënten die lichter zijn dan 20 kg is het jaarlijks aantal flacons lager. Wanneer een patiënt met risdiplam start op de leeftijd van 3 maanden en de gemiddelde (gezonde) gewichtsontwikkeling volgt, zijn in de eerste 3 behandeljaren respectievelijk 9,69, 14,92 en 21,31 flacons risdiplam nodig, afgerond op hele flacons is dat 10, 15 en 22. De kosten voor patiënten lichter dan 20 kg zijn dan per jaar als volgt: €82.850 (jaar 1), €124.275 (jaar 2) en €182.270.

**Tabel 5: Gehanteerde gewichtontwikkeling voor SMA-patiënten<sup>9</sup>**

Leeftijd	Gewicht jongens (kg)	Gewicht meisjes (kg)	Gemiddelde gewicht (kg)
<b>Pasgeborene</b>	3,8	3,6	3,70
<b>1 maand</b>	4,2	4,0	4,10
<b>2 maand</b>	5	4,7	4,85
<b>3 maand</b>	5,8	5,5	5,65
<b>4 maand</b>	6,5	6,1	6,30
<b>5 maand</b>	7,1	6,7	6,90
<b>6 maand</b>	7,6	7,2	7,40
<b>9 maand</b>	9	8,5	8,75
<b>12 maanden</b>	10	9,5	9,75
<b>18 maanden</b>	11,6	11	11,00
<b>2 jaar</b>	13,0	12	12,00
<b>3 jaar</b>	15	14,5	14,75
<b>4 jaar</b>	17	17	17,00
<b>5 jaar</b>	19,5	19	19,00
<b>6 jaar</b>	22	21,5	21,75
<b>7 jaar</b>	24,5	24	24,25

**Tabel 6: Kosten per patiënt voor toepassing van risdiplam of nusinersen bij SMA type 1, type 2 of type 3**

	<i>risdiplam</i>	<i>nusinersen</i>
Dagelijkse dosering*	0,20-0,25 mg <20 kg 5 mg > 20 kg	nvt
Aantal flacons /jaar	10, 15, 22 <20 kg 31 > 20 kg	6 in jaar 1 3 in jaar 2 en 3
Inkoopkosten per flacon (A.I.P.)	€8.285 per flacon	€86.009,69 per injectieflacon
<b>Totale kosten per jaar</b>	<b>&lt;20 kg</b> <b>€82.850 (jaar 1)</b> <b>€124.275 (jaar 2)</b> <b>€182.270 (jaar 3)</b> <b>&gt;20 kg</b> <b>€256.835</b>	<b>€516.058,14 (jaar 1)</b> <b>€258.029,07 in jaar 2 en 3.</b>

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

### Nusinersen

In het eerste behandeljaar met nusinersen zijn 6 toedieningen nodig. Dat resulteert in kosten per patiënt van €516.058,14. In opvolgende jaren zijn 3 toedieningen per jaar nodig, wat resulteert in kosten per patiënt van €258.029,07 in jaar 2 en 3.

### Extra scenario's:

- 1) De werkelijke prijs van nusinersen is vanwege de prijsonderhandelingen die hebben plaatsgevonden lager dan de AIP. Deze afspraken zijn geheim, dus de werkelijke prijs van nusinersen is niet bekend. Om toch enig inzicht te krijgen in de invloed van deze prijskorting op de BIA van risdiplam heeft Zorginstituut Nederland een scenario uitgevoerd waarin de prijs van nusinersen 85% lager is. Dit is de noodzakelijke prijskorting die door Zorginstituut Nederland in 2018 aan de Minister is geadviseerd.<sup>4</sup>
- 2) Verder is door de registratiehouder in de BIA ook rekening gehouden met de toedienings- en behandelkosten omdat voor de toedieningswijze van nusinersen een klinische of poliklinische opname noodzakelijk is. Aangezien in de BIA's normaliter alleen naar geneesmiddelkosten wordt gekeken zijn deze toedieningskosten buiten beschouwing gelaten. In een extra scenario zijn ze wel toegevoegd om de invloed te onderzoeken. In het eerste jaar zijn de extra behandelkosten van nusinersen € 22.604,80. In opvolgende behandeljaren zijn de toedieningskosten respectievelijk € 11.301,90 (voor incidente patiënten) en € 6.103,17 (voor prevalentie patiënten). De jaarlijkse bereidings- en toedieningskosten van risdiplam zijn voor alle patiënten gelijk en bedragen in totaal € 144,66.

## **2.4 Aannames**

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- de therapietrouw is gelijk aan 100%. Er wordt aangenomen dat deze inschatting realistisch is gezien de hoge ziektelast van SMA en het chronisch-progressieve karakter van de aandoening. Deze therapietrouw wordt gehanteerd voor zowel nusinersen als risdiplam.
- er wordt aangenomen dat alle patiënten voor de tijdshorizon van drie jaar op behandeling blijven en dus niet uitvallen of komen te overlijden.
- van alle patiënten die nu met nusinersen worden behandeld zal uiteindelijk in jaar 3 de helft risdiplam gaan gebruiken. Er wordt immers een vergelijkbaar werkingsmechanisme verondersteld.
- de patiënten die nu al via early access programma's risdiplam krijgen, zullen dit blijven krijgen.
- alle bekende patiënten die tot nu toe nog onbehandeld zijn zullen starten met risdiplam.
- de helft van de patiënten die bekend zijn bij het expertisecentrum en nu via studieverband worden behandeld of geen behandelwens hebben voor nusinersen zal in jaar 3 risdiplam gebruiken. Dit aantal zal geleidelijk

toenemen en aangenomen wordt 20% in jaar 1, 40% in jaar 2 en 50% in jaar 3.

- van de potentiële SMA patiënten die zich nog niet bij het expertisecentrum hebben gemeld, zal in jaar 3 25% behandeld worden met risdiplam. Dit aantal zal ook geleidelijk toenemen: 10% in jaar 1 en 20% in jaar 2.
- gewichtsontwikkeling wordt gemodelleerd aan de hand van groeicurves van gezonde Nederlandse kinderen, terwijl patiënten met SMA gemiddeld een lager gewicht hebben.
- alle incidentie patiënten zijn in alle jaren lichter dan 20 kg. Alle prevalentie patiënten zijn zwaarder dan 20 kg.
- Risdiplam voldoet (nog) niet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten ouder dan 25 jaar en daarom zouden deze patiënten niet meegenomen moeten worden in deze BIA. Volgens de klinische experts gaat het om 214 bekende patiënten; 63 van hen gebruiken geen behandeling, 96 nemen deel aan het nusinersen VT, 55 nemen deel aan trials en andere behandelprogramma's (met risdiplam). Het is niet uitgesloten dat mensen die ze niet in beeld hebben zich nog zullen melden. Het is echter lastig om hier onderscheid in te maken zonder weer heel veel nieuwe aannames te moeten doen. Het lijkt er dus op dat circa 50% van de bekende patiënten 25 jaar of ouder is. In een extra scenario wordt bekeken wat de budgetimpact is als de prevalentie patiënten ouder dan 25 jaar buiten beschouwing worden gelaten.



## 3 Budgetimpactanalyse

### 3.1 Budgetimpact

In Tabel 7 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer risdiplam aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 als er naar de incidente patiënten wordt gekeken. In tabellen 8a en 8b staan vervolgens een overzicht van de budgetimpact bij de prevalentie patiënten, voor zowel alle prevalentie patiënten (scenario 1, tabel 8a) als voor de prevalentie die 25 jaar of jonger zijn (scenario 2, tabel 8b).

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

In tabellen 9a en 9b staan tenslotte de totale budgetimpact van risdiplam bij zowel incidente als prevalentie patiënten, voor respectievelijk scenario 1 en scenario 2. Daaruit blijkt dat de toevoeging van risdiplam aan het behandelarsenaal van SMA patiënten, in het 3<sup>e</sup> jaar na toelating in een budgetimpact resulteert van circa €35 miljoen. Als er in scenario 2 alleen gekeken wordt naar de patiënten van 25 jaar en jonger, dan resulteert een netto budgetimpact van circa €5 miljoen.

**Tabel 7: Raming van de totale kosten van de incidente patiënten van de toevoeging van risdiplam aan het behandelarsenaal voor SMA type 1, type 2 of type 3**

Jaar	Aantal incidente patiënten risdiplam	Totale kosten/jaar risdiplam	Besparingen door substitutie nusinersen		Totale kosten/jaar inclusief substitutie
			Aantal patiënten	Totale kosten/jaar nusinersen	
1	3,2	€265.120	3,2	€ 1.651.367	-€ 1.386.247
2	6,4 (1 <sup>e</sup> jaar)	€530.240	6,4	€ 3.302.734	-€ 2.772.494
	3,2 (2 <sup>e</sup> behandeljaar)	€ 397.680	3,2	€ 825.683	-€ 428.003
	Totaal	€ 927.920		€ 4.128.417	-€ 3.200.497
3	8 (1 <sup>e</sup> jaar)	€ 662.800	8	€ 4.128.417	€ -3.465.617
	9,6 (voortzetting)	€ 1.378.624	9,6	€ 2.477.050	-€ 1.098.426
	<b>Totaal</b>	<b>€ 2.041.424</b>		<b>€ 6.605.467</b>	<b>-€ 4.564.043</b>



**Tabel 8a: Raming van de totale kosten van alle prevalentie patiënten van de toevoeging van risdiplom aan het behandelarsenaal voor SMA type 1, type 2 of type 3 (scenario 1)**

Jaar	Aantal prevalentie patiënten risdiplom	Totale kosten/jaar risdiplom	Besparingen door substitutie nusinersen		Totale kosten/jaar inclusief substitutie
			Aantal patiënten	Totale kosten/jaar nusinersen	
1	52	€ 13.355.420	52	€ 13.417.356	€ -61.936
	125	€ 32.104.375	-	-	€ 32.104.375
	Totaal	€ 45.459.795		€ 13.417.356	€ 32.042.439
2	104	€ 26.710.840	104	€ 26.834.711	€ -123.871
	144	€ 36.984.240	-	-	€ 36.984.240
	Totaal	€ 63.695.080		€ 26.834.711	€ 36.860.369
3	130	€ 33.388.550	130	€ 33.543.389	€ -154.839
	154	€ 39.424.173	-	-	€ 39.424.173
	<b>Totaal</b>	<b>€ 72.812.723</b>		<b>€ 33.543.389</b>	<b>€ 39.269.333</b>

**Tabel 8b: Raming van de totale kosten van de prevalentie patiënten (25 jaar en jonger) van de toevoeging van risdiplom aan het behandelarsenaal voor SMA type 1, type 2 of type 3 (scenario 2)**

Jaar	Aantal prevalentie patiënten risdiplom	Totale kosten/jaar risdiplom	Besparingen door substitutie nusinersen		Totale kosten/jaar inclusief substitutie
			Aantal patiënten	Totale kosten/jaar nusinersen	
1	33	€ 8.475.555	33	€ 8.514.861	€ -39.306
	28	€ 7.191.380	-	-	€ 7.191.380
	Totaal	€ 15.666.935		€ 8.514.861	€ 7.152.074
2	66	€ 16.951.110	66	€ 17.029.720	€ -78.610
	33	€ 8.475.555	-	-	€ 8.475.555
	Totaal	€ 25.426.665		€ 17.029.720	€ 8.396.945
3	82	€ 21.060.470	82	€ 21.158.138	€ -97.668
	36	€ 9.246.060	-	-	€ 9.246.060
	<b>Totaal</b>	<b>€ 30.306.530</b>		<b>€ 21.158.138</b>	<b>€ 9.148.392</b>

**Tabel 9a: Raming van de totale kosten van de incidente en alle prevalentie patiënten van de toevoeging van risdiplom aan het behandelarsenaal voor SMA type 1, type 2 of type 3 (scenario 1)**

Jaar	Kosten risdiplom (totale budgetimpact)	Kosten nusinersen	Netto budgetimpact van risdiplom
1	€ 45.724.915	€ 15.068.723	€ 30.656.193
2	€ 64.623.000	€ 30.963.128	€ 33.659.872
3	€ 74.854.147	€ 40.148.857	€ 34.705.290

**Tabel 9b: Raming van de totale kosten van de incidente en prevalentie patiënten (van 25 jaar en jonger) van de toevoeging van risdiplom aan het behandelarsenaal voor SMA type 1, type 2 of type 3 (scenario 2)**

Jaar	Kosten risdiplom (totale budgetimpact)	Kosten nusinersen	Netto budgetimpact van risdiplom
1	€ 15.932.055	€ 10.166.228	€ 5.765.827
2	€ 26.354.585	€ 21.158.137	€ 5.196.448
3	€ 32.347.954	€ 27.763.605	€ 4.584.349

### 3.2

#### **Budgetimpact: extra scenarioanalyses**

In tabel 7 tot en met 9 zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten. Als echter wel rekening wordt gehouden met behandelings- en toedieningskosten voor zowel risdiplom als nusinersen dan blijft de totale budget impact van risdiplom gelijk aan ongeveer €74 miljoen (scenario 1) en €32 miljoen (scenario 2), en de substitutie met nusinersen neemt dan toe naar circa €42 miljoen (scenario 1) en €29 miljoen (scenario 2). Hierdoor daalt de netto budgetimpact van risdiplom naar circa €33 miljoen (scenario 1) en €3 miljoen (scenario 2).

Daarnaast is er al eerder aangegeven dat de AIP van nusinersen niet meer de werkelijke prijs is. Dit omdat er na de beoordeling van nusinersen door Zorginstituut Nederland geadviseerd is aan de Minister om de prijs van nusinersen met 85% te laten dalen. De werkelijke prijs na onderhandeling is confidencieel en dus onbekend. Maar als in een scenario ervan uitgegaan wordt dat de prijs van nusinersen 85% lager is dan de AIP dan neemt de netto budgetimpact van risdiplom uiteraard toe. De totale budget impact van risdiplom in het 3<sup>e</sup> jaar na toelating blijft dan gelijk aan ongeveer €75 miljoen (scenario 1) en €32 miljoen (scenario 2). De substitutie met nusinersen neemt dan af naar circa €6 miljoen (scenario 1) en €4 miljoen. Hierdoor stijgt de netto budgetimpact van risdiplom naar circa €69 miljoen (scenario 1) en €28 miljoen (scenario 2).



## 4 Conclusie

Toepassing van risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, zal gepaard gaan met kosten die geraamd worden op €35 miljoen in het 3e jaar als voor de substitutiekosten gerekend wordt met de AIP van nusinersen. Als er in een scenario van uitgegaan wordt dat de werkelijke (onderhandelde) prijs van nusinersen 85% lager ligt (dit is een aanname want de werkelijke prijs is onbekend, echter is deze prijskorting destijds door Zorginstituut Nederland geadviseerd) dan neemt de budgetimpact van risdiplam toe naar circa €69 miljoen in het 3<sup>e</sup> jaar na toelating.

Echter is gebleken dat risdiplam alleen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij patiënten in de leeftijd van 25 jaar of jonger. Als in een tweede scenario de patiënten ouder dan 25 jaar buiten beschouwing worden gelaten dan daalt de budgetimpact van risdiplam naar circa €5 miljoen (na substitutie met nusinersen). Als voor nusinersen uitgegaan wordt van een 85% lagere prijs dan is de budgetimpact van risdiplam €28 miljoen in het derde jaar na toelating.

Hierbij is geen rekening gehouden met extra behandelings- en toedieningskosten bij nusinersen behandeling noch met substitutie van gentherapie OA bij een klein deel van de patiënten.

Het is nog uiterst onzeker of en hoeveel patiënten zullen overstappen van nusinersen naar risdiplam omdat het op dit moment vanwege gebrek aan bewijs nog niet mogelijk is een vergelijking in effectiviteit te maken tussen beide middelen. Ontwikkelingen rondom de toevoeging van SMA aan de hielprikscreening kan in de toekomst een behoorlijke impact hebben op de gediagnosticeerde patiëntenaantallen. Echter zullen veel van deze patiënten in eerste instantie vooral in aanmerking komen voor gentherapie OA. De vraag is in hoeverre behandelaren risdiplam ook nog zullen gaan inzetten bij de patiënten die al met OA behandeld zijn.

Er bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor risdiplam en dan met name welk deel zal switchen van nusinersen naar risdiplam. Voorspellen van de dynamiek is volgens de klinische experts nog niet goed mogelijk.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 mei 2022.*



## 5 Referenties

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken risdiplam (Evrysdi®) 2021.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 124.
3. Federatie Medisch Specialisten (FMS) NVvRV, Spierziekten Nederland (SN),. Spinale musculaire atrofie (SMA) type 1 2018.
4. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies nusinersen (Spinraza®) voor de behandeling van spinale musculaire atrofie (SMA). 2018: pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2018/02/07/pakketadvies-nusinersen-spinraza-voor-de-behandeling-van-spinale-musculaire-atrofie-sma>.
5. Roche Nederland B.V. Verslag inventarisatie patiëntenaantallen met het Nederlandse SMA expertisecentrum, 18 augustus 2021.
6. Roche Nederland B.V. Aanvullende vragen klinisch expert nav beoordeling proefdoossiers door ZIN, 6 december 2021.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel onasemnogene abeparvovec bij SMA type 1. 2021: pagina's. Geraadpleegd op maart 2022 via <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/05/06/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-onasemnogene-abeparvovec-zolgensma>.
8. Z-index. G-standaard oktober 2021. <https://www.z-index.nl/g-standaard>.
9. Kinderformularium. Denekamp schaal. <https://www.kinderformularium.nl/denekamp-schaal>. Geraadpleegd 20 September 2021.
10. TNO. Groeidiagrammen voor kinderen in Nederland 0-21 jaar. <https://www.tno.nl/nl/aandachtsgebieden/gezond-leven/roadmaps/youth/groeidiagrammen-in-pdf-formaat/>. Geraadpleegd 6 oktober 2021.



Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

Datum 16 mei 2022  
Status Definitief

## Colofon

Zaaknummer	2021000917
Volgnummer	2022010270
Contactpersoon	mevr. dr. J.M. van der Waal, secretaris AWaal@zinl.nl
Auteur(s)	mw. S. Vijgen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Registratiehouder	Roche



DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

## Inhoud

### Colofon 1

### Samenvatting 5

<b>1</b>	<b>Inleiding 9</b>
1.1	Geregistreerde indicatie 9
1.2	Aandoening en verloop van de ziekte 9
1.3	Epidemiologie 11
1.4	Onderzoeksvraag 11
<b>2</b>	<b>Methoden 13</b>
2.1	Patiëntenpopulatie 14
2.2	Interventie 15
2.3	Vergelijkende behandeling 15
2.4	Klinische uitkomsten 17
2.5	Tijdshorizon 18
2.6	Analyse techniek 18
2.7	Economisch model 18
2.8	Inputgegevens 23
2.9	Validatie 48
2.10	Gevoeligheids- en scenarioanalyses 48
<b>3</b>	<b>Resultaten farmaco-economische evaluatie 55</b>
3.1	Ziektebelasting 55
3.2	Incrementele en totale effecten 55
3.3	Incrementele en totale kosten 55
3.4	Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's 57
3.5	Gevoeligheidsanalyses 57
3.6	De vergelijking van risdiplam met nusinersen 69
<b>4</b>	<b>Discussie en Conclusies 71</b>
	<b>Literatuur 75</b>

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

## Samenvatting

De minister voor Medische Zorg en Sport heeft Zorginstituut Nederland verzocht een inhoudelijke toetsing uit te voeren van risdiplam (Evrysdi®) in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen. Onderdeel van deze toetsing is de onderbouwing en schatting van de kosteneffectiviteit. Op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd stelt Zorginstituut Nederland een farmaco-economisch rapport vast.

Risdiplam (Evrysdi®) is geïndiceerd voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. Zorginstituut Nederland heeft na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) geconcludeerd dat risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden tot en met 25 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 of voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. Deze conclusie kan getrokken worden door de vergelijking ten opzichte van best ondersteunende zorg voor deze patiënten. Over de therapeutische waarde van risdiplam ten opzichte van nusinersen kan geen uitspraak worden gedaan vanwege gebrek aan bewijs. Hetzelfde geldt voor de patiënten ouder dan 25 jaar bij de start van behandeling.

Het Zorginstituut is tot de volgende conclusies gekomen met betrekking tot de kosteneffectiviteit van risdiplam.

### **Economische Evaluatie**

De registratiehouder heeft een economische evaluatie uitgevoerd door middel van een kostenutiliteitsanalyse. Daarbij is gebruik gemaakt van een Markov model dat ook in de UK gebruikt is en door NICE beoordeeld. De studieresultaten gemeten over een periode van 24 maanden zijn geëxtrapoleerd naar een tijdsperiode van 85 jaar. De analyse is uitgevoerd vanuit het maatschappelijk perspectief. De gekozen tijdshorizon is levenslang. Er is een discontering toegepast van 4% op toekomstige kosten en 1.5% op toekomstige effecten.

### **Vergelijkende behandeling**

In de economische evaluatie is risdiplam vergeleken met best ondersteunende zorg bij zowel patiënten met SMA type 1 als patiënten met SMA type 2/3. De registratiehouder heeft ook een vergelijking met nusinersen uitgevoerd, echter omdat er vanwege gebrek aan bewijs geen uitspraak gedaan kan worden over de relatieve effectiviteit van risdiplam versus nusinersen is het vrijwel onmogelijk om een uitspraak te doen over de kosteneffectiviteit van deze vergelijking. Om hier toch enige mate van inzicht in te geven is er een paragraaf toegevoegd aan de resultatensectie met de (dus zeer onzekere) kosteneffectiviteitsresultaten die er met de modellen geschat kunnen worden. De nadruk ligt in dit rapport dus op de vergelijking met BSC, de vergelijking met nusinersen dient enkel als secundaire analyse.

### **Effecten**

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY) en gewonnen levensjaren (LYG). De registratiehouder rapporteert een gemiddelde gezondheid van 11,13 QALY per patiënt door inzet van risdiplam bij SMA type 1 patiënten en 14,21 QALY per patiënt

met SMA type 2/3. Bij best ondersteunende zorg rapporteert de registratiehouder een gemiddelde gezondheid van 0,37 QALYs per patiënt met SMA type 1 en 2,78 QALYs per patiënt met SMA type 2/3. De gezondheidswinst van risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg is 10,76 QALYs voor SMA type 1 patiënten en 11,43 QALYs voor SMA type 2/3 patiënten.

### **Kosten**

In het model zijn de kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en de kosten in andere sectoren opgenomen. De gemiddelde kosten per patiënt met SMA type 1 bedragen circa €4,23 miljoen voor risdiplam en €334.042 voor best ondersteunende zorg. De incrementele kosten van risdiplam versus best ondersteunende zorg bedragen circa €3,9 miljoen. De gemiddelde kosten per patiënt met SMA type 2/3 bedragen circa €6,94 miljoen voor risdiplam en €2,2 miljoen voor best ondersteunende zorg. De incrementele kosten van risdiplam versus best ondersteunende zorg bedragen circa €4,8 miljoen.

### **Kosteneffectiviteit**

De registratiehouder rapporteert een ICER van risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg van €362.300 per QALY voor SMA type 1 patiënten en €416.471 per QALY voor SMA type 2/3 patiënten. De univariate gevoeligheidsanalyses laten zien dat het SMA type 1 model het meest gevoelig is voor de kosten van risdiplam en de utiliteit voor 'staan' en 'zitten'. In het SMA type 2/3 model zijn dat ook de kosten van risdiplam, de utiliteit voor 'zitten' zonder ondersteuning' en de utiliteit voor 'niet zitten'. De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat ten opzichte van best ondersteunende zorg risdiplam duidelijk niet kosteneffectief is voor zowel SMA type 1 als type 2/3 patiënten. Uit de scenario analyses blijkt dat de kosteneffectiviteit vooral erg gevoelig is voor de soorten utiliteiten die worden gebruikt vooral in de niet mobiele gezondheidstoestanden.

### **Eindconclusie**

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse voldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De volgende kritiekpunten blijven nog staan.

#### SMA type 1 model:

- De registratiehouder geeft aan dat de exponentiele curves op basis van klinische plausibiliteit als beste fit gekozen zijn in de base-case analyse. Zowel de gekozen EFS als de OS curve (exponentiele) lijken een overschatting van de geobserveerde data. Dit geldt zowel voor de risdiplam als BSC arm. Zorginstituut Nederland vraagt zich af waarom er niet gedurende de observatie bij de KM data is gebleven om pas na observatie over te gaan op de extrapolatie. Zorginstituut Nederland ziet nu namelijk een overschatting bij zowel risdiplam als BSC waarvan klinische experts moesten beoordelen of die redelijk is en in de lijn der verwachting. De registratiehouder heeft de vraag voorgelegd aan de klinisch expert betreffende de BSC arm en daarvan wordt aangegeven dat de OS inderdaad overschat lijkt. De vraag is echter niet gesteld over de risdiplam arm dus het is nog steeds onduidelijk en onzeker of

de OS van risdiplam patiënten realistisch is (50 jaar na start behandeling is nog steeds 20% van de patiënten in leven).

- Zorginstituut Nederland vraagt zich af waarom er een HR voor OS is toegepast voor 'niet-zitten' en 'permanente beademing' toestanden in de risdiplam arm. Waarom zou een kind dat niet kan zitten met risdiplam een betere overleving hebben dan een kind dat niet kan zitten met BSC? Het gaat inderdaad om de motorische ontwikkeling, hoe meer motorische ontwikkeling hoe beter de overlevingskansen. Het model zit ook zo in elkaar met de 'survival by motor milestone' functies die in het model zijn ingebouwd en zijn gebruikt in de base case analyse. De reden dat voor deze HR toepassing is gekozen, is omdat er geen BSC arm is, die moet worden gecreëerd aan de hand van de risdiplam data. Het lijkt er dus nog steeds op dat een kind dat volledig aan de beademing ligt een overlevingsvoordeel heeft door risdiplam, terwijl het kwaad dan al is geschied. Dit vindt Zorginstituut Nederland geen realistische aanname in het model.
- Verschillende aannames in het model met betrekking tot BSC zijn gebaseerd op historische data uit de door de registratiehouder uitgevoerde ANCHOVY studie. Inclusie van de eerste patiënten in deze studie is echter al erg lang geleden, vanaf 1 januari 2008. Te verwachten en ook aangegeven door klinische experts is dat de BSC voor SMA type 1 patiënten in de loop der jaren is veranderd, geïntensiveerd en verbeterd. De door de registratiehouder geconsulteerde klinisch expert geeft aan dat vanaf 2008 de zorg geïntensiveerd is, dus de ANCHOVY zou daarmee voldoen. Zorginstituut Nederland vindt echter dat daarnaast ook historische data van Neuronext en het SMA expertisecentrum gebruikt hadden kunnen worden ter ondersteuning van de gebruikte modelinput voor de BSC arm.

#### Discussiepunten utiliteiten:

- De utiliteiten in de staan en lopen toestanden zijn hoog (tussen 0.70-0.85) en gaan richting de scores van de algemene bevolking. Zorginstituut Nederland vraagt zich af of dat realistisch is. Nederlandse klinische experts hebben aangegeven dat deze (hoge) utiliteiten klinisch plausibel zijn. Voor de base case analyse worden deze utiliteiten dus nog steeds gebruikt en daar kan Zorginstituut Nederland zich in vinden. Wel wil zij benadrukken (net zoals tijdens de nusinersen en OA beoordeling) dat er veel onduidelijkheid en dus onzekerheid bestaat over de kwaliteit van leven van SMA patiënten. Dit uit zich ook in de scenario's waarbij andere (lagere) utiliteiten (bijvoorbeeld utiliteiten gebaseerd op de Ziekte van Duchenne als proxy) gebruikt worden. De ICER neemt dan enorm toe.

Voor de populatie met SMA type 1 rapporteert de registratiehouder een ICER van €362.300 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is risdiplam niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. De prijs van risdiplam zou met circa 94% moeten dalen om kosteneffectief te worden.

Voor de populatie met SMA type 2/3 rapporteert de registratiehouder een ICER van €416.471 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is risdiplam niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. De prijs van risdiplam zou met circa 78% moeten dalen om kosteneffectief te worden. Dus overall, voor de behandeling van zowel SMA type 1 als SMA type 2/3 patiënten zou de prijs van risdiplam met circa 85% moeten dalen om kosteneffectief te worden ten opzichte van best ondersteunende zorg. Dit advies is in 2018 ook gegeven voor nusinersen, die prijs moest ook met minstens 85% dalen om kosteneffectief te worden.

*De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 16 mei 2022*

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

# 1 Inleiding

Op verzoek van de minister voor Medische Zorg en Sport voert Zorginstituut Nederland inhoudelijke toetsingen uit ten behoeve van de pakketbeoordeling specialistische geneesmiddelen.

In dit farmaco-economisch rapport wordt de kosteneffectiviteit getoetst van risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3. Het Zorginstituut beoordeelt de kosteneffectiviteit en methodologische kwaliteit op basis van de analyses die door de registratiehouder zijn uitgevoerd en aangeleverd.

Het uitgangspunt voor de bepaling van de kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd en waarvoor Zorginstituut Nederland na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft geconcludeerd dat het voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De conclusie is dat risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk voor patiënten met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 met een leeftijd van 2 maanden tot en met 25 jaar bij de start van behandeling of voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen. Deze conclusie kan getrokken worden voor de vergelijking ten opzichte van best ondersteunende zorg voor deze patiënten. Over de relatieve effectiviteit van risdiplam ten opzichte van nusinersen en onasemnogene abeparovoc (OA) kan geen uitspraak worden gedaan vanwege gebrek aan bewijs. Een therapeutische meerwaarde ten opzichte van deze middelen ligt echter niet in de lijn der verwachting. Hetzelfde geldt voor patiënten ouder dan 25 jaar bij de start van behandeling, over de werking van risdiplam voor deze patiënten kan geen uitspraak worden gedaan vanwege een gebrek aan bewijs. Zorginstituut Nederland heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- De vergelijkende behandeling
- De analyse techniek
- De inputgegevens
- De validatie en gevoeligheidsanalyses

## 1.1 Geregistreerde indicatie

De geregistreerde indicatie luidt als volgt:

De behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.<sup>1</sup> Deze indicatie komt overeen met de indicatie waarvoor de registratiehouder vergoeding aanvraagt.

## 1.2 Aandoening en verloop van de ziekte

Spinale musculaire atrofie (SMA) is een zeldzame erfelijke spierziekte. SMA wordt in de grote meerderheid van de gevallen veroorzaakt door een afwijking in het survival motor neuron 1 (SMN1-)gen op chromosoom 5q (~80-90%). Bij vrijwel alle kinderen ontbreekt dit gen, of een deel ervan, op beide chromosomen 5q. Als we het in dit rapport over SMA hebben, bedoelen we steeds 5q SMA.

Het belangrijkste kenmerk van SMA is het verzwakken van bepaalde groepen



skeletspieren. Dit leidt tot verminderde mobiliteit, kromming van de wervelkolom, verlies van de arm- en handfuncties en verlamming van de ademhalingsspieren. Het tempo waarin dat gebeurt, verschilt per type.<sup>2</sup> SMA beschrijft een continuüm aan fenotypes van één genetisch gedefinieerde maar klinisch heterogene ziekte.

Er zijn vijf verschillende types SMA: SMA type 0, 1, 2, 3 en 4.<sup>3</sup> Om welk type het gaat is vast te stellen aan de hand van onder andere de beginleeftijd en de bereikte motorische mijlpalen.

In dit rapport wordt alleen gekeken naar patiënten met SMA type 1, type 2 en 3. Daarom wordt hier alleen ingegaan op deze typen. Voor een beschrijving van de andere typen SMA wordt verwezen naar het FT-rapport. Zie ook tabel 1 voor de verschillende typen en de te behalen mijlpalen.

SMA type 1 (ziekte van Werdnig Hoffmann) Al bij het ongeboren kind kunnen de verschijnselen zich voordoen. De moeder voelt dan tijdens de zwangerschap verminderde bewegingen van de baby. In ongeveer 90% van de gevallen beginnen de verschijnselen van de ziekte niet onmiddellijk na de geboorte maar wel voordat een kindje drie maanden is. De baby's voelen slap aan. Motorische mijlpalen als omrollen, het hoofd in balans houden en optillen of zelfstandig zitten bereiken zij niet. De atrofie is vaak niet waarneembaar vanwege het babyvet. Aanvankelijk zijn de bekkengordel- en beenspieren meer aangedaan dan de schoudergordel en de armspieren. Ook zijn de bovenbeen- en bovenarmspieren zwakker dan de spieren onder de knie of elleboog. In enkele maanden breidt de spierzwakte zich echter uit. Uiteindelijk ontstaan ook ademhalings- en slikproblemen. Ongeveer 95% van de kinderen overlijdt voordat ze een à twee jaar zijn, meestal aan een longontsteking. Meestal geldt: hoe eerder de ziekte zich voordoet, hoe ernstiger deze verloopt.<sup>4</sup>

#### SMA type 2

De eerste ziekteverschijnselen doen zich voor tussen de zes en achttien maanden. Kinderen leren nog wel zitten maar niet zelfstandig staan of lopen. De spieren in de benen zijn erger aangetast dan de spieren in de armen. Bij gestrekte vingers komen dikwijls trillingen voor. Ook de spiervezels in de tong kunnen zich spontaan samentrekken/bewegen (fibrillaties). Doordat kinderen onvoldoende kunnen bewegen, kunnen vergroeiingen ontstaan van de wervelkolom, de knieën, de ellebogen, de vingers en de voeten (contracturen). Bij SMA 2 ontstaan dikwijls problemen met de ademhaling. De ademhaling wordt vaak bemoeilijkt door zwakte van ademhalingsspieren en door het ontstaan van scoliose (vergroeiing van de wervelkolom) waardoor de longen zich moeilijker kunnen ontplooien. Hierdoor is de kans op luchtweginfecties of longontsteking vergroot. Door het afnemen van spierkracht kunnen op den duur slikproblemen voorkomen. Het verloop van de ziekte is ernstiger naarmate deze eerder optreedt. De levensverwachting bij SMA2 is in het algemeen beperkt<sup>5</sup> (20-40 jaar)<sup>3</sup> maar er zijn grote verschillen van persoon tot persoon in ernst en verloop van SMA type 2.<sup>5</sup>

#### SMA type 3

De leeftijd waarop de ziekte zich openbaart, varieert sterk. Meestal doet de ziekte zich tussen achttien maanden en vier jaar voor, maar hij kan ook pas op volwassen leeftijd (tot dertig jaar) tot uiting komen. Eerst worden de spieren in het bekken en de bovenbenen dunner en zwakker. Later volgen de spieren in de schouders en bovenarmen. Deze zijn vaak minder aangetast. In circa 30% van de gevallen komen bij gestrekte vingers trillingen voor en ook de tongspieren kunnen zich spontaan samentrekken/bewegen. De eerste klachten zijn moeite met traplopen, een waggelende gang, niet goed kunnen hardlopen en regelmatig vallen. Men heeft dan vaak moeite om zelfstandig overeind te komen. Het kan zijn dat men voor het

twintigste jaar een rolstoel nodig heeft maar soms verergert de ziekte zo langzaam dat iemand nog tientallen jaren zelfstandig kan lopen. In het algemeen geldt dat de ziekte ernstiger verloopt naarmate hij eerder optreedt. Een risico is het ontstaan van contracturen en vergroeiingen.<sup>6</sup> De levensverwachting is normaal.<sup>3</sup>

**Tabel 1: SMA classificatie en levensverwachting<sup>3</sup>**

Type	Leeftijd bij begin symptomen	Inc.(%); prev.(%)	Maximale motorische functie	Aantal kopieën*	Levensverwachting
0	Vóór en bij geboorte	<1;0	Geen	<b>1</b>	Dagen-weken
1	<6 maanden	60;15	Niet zelfstandig zitten	1, <b>2</b> , 3	2 jaar (mediaan)
2	6 - 18 maanden	25;70	Zelfstandig zitten maar niet zelfstandig los lopen	2, <b>3</b> , 4	20-40 jaar
3	3a: 18 maanden - 3 jaar 3b >4 jaar	15;15	Zelfstandig zitten, staan, los lopen en vervolgens regressie	<b>3</b> , <b>4</b> , 5	Normaal
4	>30 jaar	<1;1	Langzame toename van spierzwakte	<b>4</b> , <b>5</b>	Normaal

\* Het gebruikelijke aantal kopieën is **vetgedrukt**

### 1.3

#### Epidemiologie

De prevalentie van alle typen SMA wordt samen geschat op 1-2 per 100.000 personen. In Nederland zou dit op een bevolking van ruim 17 miljoen betekenen dat er maximaal ~350 SMA patiënten zijn. De incidentie van alle typen SMA bedraagt gemiddeld ongeveer 8 per 100.000 levend geboren (~1 per 12.000).<sup>7</sup> In Nederland worden per jaar naar schatting 15-20 kinderen met SMA geboren (incidentie 1 per 6.000 – 1 per 10.000), waarvan ongeveer de helft SMA type 1 heeft.<sup>8</sup>

Op dit moment zijn ruim 410 patiënten in beeld bij het SMA Expertisecentrum. Het SMA expertisecentrum verwacht echter dat de totale Nederlandse SMA populatie ongeveer 510 patiënten bedraagt. De mogelijk 100 patiënten die niet in beeld zijn, zijn naar verwachting voornamelijk oudere (mogelijk veelal type 4) patiënten met een mild ziektebeloop.

Zie de budgetimpactanalyse voor een uitgebreidere beschrijving van het aantal patiënten dat in aanmerking zal komen voor behandeling met risdiplam.

### 1.4

#### Onderzoeksvraag

De farmaco-economische analyse moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van risdiplam in de dagelijkse klinische praktijk kosteneffectief is, dat wil zeggen dat de investering in risdiplam in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Om deze onderzoeksvraag te beantwoorden wordt de incrementele kosteneffectiviteitsratio van risdiplam ten opzichte van de standaardbehandeling bepaald.

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

## 2 Methoden

Om te bepalen of risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk is in het farmacotherapeutisch rapport uitgegaan van de PICO zoals weergegeven in tabel 2. Uit de conceptconclusies van het FT rapport blijkt dat risdiplam voor de behandeling van 5q SMA bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 tot en met een leeftijd van 25 jaar bij de start van behandeling of voor presymptomatische patiënten met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Omdat alle drie de geneesmiddelen toegevoegd aan best ondersteunende zorg klinisch relevant effectiever zijn dan best ondersteunende zorg bij de behandeling van SMA type 1, 2 en 3, concludeert het Zorginstituut dat het aan de behandelaar is om te beslissen welke behandeling per patiënt het meest geschikt is. Een vergelijking in effectiviteit tussen risdiplam en nusinersen of OA is niet te maken vanwege gebrek aan bewijs.

**Tabel 2: PICO (uit het FT rapport)**

Patiëntenpopulatie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1</li> <li>2. Patiënten tot maximaal 9,5 jaar oud met een klinische diagnose van SMA type 2 of 3</li> <li>3. Patiënten van 9,5 jaar en ouder met een klinische diagnose van SMA type 2 of 3</li> <li>4. Presymptomatische patiënten met één kopie van het SMN2-gen</li> <li>5. Presymptomatische patiënten met twee of drie kopieën van het SMN2-gen</li> <li>6. Presymptomatische patiënten met vier kopieën van het SMN2-gen</li> </ol>
Interventie	1 t/m 6: Risdiplam toegevoegd aan best ondersteunende zorg
Controle-interventie	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Onasemnogene abeparvovec* en nusinersen*</li> <li>2. Nusinersen*</li> <li>3. Placebo*</li> <li>4. Onasemnogene abeparvovec*</li> <li>5. Onasemnogene abeparvovec* en nusinersen*</li> <li>6. Placebo*</li> </ol> <p>* Toegevoegd aan best ondersteunende zorg</p>
Cruciale uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Algehele overleving en beademingsvrije overleving (tijd tot permanente beademing)</li> <li>Op de korte termijn met name voor de subgroep met type 1; op de langere termijn ook voor type 2</li> <li>• Mobiliteit en spierfunctie</li> <li>Bij verwacht type 1 gemeten met HINE-2, WHO <i>motor milestones</i>, BSID-III en/of CHOP-INTEND; bij verwacht type 2 en 3 gemeten met HFMSE, MFM32 en/of RULM</li> <li>• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten</li> <li>Alle typen</li> <li>• Staken vanwege ongunstige effecten</li> <li>Alle typen</li> </ul>

Belangrijke uitkomsten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kwaliteit van leven Zoals gemeten met PedsQL; alle typen</li> <li>• Algehele gezondheid Zoals gemeten CGI-C; alle typen</li> </ul>
Relevante follow-up duur	De studieduur moet lang genoeg zijn om een effect op de ziekteprogressie en invaliditeit aan te kunnen tonen. De behandelduur is voor de cruciale uitkomstmaten bij voorkeur langer dan 1 jaar. Klinische onderzoeken met kortere follow-up kunnen ter ondersteuning dienen van het gevonden bewijs en worden om die reden niet geëxcludeerd.
Studiedesign	Om de waarde van risdiplam ten opzichte van onasemnogene abeparvovec en nusinersen te bepalen gaat de voorkeur uit naar direct-vergelijkende gerandomiseerde, geblindeerde fase 3 studies. Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat randomisatie en het selecteren van een controlegroep mogelijk zijn, maar lastig aangezien het een zeldzame aandoening betreft. Nusinersen en onasemnogene abeparvovec waren niet beschikbaar voor patiënten bij start van de risdiplam studies. Vanwege de snelle achteruitgang van SMA in type 1 patiënten is het onethisch om een placebo-arm in de studies toe te voegen.

## 2.1 Patiëntenpopulatie

In tabel 3 staat een overzicht van de baseline kenmerken van de SMA patiënten zoals gebruikt in het model. Deze gegevens zijn voornamelijk gebaseerd op de FIREFISH (voor SMA type 1) en de SUNFISH (voor SMA type 2 en 3) studies.<sup>9,10</sup> De Nederlandse klinische experts hebben aangegeven dat de FIREFISH populatie in grote lijnen overeenkomt met de patiënten zoals zij ze zien in de klinische praktijk. Datzelfde geldt voor de SUNFISH populatie.

**Tabel 3 Baseline patiëntkenmerken zoals gebruikt in het model bij SMA type 1 patiënten**

	<i>SMA type 1 (FIREFISH)<sup>9</sup></i>	<i>SMA type 2 (71%) en type 3 (29%)(SUNFISH)<sup>10</sup></i>
<i>leeftijd (gemiddelde, jaren)</i>	<i>0,44</i>	<i>10</i>
Geslacht (% vrouw)	54%	51%
Gewicht	Geschat op basis van gewichtsalgoritme	27 kg
Proportie patiënten met ernstige scoliose	0% of geschat als parameter, is afhankelijk van motorisch functioneren en tijdsafhankelijk <sup>11</sup>	32% of geschat als parameter, is afhankelijk van motorisch functioneren en tijdsafhankelijk <sup>11</sup>
Proportie patiënten die beademingshulp nodig hebben	28% of geschat als parameter, is afhankelijk van motorisch functioneren, en behandelings- en tijdsafhankelijk	39% of geschat als parameter, is afhankelijk van motorisch functioneren en tijdsafhankelijk <sup>12</sup>
Proportie patiënten die ondersteuning bij voedingsinname nodig hebben	Geschat als parameter, is afhankelijk van motorisch functioneren, en behandelings- en tijdsafhankelijk <sup>9,13</sup>	Geschat als parameter, is afhankelijk van motorisch functioneren en tijdsafhankelijk <sup>14</sup>

## 2.2 Interventie

Risdiplam (Evrysdi®) is een pre-mRNA-splitsingsmodifier van survival motor neuron 2 (SMN2). Het is ontwikkeld voor de behandeling van SMA waarbij mutaties in het SMN1-gen in chromosoom 5q leiden tot SMN-eiwitdeficiëntie. Deficiëntie van functioneel SMN-eiwit houdt rechtstreeks verband met de pathofysiologie van SMA, met onder meer toenemend verlies van motorneuronen en spierzwakte. Risdiplam corrigeert de splitsing van SMN2 om de balans te verschuiven van exon 7-exclusie naar exon 7-inclusie in het mRNA-transcript, wat leidt tot een verhoogde aanmaak van functioneel en stabiel SMN-eiwit. De behandeling van SMA door risdiplam werkt dus door het verhogen en behouden van de hoeveelheid functioneel SMN-eiwit.<sup>1</sup> Risdiplam wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op ongeveer hetzelfde tijdstip. De dosis wordt bepaald aan de hand van leeftijd en lichaamsgewicht. Risdiplam wordt toegevoegd aan best ondersteunende zorg.

## 2.3 Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling is afhankelijk van de subgroep waarnaar wordt gekeken (zie ook tabel 2 met de PICOT) en de vergelijking waarvoor een farmacotherapeutische meerwaarde is vastgesteld. Voor gediagnosticeerde patiënten met SMA type 1 is de vergelijkende behandeling, nusinersen of OA (allen toegevoegd aan best ondersteunende zorg). Voor gediagnosticeerde patiënten met SMA type 2 of 3 is de vergelijkende behandeling nusinersen of alleen best ondersteunende zorg.

Zoals beschreven in het FT-rapport kan er op basis van het bewijs alleen een meerwaarde worden vastgesteld van risdiplam versus best ondersteunende zorg voor patiënten met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 waarbij de behandeling start op een leeftijd van 25 jaar of jonger. In deze KEA is risdiplam in de hoofdanalyse daarom vergeleken met best ondersteunende zorg. In een secundaire analyse is geprobeerd op basis van de door de registratiehouder ingediende resultaten en de nusinersen beoordeling van ZIN, inzicht te geven in de KE van risdiplam versus nusinersen. Een therapeutische meerwaarde van risdiplam ten opzichte van nusinersen ligt echter niet in de lijn der verwachting.

#### Discussie:

De registratiehouder vergelijkt in de KEA's risdiplam ook met nusinersen. Na beoordeling van de farmacotherapeutische waarde blijkt nu echter dat er geen uitspraak gedaan kan worden over de relatieve effectiviteit van risdiplam versus nusinersen. Zorginstituut Nederland heeft daarom na advisering door de Wetenschappelijke Adviesraad en de geconsulteerde partijen besloten om de vergelijking met nusinersen in de beoordeling van de kosteneffectiviteit alleen als secundaire analyse op te nemen in een aparte paragraaf van de resultatensectie. Vanwege het gelijke werkingsmechanisme van beide middelen ligt een therapeutische meerwaarde van risdiplam versus nusinersen niet in de lijn der verwachting. In een situatie waarin geen meerwaarde kan worden aangetoond is een analyse van de kosteneffectiviteit sowieso niet van toegevoegde waarde. Idealiter moet vergeleken worden met de standaardbehandeling in de Nederlandse klinische praktijk. Alleen bij patiënten tot 9,5 jaar is dat formeel inderdaad nusinersen, echter is er ook een groep patiënten die niet in aanmerking komt voor nusinersen behandeling vanwege de ruggenprik, die bij hen niet kan worden toegediend. Voor deze groep patiënten is momenteel best ondersteunende zorg de enige behandelmogelijkheid. Voor de patiënten die wel met nusinersen behandeld kunnen worden en waarvan een deel in de toekomst wellicht risdiplam zal gaan gebruiken zou wel inderdaad met nusinersen vergeleken moeten worden. Echter zijn de patiëntenpopulaties uit de verschillende studies dermate onvergelijkbaar dat een betrouwbare FT en FE uitspraak van risdiplam versus nusinersen vrijwel onmogelijk lijkt. Ook NICE heeft in haar UK beoordeling van risdiplam geen vergelijking met nusinersen gedaan, omdat nusinersen daar nog geen formele standaardbehandeling is (maar wordt vergoed vanuit een managed access agreement). Dit is ook een belangrijk punt in deze Nederlandse beoordeling omdat de door de registratiehouder ingediende FE analyse volledig gebaseerd is op de UK beoordeling. Ook in Nederland geldt dat niet alle patiënten via de reguliere vergoeding met nusinersen behandeld mogen worden, vanaf 9,5 jaar geldt een VT traject. Voor de SMA type 2/3 patiënten is in het model te zien dat de gemiddelde leeftijd van start met behandelen 10 jaar is, dus dit zijn ook veelal patiënten waarvoor in Nederland nusinersen nog niet via reguliere vergoeding in aanmerking komen. Verder is de vergelijking met OA volgens de registratiehouder vrijwel onmogelijk vanwege verschillende labels, erg verschillende patiëntenpopulaties en de enorm kleine sample size van de OA studies. Zorginstituut Nederland begrijpt dat ook de vergelijking met OA nu niet te maken is zoals dat ook in het FT rapport geconcludeerd wordt. Waarschijnlijk zal ook maar een klein deel van alle patiënten in aanmerking komen voor een dergelijke gentherapie. Wel vindt Zorginstituut Nederland het opmerkelijk dat de registratiehouder in het FE dossier zegt geen vergelijking te kunnen doen tussen risdiplam en OA vanwege een gebrek aan goede vergelijkende data en dat vervolgens wel voor de vergelijking met nusinersen mogelijk acht. Om toch de kosteneffectiviteit van risdiplam versus nusinersen in enige (heel onzekere) mate inzichtelijk te maken, heeft Zorginstituut Nederland besloten (na advisering door de WAR CG en de reacties uit de consultatieronde) om een



paragraaf over de vergelijking met nusinersen aan het resultatenhoofdstuk toe te voegen. Onzekerheden die daarbij een zeer grote rol spelen zijn de gegevens over relatieve effectiviteit, het gebruik van verschillende behandelingen achter en naast elkaar en de onderhandelde prijskorting van nusinersen. Dit laatste heeft sowieso al een grote impact op de ICER.

Op verzoek van Zorginstituut Nederland heeft de registratiehouder navraag gedaan bij de klinische experts over o.a. de mogelijkheid dat risdiplam nog wordt ingezet nadat de gentherapie heeft plaatsgevonden. De experts geven aan dat er op internationaal niveau consensus bestaat dat de behandelingen niet in combinatie toegepast moeten worden omdat er nog geen bewijs van effectiviteit voor is. Zorginstituut Nederland vindt dat echter geen reden om aan te nemen dat een dergelijke combinatie in de praktijk nooit toegepast zal gaan worden. Bij de beoordeling van OA speelde deze kwestie al met vervolgbehandeling met nusinersen. In Italië wordt risdiplam bijvoorbeeld alleen maar vergoed voor patiënten die nog geen gentherapie hebben gehad.

In veel landen zijn er overigens al leeftijdsrestricties voor risdiplam: Australië en Zweden (alleen jonger dan 18 jaar bij start behandeling), Denemarken (tot aan 6 jaar bij start behandeling).

Conclusie: Zorginstituut Nederland kan zich, gezien de conclusie van de farmacotherapeutische waarde, vinden in de vergelijkingen die in het FE worden gemaakt. Omdat alle drie de geneesmiddelen een klinisch relevante effectiviteit laten zien ten opzichte van best ondersteunende zorg, is het van belang om de kosteneffectiviteit van risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg in kaart te brengen. Dat wordt nu ook bekeken in dit FE rapport als hoofdanalyse. Over de vergelijking met nusinersen kan nu (nog) geen uitspraak worden gedaan over de relatieve effectiviteit. Dit maakt de KE vergelijking tussen risdiplam en nusinersen ook zeer onzeker. In een aparte paragraaf is geprobeerd de KE tussen de twee middelen enigszins inzichtelijk te maken. Vanwege hun vergelijkbare werkingsmechanisme ligt een meerwaarde van risdiplam ten opzichte van nusinersen niet in de lijn der verwachting. In zo'n situatie heeft een analyse van de kosteneffectiviteit sowieso geen toegevoegde waarde. Een vergelijking van risdiplam met OA bij SMA type 1 patiënten ontbreekt, maar uit het FT-rapport valt op te maken dat ook deze vergelijking niet goed te onderzoeken is.

## 2.4

### Klinische uitkomsten

Tabel 4 geeft een samenvatting van relevante uitkomstmaten bij de aandoening SMA. Vetgedrukt zijn de uitkomstmaten die in het model gebruikt zijn voor het bepalen van de effectiviteit van de behandelingen. Zie paragraaf 2.7.1. voor de onderbouwing van deze keuzes.

**Tabel 4. Samenvatting van klinische uitkomstmaten bij SMA patiënten**

Assessment	SMA type assessment is primarily used for type	Items assessed
BSID-III gross motor scale	1	General motor function
CHOP-INTEND	1	General motor function
HINE and <b>HINE-2</b>	1	Neurological examination, developmental milestones and behaviour
MFM-20, <b>MFM-32</b>	2 or 3	General motor function
<b>HFMSE</b>	2 or 3	General motor function
<b>RULM</b>	2 or 3	Upper limb function



Assessment	SMA type assessment is primarily used for type	Items assessed
SMAIS-ULM	2 or 3 (non-ambulant)	Independence in terms of ADL
CGI-C	2 or 3	Clinician's global impression of change in overall health

## 2.5 Tijdshorizon

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. De registratiehouder is uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. Zorginstituut Nederland kan zich vinden in deze tijdshorizon.

## 2.6 Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een KUA om de kosteneffectiviteit van behandeling met risdiplam te onderzoeken. Zorginstituut Nederland kan zich vinden in deze analysetechniek.

## 2.7 Economisch model

### 2.7.1 Modelstructuur en gezondheidstoestanden

Het model is gebaseerd op het model dat is ingediend en beoordeeld in de UK door NICE.<sup>15</sup> Dit model is aangepast aan de Nederlandse situatie. De registratiehouder gaat uitgebreid in op het UK model, de kritiek van de NICE daarop, hun eventuele aanpassingen en de aanpassingen aan de Nederlandse situatie. Daarbij wordt aangenomen dat de Nederlandse en Engelse situatie niet verschilt op de volgende punten:

1. Geen verschil in diagnostisering en het behandelpad tussen beide landen
2. Geen verschil in natuurlijk beloop en effectiviteit van BSC tussen beide landen
3. De Nederlandse SMA patiënten zijn vergelijkbaar met de Engelse SMA patiënten qua leeftijd, verdeling man/vrouw etc.

Tijdens de beoordeling in de UK en ook in gesprekken met Nederlandse klinische experts werd duidelijk dat sommige (kleinere) mijlpalen in een aandoening als SMA niet goed in economische modellen te vangen zijn. Net zoals de impact op patiënten en zorgverleners. Dit werd in het verleden ook opgemerkt tijdens de beoordeling van nusinersen. Hier moet dus altijd rekening mee gehouden worden bij de interpretatie van de KE resultaten.

Er zijn twee Markovmodellen ingediend, een model voor de SMA type 1 patiënten met daarin naast de motorische mijlpalen toestanden, ook een toestand van permanente beademing. Hiermee wordt o.a. de ernst van type 1 aangegeven. Daarnaast is een model voor SMA type 2 en 3 patiënten ingediend. Net zoals bij de nusinersen beoordeling wordt elk model onderverdeeld in twee fasen: een initiële fase van motorische ontwikkeling gebaseerd op de follow up data van de trials, en een lange termijn fase op basis van extrapolaties.

Er zijn verschillende modellen opgesteld omdat het ziektebeloop van patiënten met type 1 SMA anders is dan patiënten met type 2/3 SMA. Dit betreffen allemaal

symptomatische patiënten. Er is geen model ingediend dat kijkt naar de kosteneffectiviteit van presymptomatische patiënten. Dit is begrijpelijk aangezien in het FT rapport al wordt aangegeven dat onderzoek over risdiplam bij presymptomatische patiënten nog niet is gepubliceerd. In het FT rapport wordt er vanuit gegaan dat het behandelen van SMA patiënten in een zo vroeg mogelijk stadium noodzakelijk is, aangezien de afname in motorisch functioneren onomkeerbaar is. Een groep van experts kwam in 2020 samen om een behandelalgoritme voor SMA te ontwikkelen. De werkgroep deed de aanbeveling om kinderen met  $\leq 4$  kopieën van SMN2 en de diagnose SMA via *newborn* screening onmiddellijk te behandelen. De werkgroep erkent dat vroege behandeling mogelijke lange termijn ziektecomplicaties kan voorkomen, de kosten die gerelateerd zijn aan ziektemanagement kan reduceren evenals de angst en stress van ouders die wachten op de dreigende eerste klinische symptomen van SMA.<sup>16</sup> Een uitspraak over kosteneffectiviteit van risdiplam bij presymptomatische patiënten is nu echter (nog) niet mogelijk.

De NICE concludeerde dat het model vooralsnog acceptabel was voor besluitvorming, maar dat er wel nog wat kritiekpunten bleven bestaan. Ze zeggen daarbij ook dat een geactualiseerd model ingediend moet worden als de richtlijn herbeoordeeld wordt op basis van de overeengekomen afspraken in de *managed access agreement* die in de UK is vastgesteld.<sup>15,17</sup>

#### Type 1 SMA (FIREFISH) model

In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven van patiënten met SMA type 1. Een Markov model is in Excel gemaakt met vier gezondheidstoestanden die de motorische mijlpalen weergeven die een patiënt met SMA type 1 in zijn leven kan bereiken indien deze behandeld wordt: 'niet kunnen zitten', 'zitten (met of zonder hulp)', 'staan (met of zonder hulp)' en 'lopen (met of zonder hulp)'. Daarnaast is er nog een toestand 'permanente beademing' en 'overlijden'. De gezondheidstoestanden zijn gebaseerd op Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE) scores, deze scores zijn als secundaire uitkomst meegenomen in de FIREFISH studie. Het gebruik van deze score om de motorische mijlpalen van SMA type 1 patiënten in kaart te brengen, is in overeenstemming met de input van UK klinische experts en de aanpak in de beoordeling van risdiplam door NICE. In de tabel bij figuur 1 staat weergegeven bij welke progressie in HINE-2 scores een patiënt een motorische mijlpaal haalt (de toestand waar hij/zij in terecht komt). Zoals hierboven al aangegeven is er in het model voor SMA type 1 patiënten ook een toestand van 'permanente beademing' meegenomen. Patiënten komen in deze toestand als ze meer dan 16 uur per dag non-invasieve beademing nodig hebben zoals Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP), of intubatie voor meer dan 21 opeenvolgende dagen.

In overeenstemming met de FIREFISH baseline karakteristieken<sup>9</sup>, starten alle patiënten in de toestand 'niet zitten' en krijgen vervolgens een behandeling met risdiplam of alleen BSC. Daarna kunnen ze elke cyclus (van een maand) verbeteren naar een volgende mijlpaal, in dezelfde toestand blijven of verslechteren naar de toestand van 'permanente beademing'. Als ze eenmaal in deze toestand van 'permanente beademing' zitten zal hun toestand niet meer motorisch verbeteren en zullen ze in deze toestand blijven tot ze overlijden. Per cyclus van een maand kunnen patiënten maar een toestand verbeteren of verslechteren.

#### Type 2/3 SMA (SUNFISH) model

In figuur 2 is de modelstructuur weergegeven van patiënten met SMA type 2/3. Het Markov model in Excel bestaat uit vijf gezondheidstoestanden die de motorische mijlpalen weergeven die een patiënt met SMA type 2/3 in zijn leven kan bereiken:

'niet kunnen zitten', 'zitten met hulp', 'zitten zonder hulp', 'staan (met of zonder hulp)' en 'lopen (met of zonder hulp)'. Daarnaast is er nog een absorberende toestand 'overlijden'.

De definitie van de volgende toestanden worden bepaald door items uit de MFM-32 schaal: 'niet kunnen zitten', 'zitten met hulp', 'zitten zonder hulp' en 'staan (met of zonder hulp)'. In de tabel van figuur 2 staat weergegeven bij welke score van welk item een patiënt in een bepaalde toestand komt. In de nusinersen beoordeling werd destijds de HFMSE schaal gebruikt om motorisch functioneren bij SMA type 2/3 patiënten in kaart te brengen. De registratiehouder heeft bij de Nederlandse klinische experts nagevraagd wat de correlatie is tussen MFM-32 en HFMSE schaal en zij gaven aan dat beide schalen van betekenis zijn voor deze patiënten en dat ze een hoge mate van correlatie laten zien. Echter is de MFM-32 meer gevoelig voor de meer ernstige patiënten en de HFMSE meer voor de motorisch betere patiënten. Beide uitkomsten (HFMSE en MFM-32) zijn dus valide. Het voornaamste verschil in deze twee schalen zit volgens de expert in de zogeheten ceiling en floor effecten waar deze schalen mee kampen. Daarbij kan aangenomen worden dat MFM-32 wat sensitiever is onderin de schaal en daarmee voor het meten van effecten in minder fitte patiënten, en HFMSE wat sensitiever is bovenin de schaal en daarmee een wat sensitiever instrument is bij fittere patiënten. MFM-32 is dan ook een goede uitkomstmaat.

Voor de toestand 'lopen' is volgens de registratiehouder geen goed item beschikbaar in de MFM-32 en HFMSE. Daarom is deze toestand gebaseerd op de volgende uitkomsten van de SUNFISH trial: 'walks with crutches/frame/rollator', 'walks with knee-ankle-foot-orthosis/ankle-foot orthosis' or 'independent walking'.<sup>10</sup>

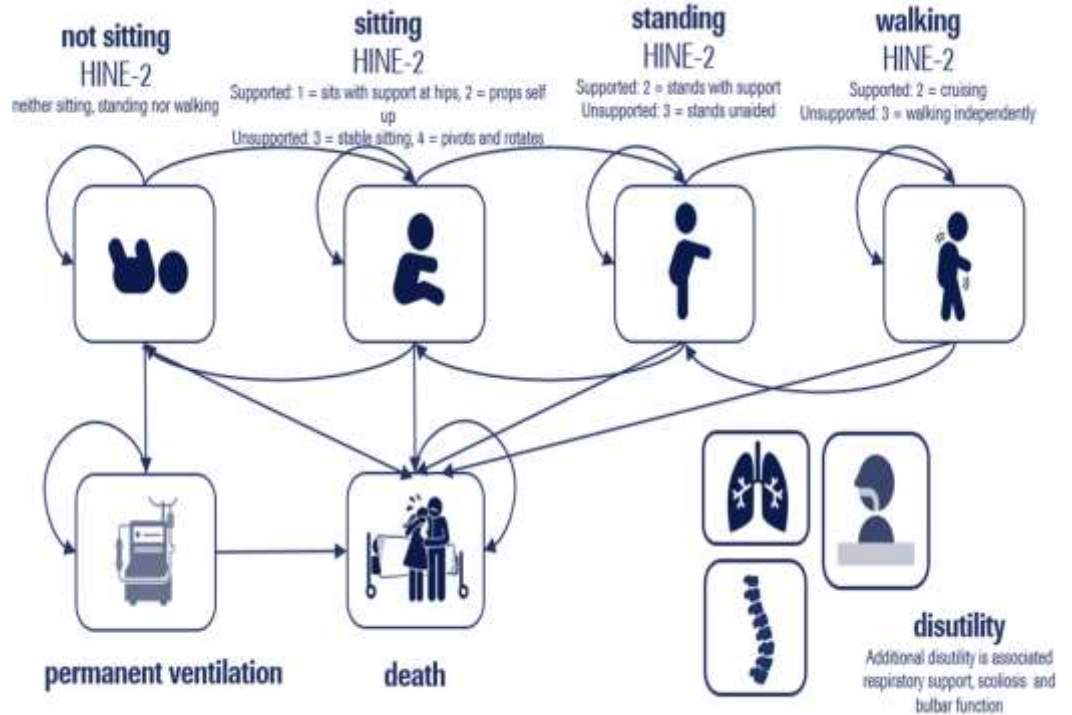
Dit is door de registratiehouder gedaan door deze informatie los van MFM-32 en HFMSE te verzamelen bij de in SUNFISH geïnccludeerde patiënten. Bij de reguliere SUNFISH studiebezoeken, waarbij de MFM-32 en HFMSE vragenlijsten werden afgenomen, werd een aanvullende vraag gesteld. Deze vraag was wat op dat moment het 'highest current level of independent mobility' was. De antwoorden op deze aanvullende vraag werden geprotocolleerd vastgelegd in de eCRF's.

Voor het informeren van de 'lopen' staat van de SUNFISH populatie zijn de antwoorden op deze specifieke vraag gebruik. Wanneer een patiënt hierop als antwoord één van de drie onderstaande opties had gegeven, werd de patiënt voor het SUNFISH model gekarakteriseerd als iemand die kon lopen.

- 'walks with crutches/frame/rollator'
- walks with knee-ankle-foot-orthosis/ankle-foot orthosis
- 'independent walking.

Overeenkomstig de baseline karakteristieken van de SUNFISH trial<sup>10</sup> starten patiënten in een van de vijf gezondheidstoestanden. Vervolgens worden ze behandeld met risdiplam of krijgen ze alleen BSC. Elke maand (cyclus) kan hun motorisch functioneren verbeteren, stabiel blijven of verslechteren.

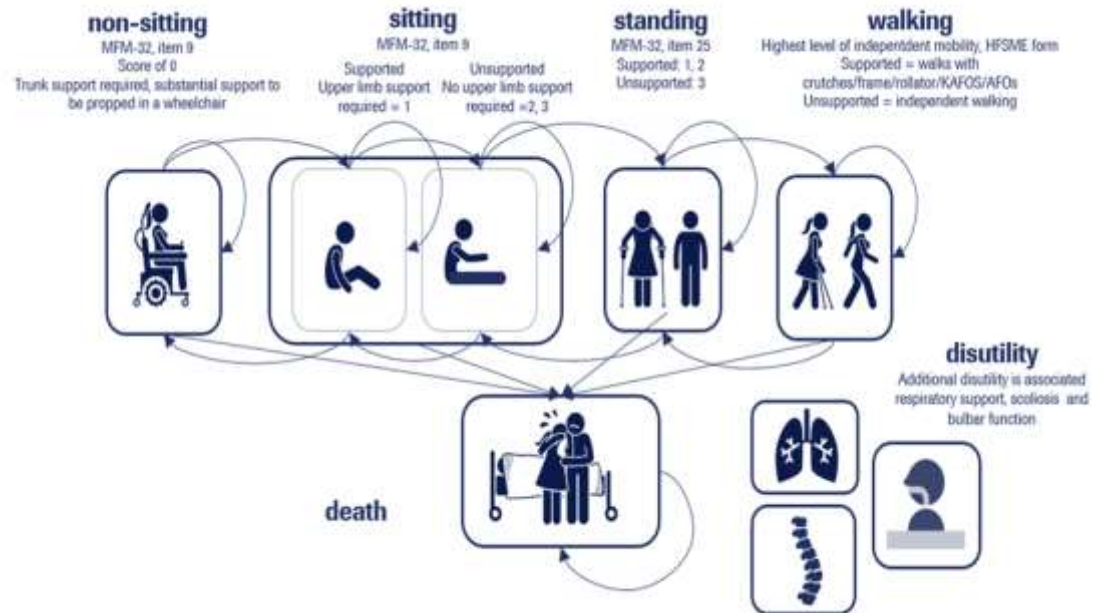
**Figuur 1: Modelstructuur van het SMA type 1 (FIREFISH) model**



Health state	HINE-2 motor function group	Milestone progression score
Not sitting	NA	NA
Sitting (with or without support)	Sitting	1, 2, 3, 4
Standing (with or without support)	Standing	2, 3
Walking (with or without support)	Walking	2, 3



**Figuur 2: Modelstructuur van het SMA type 2/3 (SUNFISH) model**



Health state	MFM-32 item	Score
Not sitting	Item 9 (maintain seated position)	0
Sitting with support	Item 9 (maintain seated position)	1
Sitting without support	Item 9 (maintain seated position)	2, 3
Standing (with or without support)	Item 25 (maintain standing position)	1, 2, 3

MFM32, 32 item Motor Function Measure

**2.7.2** *Cyclusduur, cohortgrootte en modelinstroom*

De cyclusduur is in beide modellen 1 maand en er is een halve cyclus correctie toegepast om rekening te houden met midden cyclus transitie.

**2.7.3** *Perspectief*

Volgens de richtlijnen dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. Dit is door de registratiehouder in beide modellen toegepast.

**2.7.4** *Discontering*

Discontering is gedaan zoals geadviseerd in de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Toekomstige kosten zijn gedisconteerd met 4% en toekomstige effecten zijn gedisconteerd met 1,5%.

**Conclusie:** Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de modelstructuur die gebruikt is voor SMA type 1 en SMA type 2/3. Sommige (kleinere) mijlpalen in een aandoening als SMA zijn volgens klinische experts niet goed in economische modellen te vangen. Net zoals de impact op patiënten en zorgverleners. Hier moet dus altijd rekening mee gehouden worden bij de interpretatie van de KE resultaten.

## 2.8 Inputgegevens

### 2.8.1 Transitiekansen

Voor het bepalen van de transitiekansen in het model zijn data gebruikt, verkregen uit de volgende klinische studies: FIREFISH en SUNFISH voor de risdiplam armen. Voor de vergelijking met BSC is ook gebruik gemaakt van een indirecte treatment comparison (ITC).<sup>18</sup> In tabel 5 en 9 staat per modelparameter aangegeven op welke data de inputparameter gebaseerd is, voor zowel de NICE assessments als de Nederlandse indiening.

#### **Transitiekansen SMA type 1**

Eerst wordt ingegaan op de conclusies over effectiviteit zoals is beschreven in het FT rapport. Omdat dit de basis en uitgangspunt moet vormen voor het vervolg van de effectiviteitsinput in het model. Vervolgens wordt ingegaan op de overgangskansen tussen de toestanden van motorisch functioneren. Daarna volgt de beschrijving van de overgangskansen naar permanente beademing en tenslotte de kans op overlijden.

#### ***Effectiviteit in FT***

De effectiviteit van risdiplam werd in het FT rapport onderzocht op basis van een *open-label* enkelarmige studie (FIREFISH) bij kinderen met genetisch bevestigde SMA type 1.<sup>9</sup> Tijdens de start van de studie waren er nog geen ziekte-modificerende therapieën toegelaten tot de markt wat een actieve vergelijkende arm niet mogelijk maakte. Vanwege de snelle achteruitgang van patiënten met SMA type 1 zijn de effecten van risdiplam in het FT-rapport vergeleken met een natuurhistorische controle. De EMA constateerde dat de populatie in de NeuroNEXT SMA infant biomarker study het meest gelijkwaardig is aan de verwachte populatie in FIREFISH.<sup>19</sup> Deze studie includeerde 16 kinderen met twee kopieën van het SMN2 gen. Ook de patiënten in FIREFISH hadden twee kopieën van het SMN2 gen. De indirecte vergelijking is lastig. De historische controle data zijn beperkt en beschrijven het natuurlijke beloop van een klein aantal patiënten (N=16). De historische controle data waren afkomstig van een beperkt aantal landen en plaatsen, met name uitgevoerd in de Verenigde Staten. Enkele eindpunten zijn afhankelijk van best ondersteunende zorg die per behandelcentrum kunnen verschillen. De multicenter FIREFISH studie is uitgevoerd in verschillende delen van de wereld waar de best ondersteunende zorg en daarmee patiëntuitkomsten substantieel kunnen verschillen. Dit maakt vergelijking tussen studieresultaten en observationele studie moeilijk.

Zitten zonder ondersteuning is echter een motorische mijlpaal die nooit wordt bereikt door onbehandelde patiënten met SMA type 1. Het bereiken van deze motorische mijlpaal is daardoor enkel toe te schrijven aan de medicatie, in dit geval risdiplam. Na 12 maanden behandeling bereikte 29,3% (95%-BI: 16-46%) van het risdiplamcohort deze motorische mijlpaal. De kans op overleving (RR=2,47; 95%-BI: 1,31-4,68) en beademingsvrije overleving (RR=4,55; 95%-BI: 1,63-12,73) nemen toe. Vanwege deze grote effecten, die in onbehandelde patiëntjes met SMA type 1 niet of nauwelijks gezien worden, concludeert Zorginstituut Nederland – ondanks de onzekerheden veroorzaakt door de ongecontroleerde, niet-gerandomiseerde studieopzet en residuele confounding – dat risdiplam toegevoegd aan best ondersteunende zorg bij patiënten met SMA type 1 tot klinisch relevant gunstigere effecten leidt dan enkel behandelen met best ondersteunende zorg. Geconcludeerd wordt dat risdiplam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij SMA type 1 patiënten als er wordt vergeleken met BSC. Dit is niet gebaseerd op een direct vergelijkende studie, maar op het bewijs dat behandelen

met risdiplam tot klinisch relevant gunstigere effecten leidt dan enkel behandelen met best ondersteunende zorg.

**Tabel 5 Datasets zoals gebruikt voor Type 1 SMA modelparameters**

<b>Parameter</b>	<b>First NICE submission</b> (submitted June 2021)	<b>Second NICE submission</b> (submitted October 2021)	<b>Dutch dossiers</b> (Both draft and final, October 2021 & Jan 2022)
Transition probabilities risdiplam	12 m FIREFISH	24 m FIREFISH	24 m FIREFISH
Transition probabilities BSC	HINE-2 at 12 month time point in ENDEAR	HINE-2 at 12 month time point in ENDEAR	HINE-2 at 12 month time point in ENDEAR
Event free survival (EFS) – risdiplam curve selection	12 m FIREFISH	12 m FIREFISH	12 m FIREFISH
Event free survival (EFS) – risdiplam curve parametrization	12 m FIREFISH	24 m FIREFISH	24 m FIREFISH
Event free survival (EFS) – BSC	12 m ITC	24 m ITC	24 m ITC
Overall survival (OS) – risdiplam curve selection	12 m FIREFISH	12 m FIREFISH	12 m FIREFISH
Overall survival (OS) – risdiplam curve parametrization	12 m FIREFISH	24 m FIREFISH	24 m FIREFISH
Overall survival (OS) – BSC	12 m ITC	24 m ITC	24 m ITC
Time & treatment dependency of respiratory support	Not included	Not included	24 m FIREFISH (risdiplam ), ANCHOVY (BSC)
Time & motor function dependency of developing severe scoliosis	Not included	Not included	Wijngaarde et al (54)
Time & treatment dependency of requiring feeding support	Not included	Not included	24 m FIREFISH (risdiplam ), ANCHOVY (BSC)

*Overgangskansen tussen de toestanden van motorisch functioneren*

Om de overgangskansen te bepalen is gebruikt gemaakt van de FIREFISH studie en de indirecte treatment comparison (ITC) en daaruit volgende MAIC.<sup>9,18</sup> De ITC en MAIC zijn naast de FIREFISH studie (voor de risdiplam arm) gebaseerd op de ENDEAR studie (voor de BSC arm).<sup>20</sup>. In de base case wordt uitgegaan van de MAIC en in een scenario kan de naïeve vergelijking bekeken worden. Als dit in het model wordt aangepast blijkt er weinig impact op de resultaten. Bij gebruik van de MAIC is de kans om van 'niet-zitten' naar 'zitten' te gaan in de BSC arm iets kleiner dan bij

gebruik van de naïeve vergelijking. De rest van de overgangskansen blijven gelijk. In tabel 6 en 7 staan de overgangskansen zoals gebruikt in het SMA type 1 model voor respectievelijk risdiplam en BSC. In tabel 7 staan tussen haakjes de kansen als de naïeve vergelijking wordt gebruikt.

Deze overgangskansen gelden voor BSC alleen gedurende de eerste 24 maanden in het model en voor risdiplam gedurende de eerste 66 maanden. Daarna blijven de patiënten in de toestand waar ze in zitten of verslechteren ze (zie ook de paragraaf over extrapolatie).

Voor het bepalen van de overgangskansen is gebruik gemaakt van de FIREFISH data na 24 maanden follow-up. De volgende aannames en uitgangspunten zijn hierbij gedaan:

- naast de part 2 patiënten in de studie zijn ook alle part 1 patiënten die de laatste risdiplam dosis hebben ontvangen meegenomen, dit om de aantallen en dus statistische power te vergroten.
- er is geen subgroep analyse van patiënten uit bepaalde regio's uitgevoerd
- de toestanden van motorisch functioneren zijn bepaald op basis van de HINE-2 scores. Om de overgangskansen te bepalen is gebruik gemaakt van een continuous time Markov multi-state model (MSM), die is gefit op de data van de trial. Een dergelijk model beschrijft hoe een patiënt beweegt tussen verschillende toestanden op een continue manier. Dit betekent dat er ook bewegingen tussen toestanden kunnen zijn buiten de geobserveerde tijdstippen in de studie. Dat is aannemelijk bij deze chronische aandoening waarbij de verslechtering of verbetering van motorisch functioneren een continue proces is dat niet alleen elke 4 maanden (meetmomenten van de HINE-2) plaatsvindt.
- de overgangskansen naar 'overlijden' en naar 'permanente beademing' zijn geschat op basis van parametrische survival analyse.
- een verbetering in motorisch functioneren kan alleen maar naar een opeenvolgende toestand. Een patiënt kan dus niet van 'niet-zitten' naar 'staan'. Hetzelfde geldt voor verslechtering in functioneren.
- Een MSM model met HINE-2 baseline score als covariaat (MSM5) bleek een significant betere fit te hebben dan een model zonder baseline HINE-2 als covariaat (MSM-1). Daarom zijn in de base case analyse de MSM5 overgangskansen gebruikt. Gebruik van MSM-1 is onderzocht in een scenario.
- De transitiekans 'staan naar lopen' is gebaseerd op de geobserveerde 24 maanden FIREFISH data. In de FIREFISH 24 maanden dataset werd het HINE-2 item voor lopen wél behaald door een deel van de patiënten. Daarmee kon dus, via het hierboven beschreven MSM model, op de standaard wijze een transitiekans van staan naar lopen worden bepaald. Volgens de Nederlandse klinisch expert zit de grootste vooruitgang in de overgang van zitten naar staan - niet in die van staan naar lopen. Kinderen die staan kunnen immers al gewicht op de benen dragen. Lopen is dan een relatief kleine stap. In het type 1 model (gebruik makend van 24 maanden FIREFISH data) is de transitiekans van 'zitten' naar 'staan' 0.01470, terwijl de transitiekans van 'staan' naar 'lopen' 0.01740 is. De transitiekansen die voortvloeien uit de 24 maanden FIREFISH data voldoen volgens de registratiehouder dus aan de klinische praktijk die de klinisch expert schetst: de kans om van zitten naar staan te gaan is kleiner dan om van staan naar lopen te gaan.

Voor het bepalen van de overgangskansen van 'niet zitten' naar 'zitten' in de BSC arm is gebruik gemaakt van de indirecte treatment comparison<sup>18</sup>, waarin FIREFISH



patiënten worden vergeleken met ENDEAR patiënten. Daarbij is gekeken naar de HINE-2 scores na 12 maanden follow up. Het is niet duidelijk voor Zorginstituut Nederland waarom hiervoor niet naar 24 maanden data is gekeken. In de BSC arm wordt aangenomen dat patiënten nooit zullen staan noch lopen. FIREFISH was single-arm, er is daar dus geen BSC arm. De BSC OS en EFS worden gemodelleerd op basis van FIREFISH (dus risdiplam). Er wordt een HR toegepast op de FIREFISH extrapolaties (wederom: risdiplam) om de BSC arm te construeren. Deze HR's worden geschat uit de ITC. De registratiehouder onderbouwt de face validiteit van deze extrapolaties met de historische data uit de door hen uitgevoerde ANCHOVY studie.<sup>13</sup> De BSC extrapolaties zijn over de ANCHOVY data gelegd, en eveneens over de ENDEAR data om de face validiteit te controleren. ANCHOVY is dus alleen gebruikt om te bekijken of de BSC extrapolaties (die in feite risdiplam extrapolaties + BSC HR's zijn) valide zijn. Inclusie van eerste patiënten in deze studie is echter al erg lang geleden, vanaf 1 januari 2008. Te verwachten en ook aangegeven door klinische experts is dat de BSC voor SMA type 1 patiënten in de loop der jaren is veranderd en geïntensiveerd. Sneller en meer wordt tegenwoordig beademingshulp ingezet. De registratiehouder heeft bij de Nederlandse klinische experts nagevraagd of deze data nog wel actueel genoeg zijn en ze geven aan dat natuurlijk beloop data vanaf 2008 representatief zijn. In 2008 werd namelijk de eerste consensus statement ten aanzien van standards of care gepubliceerd die een fase inluide van meer pro-actieve ondersteunende therapie. Zorginstituut Nederland vindt dat er beter ook gebruik gemaakt kan worden van historische data van het SMA expertisecentrum of van de NeuroNext voor verdere ondersteuning van de face validiteit van de BSC extrapolaties. Daarnaast moesten de grafieken zoals weergegeven in appendix G van het fabrikantendossier geverifieerd worden door Nederlandse klinische experts. Dit is niet door de registratiehouder gedaan. In tabel 7 zijn de overgangskansen tussen haakjes weergegeven als in plaats van de MAIC gebruik wordt gemaakt van de naïeve indirecte vergelijking. Dan is te zien dat de kansen op verbetering in motorisch functioneren iets hoger zijn. Zorginstituut Nederland vindt het meer aannemelijk om voor de overgangskansen van de BSC arm de naïeve vergelijking te gebruiken omdat de patiëntengroepen tussen FIREFISH en ENDEAR te verschillend zijn om op basis van de MAIC een goede vergelijking in effectiviteit te maken. Verder vraagt Zorginstituut Nederland zich af waarom er in de vergelijking met BSC geen gebruik gemaakt wordt van de NeuroNext data zoals in het FT-rapport.

**Table 6. Risdiplam motor milestone transition probabilities (during the first 66 months in the type 1 model)**

	Non-sitting	Sitting	Standing	Walking
Non-sitting	0.9188	0.08120		
Sitting	0.00760	0.97770	0.01470	
Standing		0.06290	0.91970	0.01740
Walking			0.00000	1.00000

Top row represents resulting health state; left column represents originating health state. A patient's improvement or deterioration in motor milestone achievement was sequential; grey boxes represent transitions that are not possible.

**Table 7. BSC motor milestone transition probabilities (during the first 24 months in the type 1 model)**

	Non-sitting	Sitting	Standing	Walking
Non-sitting	0.99908 (0.99837)	0.00092 (0.00163)		
Sitting	0.00760	0.99240	0.00000	
Standing		0.00000	0.00000	0.00000
Walking			0.00000	1.00000

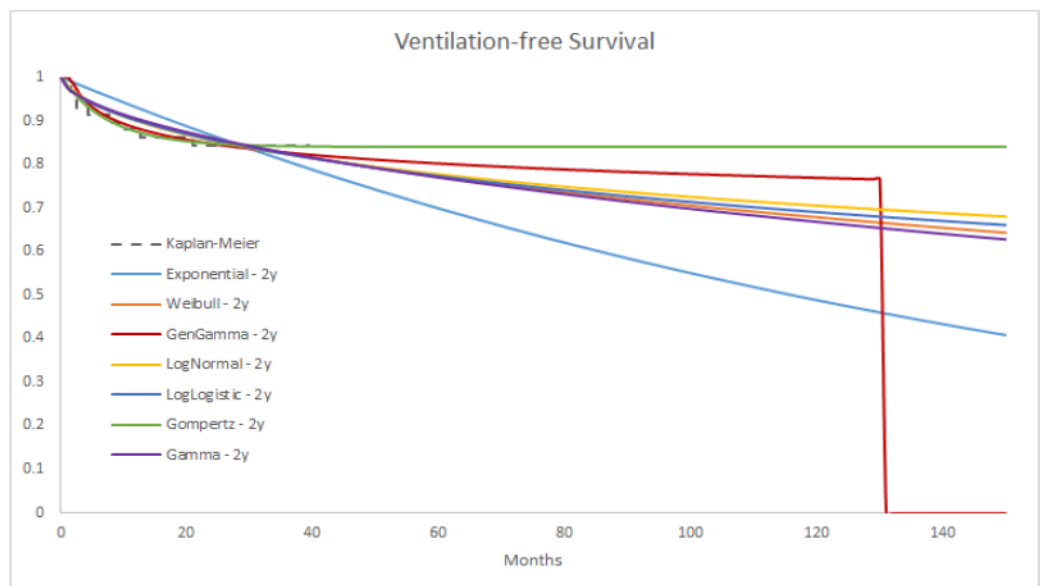
Top row represents resulting health state; left column represents originating health state. A patient's improvement or deterioration in motor milestone achievement was sequential; grey boxes represent transitions that are not possible.

#### *Overgangskansen naar een toestand van permanente beademing*

Patiënten kunnen alleen maar in de toestand van 'permanente beademing' terecht komen vanuit de 'niet zitten' toestand. Voor risdiplam is deze kans bepaald op basis van de event-free survival curves en de overall survival curves van de part 1 en part 2 patiënten uit de FIREFISH. In lijn met de NICE beoordeling werd op basis van parametrische survival analyse onderzocht welke curve de beste fit had op de KM-curves uit de 12 maanden FIREFISH data. Dit werd ook voorgelegd aan UK klinische experts. Op basis van de statistische goodness-of fit leek de Gompertz curve het best overeen te komen met de KM curve. Echter vonden de UK klinische experts de exponentiele curve meer klinisch plausibel voor het in kaart brengen van lange termijn verwachtingen over beademingsvrije overleving van SMA type 1 patiënten. Daarom wordt de exponentiele parametrische curve gebruikt in de base case analyse. In deze KEA heeft de registratiehouder voor de risdiplam arm terecht ook gebruik gemaakt van de 24 maanden KM data uit de FIREFISH studie. Hieruit kan dezelfde conclusie getrokken worden, dat de exponentiele curve de klinisch meest plausibele fit laat zien van alle curves. In figuur 3 en 4 staan de curves weergegeven voor respectievelijk de risdiplam arm en de BSC arm. Van alle curves lijkt de exponentiele curve inderdaad het meest klinisch plausibel. Zorginstituut Nederland vroeg zich af of het realistisch is dat na 5 jaar nog steeds 60% van de patiënten die behandeld zijn met risdiplam beademingsvrij zijn. Dit is door de registratiehouder nagevraagd bij de Nederlandse klinici. Deze geven aan dat er gegevens bekend zijn over natuurlijk beloop na behandeling met SMN verhogende therapie. Op basis van de gegevens uit FIREFISH is het hoge percentage kinderen dat beademingsvrij blijft opmerkelijk volgens de klinisch expert. Kinderen met SMA type1 komen namelijk vaak in ziekenhuizen in verband met luchtweg infecties; vaak is aan beademing dan niet meer te ontkomen. Natuurlijk beloop data laten ook zien dat de afname in longfunctie vroeg in het ziektebeloop optreedt (Veldhoen et al., Orph J Rare Dis 2021). Het feit dat kinderen in de loop van 2 jaar niet beademingsbehoefstig raken is volgens de klinische expert daarom reden om aan te nemen dat veel van hen dat over 5 jaar nog steeds niet nodig hebben. Verder vraagt Zorginstituut Nederland zich af of het realistisch is om aan te nemen dat alleen patiënten vanuit de 'niet-zitten' toestand aan de beademing komen. Ook dit is door de registratiehouder bij Nederlandse klinici nagevraagd. De expert geeft aan dat het klopt dat ook 'zitters' een risico houden op de noodzaak van beademing - maar waarschijnlijk aanzienlijk kleiner dan niet-zitters. De kans hierop lijkt bij kinderen die leren staan en lopen aanzienlijk kleiner waarschijnlijk vanwege de betere 'core stability' die zich ook vertaalt in krachtiger hoest- en ademhalingspijpen (bv Wadman JNNP 2017). De registratiehouder geeft aan dat gezien de modelopzet, dat er alleen tussen twee opeenvolgende toestanden veranderd kan worden het logisch is dat er alleen van 'niet zitten' (een na slechtste toestand) naar beademingstoestand (slechtste toestand) over gegaan kan worden.

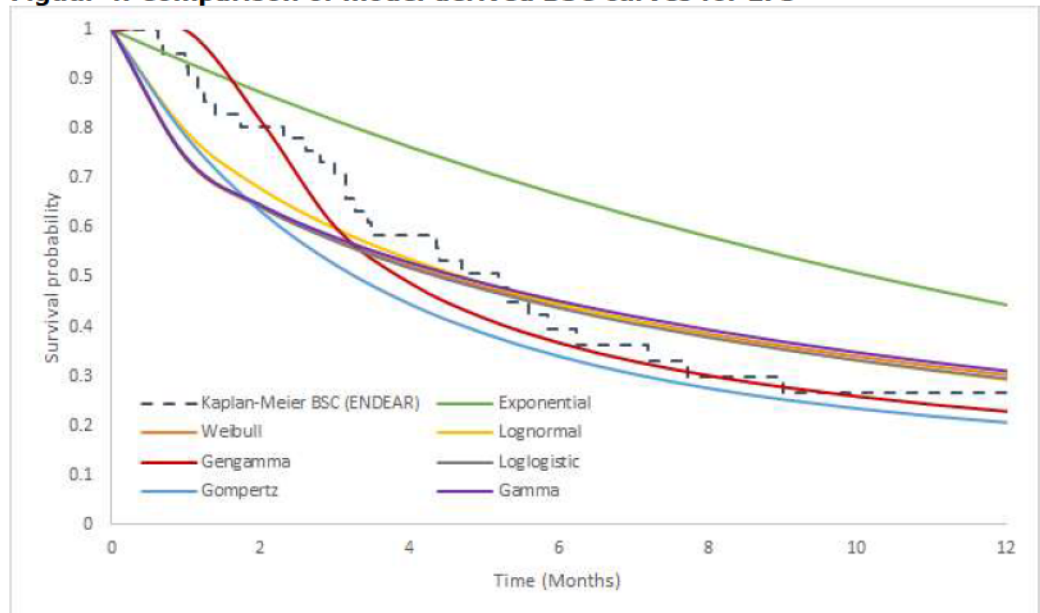
FIREFISH was een single-arm trial, er is dus geen BSC KM data. Alleen van risdiplam zijn een EFS en OS curve beschikbaar. Op de risdiplam KM data (zowel OS als EFS) zijn extrapolaties gefit, waarbij dus de exponentiele functie is gekozen voor OS extrapolatie. Om de BSC arm te construeren, is de relatieve effectiviteit tussen risdiplam, BSC (en nusinersen) onderzocht in een gepubliceerde ITC / MAIC. De HR voor de OS uit deze ITC is toegepast op risdiplam patiënten in de 'not sitting' en 'permanent ventilation' states, omdat dit de stadia zijn waar onbehandelde type 1 patiënten zich bevinden. Deze combinatie van 1) de transitie matrix, 2) HR's tussen risdiplam en BSC uit de ITC en 3) de gekozen extrapolatiefunctie voor risdiplam geven uiteindelijk de OS en EFS curves voor BSC. De ENDEAR en ANCHOVY vergelijkingen zijn dus puur gemaakt om de face validity te checken. ENDEAR, ANCHOVY en de nusinersen KM data zijn geen onderdeel van het model. Meer ENDEAR data is er ook niet: De ENDEAR KM curve is uit de ENDEAR publicatie gehaald, en de ENDEAR BSC arm liep niet verder omdat door het positieve trial resultaat de BSC arm naar nusinersen werd gewicht.

**Figuur 3. Type 1 ventilation-free survival parametric functions, 24 month data, risdiplam**





**Figuur 4. Comparison of model derived BSC curves for EFS**



#### *Kans op overlijden*

De kans op overlijden voor patiënten die met risdiplam worden behandeld wordt gebaseerd op OS data van part 1 en part 2 patiënten uit de FIREFISH studie. Tijd tot overlijden was een secundaire uitkomstmaat in deze studie en werd gedefinieerd als tijd in maanden vanaf het moment van inclusie tot aan dood door alle oorzaken. In het UK model werd destijds op basis van de 12 maanden trial data en UK experts opinie, de exponentiele curve als meest plausibel gezien. In deze Nederlandse indiening heeft de registratiehouder ook gebruik gemaakt van de 24 maanden data. In figuur 5 staan alle OS curves voor risdiplam op basis van de 24 maanden data. Uit de statistische en visuele goodness-of-fit testen lijken de Generalised Gamma en Gompertz curve het beste te fitten. Echter lijkt de exponentiele curve het meest klinisch plausibel van alle gepresenteerde curves. Overeenkomstig de UK beoordeling kiest de registratiehouder de exponentiele curve in de base case analyse.

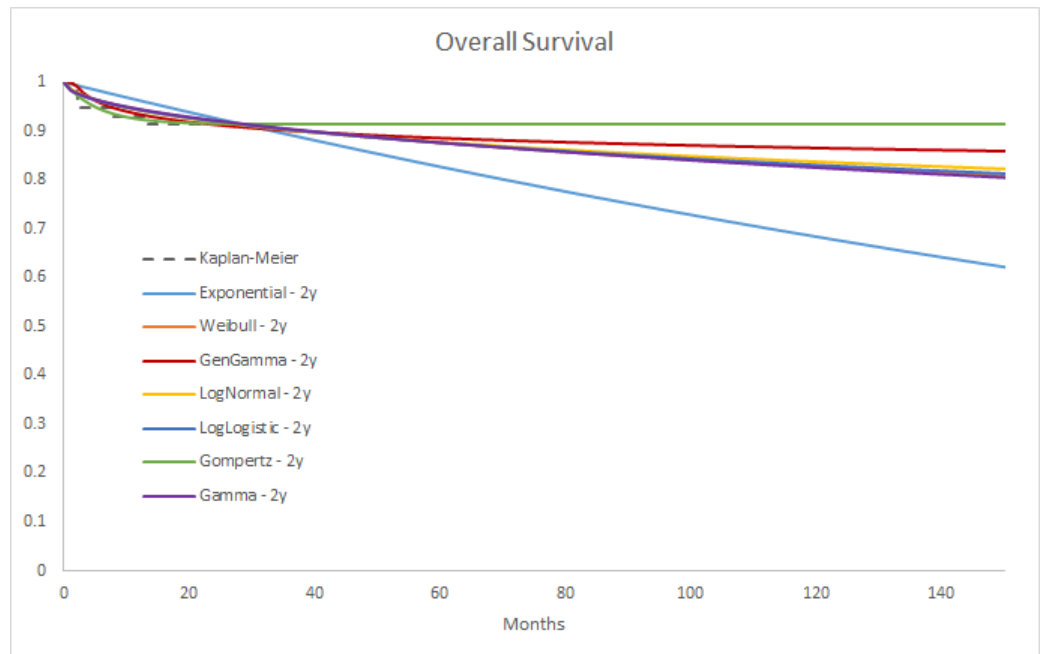
Zorginstituut Nederland denkt ook dat dit van alle curves inderdaad de meest aannemelijke is, echter vraagt zij zich af of de overleving bij SMA type 1 patiënten, ondanks de behandeling met risdiplam met deze curve niet veel te optimistisch wordt ingeschat. In het model is te zien dat op 50 jarige leeftijd bijvoorbeeld nog steeds 20% van de patiënten in leven is. En zelfs na 85 jaar is nog 2% in leven. De OS curves van BSC zijn geschat door de HR voor OS uit de indirecte treatment comparison toe te passen op de risdiplam arm alleen voor patiënten in de 'niet zitten' en 'permanente beademing' toestand. Deze curves staan weergegeven in figuur 6. Aangenomen is dat voor de andere toestanden de overleving hetzelfde is tussen de twee armen. Het lijkt valide om aan te nemen dat een betere motorische overleving leidt tot betere overleving en dat is ook in overeenstemming met de eerdere ZIN beoordelingen in SMA en gesprekken die zijn gevoerd met Nederlandse klinische experts. Ook een studie van Wijngaarde et al. toont een relatie aan tussen motorisch functioneren en overleving.<sup>21</sup> Daarom wordt in dit model net als bij de UK beoordeling aangenomen dat alle patiënten die kunnen staan of lopen, een kans op overlijden hebben die gelijk is aan die van SMA type 2 patiënten (dus een hogere overlevingskans hebben). Het is echter niet duidelijk voor Zorginstituut Nederland waarom er een HR toegepast wordt voor 'niet-zitten' en 'permanente beademing'. Waarom zou een kind dat niet kan zitten met risdiplam een betere overleving

hebben dan een kind dat niet kan zitten met BSC? Het gaat inderdaad om de motorische ontwikkeling, dus het model zou zo in elkaar moeten zitten dat het effect van behandeling zich laat zien in de motorische ontwikkeling, en dat sterftekansen en andere zaken alleen daaraan gekoppeld worden. Nu heeft een kind dat volledig aan de beademing ligt een overlevingsvoordeel door risdiplam, terwijl het kwaad dan al is geschied. De registratiehouder geeft aan het absoluut eens te zijn dat motorische ontwikkeling leidend moet zijn in OS. En dat dit ook exact is wat ze hebben geïmplementeerd met de 'survival by motor milestone' functies die in het model zijn ingebouwd en zijn gebruikt in de base case. De reden dat voor deze HR toepassing is gekozen, is (zoals eerder al beschreven bij EFS) omdat er geen BSC arm is, die moet worden gecreëerd aan de hand van de risdiplam data.

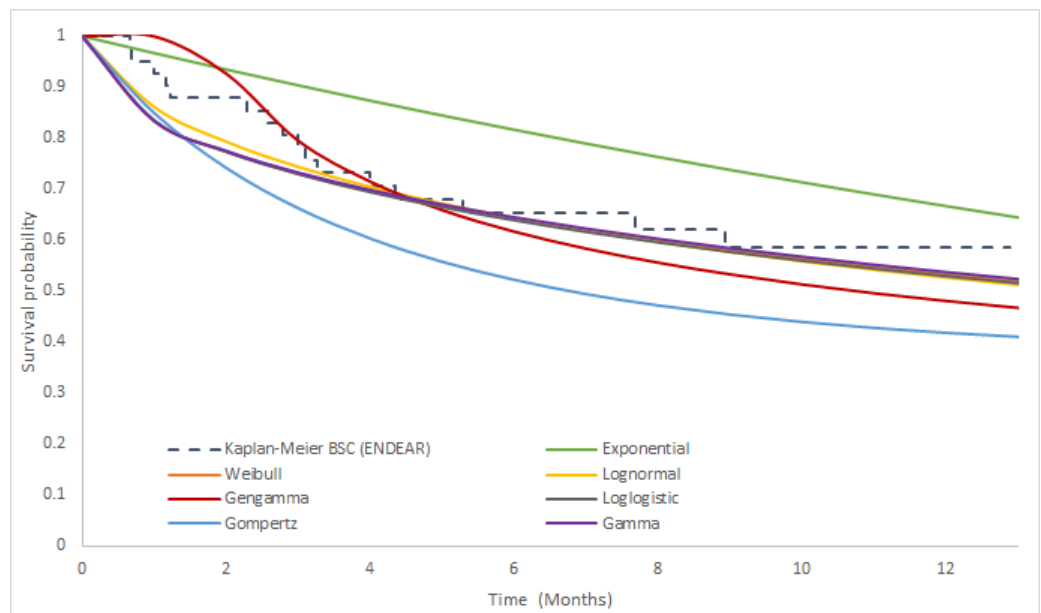
In het model is te zien dat van de patiënten met BSC na 7 jaar nog 5% in leven is en pas na 15 jaar is iedereen overleden. Dat is voor een progressieve ziekte als SMA type 1 met een mediane levensverwachting van 2 jaar (bij geen behandeling, dus BSC) erg optimistisch.

Zorginstituut Nederland is verder van mening dat indien de fit van een distributie niet goed/beduidend minder is op de geobserveerde data en er toch gekozen wordt voor deze distributie vanwege de meer plausibele lange termijn extrapolatie kan overwogen worden om bij de KM data te blijven gedurende de observatie en pas na observatie over te gaan op de extrapolatie. Zorginstituut Nederland kan zelf niet beoordelen of de geobserveerde data hier leidend zouden moeten zijn maar ziet wel een overschatting bij zowel risdiplam als BSC waarvan klinische experts moeten beoordelen of die redelijk is en in de lijn der verwachting. De klinische experts gaven aan dat alle geplotte curves lijken te passen binnen de range van overleving van (onbehandelde) kinderen met SMA type 1. De meeste gepubliceerde studies gaan uit van een mediane overleving ergens tussen 6 en 8 maanden (Wijngaarde et al., Neurology 2020; 94: e1634-44). De ENDEAR KM data liggen meer aan de onderrand van dit spectrum; de exponentieel geplotte curve aan de bovenrand van deze range. De OS van BSC patiënten in het model lijkt dus inderdaad iets overschat, maar dit is dus een conservatieve aanname van de registratiehouder.

**Figuur 5. Type 1 overall survival parametric functions risdiplam using 24 month data**



**Figuur 6. Comparison of model derived BSC curves for OS**



*Tijd-behandeling-en motorisch functioneren afhankelijke disutiliteiten*

Verder wordt er in het SMA type 1 model nog rekening gehouden met drie complicaties door de ziekte die veel invloed hebben op de gezondheid:

- ademhalingsondersteuning: dit wordt gedefinieerd als de eerste keer dat kunstmatige beademing nodig is of andere beademingsondersteuning. Voor risdiplam is dit gebaseerd op de FIREFISH data. Voor BSC wordt gebruik gemaakt van ANCHOVY. Na statistische goodness-of-fit kiest de registratiehouder voor de

lognormale curve. In de UK beoordeling werd uitgegaan van een constante proportie patiënten die beademingsondersteuning kreeg omdat er destijds nog geen ANCHOVY data beschikbaar waren. In dit Nederlandse model is uitgegaan van tijd- en behandelingsafhankelijke ademhalingsondersteuning. In een scenario kan nog onderzocht worden wat de invloed is van een constante.

- ernstige scoliose: de registratiehouder geeft aan dat in het SMA type 1 model ook rekening is gehouden met behandelings- en motorisch functioneren afhankelijke ernstige scoliose. De tijd tot scoliose operatie van Wijngaarde et al.<sup>11</sup> wordt hier als proxy genomen. Wijngaarde et al rapporteert gegevens over de tijd tot scoliose operatie per SMA type. De 'tijd tot scoliose operatie' wordt als proxy genomen voor het moment waarop sprake is van 'ernstige scoliose' (met bijbehorende disutiliteit). In het model worden de patiënten verdeeld over functionele stadia, terwijl Wijngaarde ze verdeelt per SMA-subtype. De SMA-subtypes van Wijngaarde worden door de registratiehouder aan de hand van verschillende aannames gemapt op de functionele stadia uit ons model: walking, standing, sitting en non-sitters.

- De Walking patiënten: Type 3a/3b en type 4 patiënten zijn vaak ambulant (in ieder geval in een deel van hun leven). Deze groep vertoont dus gelijkenissen aan de groep 'walking' in het model. Deze groep heeft een beperkt risico op een scoliose-operatie, al neemt dat risico sterk toe wanneer patiënten het loopvermogen verliezen. Voor het model is aangenomen dat het scoliose-risico over tijd wordt gevormd door het gemiddelde van type 3a en 3b van Wijngaarde et al.
- De Standing patiënten: Type 2b patiënten kunnen vaak staan, dus er is aangenomen dat deze groep de 'standing' groep in het model informeert.
- De Sitting patiënten: Er is aangenomen dat de type 2a patiënten de 'sitting' groep reflecteert.
- De Non-sitting patiënten: Er is aangenomen dat type 1c de non-sitters reflecteert.

Voor iedere hierboven gekarakteriseerde groep, is de Kaplan-Meier curve uit Wijngaarde met de hand gedigitaliseerd en vervolgens geïnterpoleerd naar periodes van 1 jaar. Anders gezegd: de figuur van Wijngaarde is omgezet naar een tabel waar voor ieder jaar en voor ieder modelstadium het cumulatieve risico op ernstige scoliose staat weergegeven. In het model wordt per modelcyclus het juiste tijdstip gezocht, en het daaraan gekoppelde scoliose risico (per stadium). Het aantal nieuwe scoliose gevallen wordt via de gerelateerde disutiliteit verrekend in de utiliteit van de patiënten per stadium.

- voedingsondersteuning wordt gedefinieerd als plaatsing van nasogastric of nasojejunal slang of gastrostomie. Ook hierbij geldt dat in de UK beoordeling dit een fixed proportion was, maar nu dus tijds- en behandelingsafhankelijk wordt meegenomen in het model. Voor risdiplam wordt daarvoor weer FIREFISH data gebruikt. Voor BSC wordt ook hier de ANCHOVY studie gebruikt. Ook hierbij laat de lognormale curve de beste fit zien.

Aan deze complicaties worden tenslotte disutiliteiten gehangen. Deze worden in de paragraaf over utiliteiten verder toegelicht.

#### Discussiepunten transitiekansen model SMA type 1

Zorginstituut Nederland kan zich niet vinden in de volgende (keuzes over) transitiekansen van het SMA type 1 model:

- Verschillende aannames in het model met betrekking tot BSC zijn gebaseerd op historische data uit de door de registratiehouder uitgevoerde ANCHOVY studie. Inclusie van eerste patiënten in deze studie is echter al erg lang geleden, vanaf 1 januari 2008. Te verwachten en ook aangegeven door klinische experts is dat de BSC voor SMA type 1 patiënten in de loop der



jaren is veranderd en geïntensiveerd. De door de registratiehouder geconsulteerde klinisch expert geeft aan dat vanaf 2008 de zorg geïntensiveerd is, dus de ANCHOVY zou daarmee voldoen. Zorginstituut Nederland vindt echter dat er daarnaast ook beter gebruik gemaakt kon worden van historische data van het SMA expertisecentrum of van de NeuroNext. Daarnaast moesten de grafieken zoals weergegeven in appendix G uit het fabrikantendossier geverifieerd worden door Nederlandse klinische experts.

- De registratiehouder geeft aan dat de exponentiele curves op basis van klinische plausibiliteit als beste fit gekozen zijn in de base-case analyse. Andere curves lijken echter veel beter te fitten op de geobserveerde data. Zowel de gekozen EFS als de OS curve (exponentiele) lijken een overschatting van de geobserveerde data. Dit geldt zowel voor de risdiplam als BSC arm. Zorginstituut Nederland vraagt zich af waarom er niet gedurende de observatie bij de KM data is gebleven om pas na observatie over te gaan op de extrapolatie. Zorginstituut Nederland ziet nu namelijk een overschatting bij zowel risdiplam als BSC waarvan klinische experts moeten beoordelen of die redelijk is en in de lijn der verwachting.
- Zorginstituut Nederland vraagt zich af waarom er een HR voor OS is toegepast voor 'niet-zitten' en 'permanente beademing' toestanden in de risdiplam arm. Waarom zou een kind dat niet kan zitten met risdiplam een betere overleving hebben dan een kind dat niet kan zitten met BSC? Het gaat inderdaad om de motorische ontwikkeling, hoe meer motorische ontwikkeling hoe beter de overlevingskansen. Het model zit ook zo in elkaar met de 'survival by motor milestone' functies die in het model zijn ingebouwd en zijn gebruikt in de base case. De reden dat voor deze HR toepassing is gekozen, is (zoals eerder al beschreven bij EFS) dat omdat er geen BSC arm is, die moet worden gecreëerd aan de hand van de risdiplam data. Het lijkt er zo echter nog steeds op dat een kind dat volledig aan de beademing ligt een overlevingsvoordeel door risdiplam heeft, terwijl het kwaad dan al is geschied. Dit vindt Zorginstituut Nederland geen realistische aanname in het model, dus dat had aangepast moeten worden.
- Zorginstituut Nederland ziet graag in scenario-analyses wat de invloed is op de uitkomsten als er in plaats van tijds- en motorisch functioneren afhankelijke complicaties gebruik wordt gemaakt van een constante kans (zoals ook in de NICE beoordeling is gedaan).

### **Transitiekansen SMA type 2/3**

#### *Effectiviteit in FT*

Mobiliteit en spierfunctie bij patiënten met SMA type 2 en 3 zijn in een placebogecontroleerde RCT bepaald met de MFM32 en HFMSE schaal.<sup>10</sup> Risdiplam is onderzocht in een heterogene populatie met een brede en gevarieerde range van baselinekarakteristieken. Alle patiënten hadden SMA type 2 of 3 en waren niet-ambulant. 41% van de patiënten in de SUNFISH-studie hadden een HFMSE <10 punten bij screening. Ter vergelijking: in de nusinersen CHERISH-studie was de range van HFMSE-scores bij screening 10-54 punten. Dit geeft aan dat in de SUNFISH-studie patiënten met meer progressieve ziekte zijn geïnccludeerd. Risdiplam liet verbeteringen in de MFM32 totaalscore zien ten opzichte van placebo. Deze verbeteringen werden met name gedreven door de axiale en proximale (D2) en distale (D3) domeinen van de MFM32 schaal. In vergelijking met placebo liet een klinisch relevant grotere groep patiënten in de risdiplam-arm een toename van 3 punten op de MFM32-schaal zien. Deze toename van 3 punten representeert het behalen van een nieuwe functie of een verbetering in verschillende functies op een



item niveau. Geprespecificeerde subgroepanalyses tonen dat de grootste verbeteringen werden gezien bij de jongste patiënten (2-5 jaar), gevolgd door patiënten 6-11 jaar en 12-17 jaar oud. In de oudste leeftijdsgroep (18-25 jaar) werd geen verbetering  $\geq 3$  punten in MFM32-score ten opzichte van baseline gezien in de risdiplam-arm. In alle leeftijdsgroepen werd wel stabilisatie of verbetering in MFM32 totaalscore gezien (een verandering  $\geq 0$  punten). Gelet op het werkingsmechanisme van risdiplam (het aantal functionele SMN2-kopieën vergroten) in combinatie met het progressieve beloop van SMA, is te verwachten dat de grootste gezondheidswinst te behalen valt bij de jongste patiënten en dat bij oudere patiënten met gevorderde ziekte behoud van functionaliteit als een belangrijk behandeldoel wordt gezien. Patiënten en hun verzorgers noemen daarom zowel verbetering als stabilisatie van mobiliteit en spierfunctie een belangrijke behandeluitkomst voor patiënten ( $\geq 0$  punten verandering ten opzichte van baseline in MFM32 totaal score).

**Tabel 8: Datasets used for Type 2 & 3 SMA model parameters**

Parameter	First NICE assessment (June 2021)	Second NICE assessment (November 2021)	Dutch dossiers (Both draft and final, October 2021 & Jan 2022)
Transition probabilities risdiplam & BSC	12 m SUNFISH	24 m SUNFISH	24 m SUNFISH
Type 2 overall survival (OS)	SLR (all similar)	SLR (all similar)	SLR (all similar)
Type 3 overall survival (OS)	General population (UK)	General population (UK)	General population (NL)
Motor function & time dependent respiratory support	Not included	Not included	Wadman et al. <sup>12</sup>
Time & motor function dependency of developing severe scoliosis	Not included	Not included	Wijngaarde et al. <sup>11</sup>
Time & treatment dependency of requiring feeding support	Not included	Not included	Van der Heul et al. <sup>14</sup>

#### *Overgangskansen tussen de toestanden van motorisch functioneren*

Om de overgangskansen te bepalen voor de vergelijking van risdiplam met BSC is gebruikt gemaakt van de 24 maanden data van de SUNFISH studie. Voor de base case analyse zijn de patiënten uit Azië buiten beschouwing gelaten (China en Japan  $n=31$ ) en zijn alleen de patiënten uit Europa en Amerika meegenomen ( $n=149$ ). Dit werd in de UK gedaan op basis van klinische expert opinie. In een scenario is gekeken naar de totale populatie. In tabel 9 en 10 staan de overgangskansen zoals gebruikt in het SMA type 2/3 model voor respectievelijk risdiplam en BSC. Voor de overgangskansen voor patiënten behandeld met risdiplam of BSC (tabel 9 en 10) is de MFM-32 score gebruikt voor de volgende toestanden: 'niet zitten', 'zitten met ondersteuning', 'zitten zonder ondersteuning' en 'staan'. Voor de toestand 'lopen' is gebruik gemaakt van de HF MSE hoogste level van onafhankelijke mobiliteit. Deze overgangskansen gelden alleen gedurende de eerste 24 maanden in het model.

Daarna blijven de patiënten in de toestand waar ze in zitten of verslechteren ze (zie ook de paragraaf over extrapolatie).

De volgende aannames en uitgangspunten zijn hierbij verder nog gebruikt:

- Om de overgangskansen te bepalen is gebruik gemaakt van een continuous time Markov multi-state model (MSM), die is gefit op de data van de trial. Een dergelijk model beschrijft hoe een patiënt beweegt tussen verschillende toestanden op een continue manier. Dit betekent dat er ook bewegingen tussen toestanden kunnen zijn buiten de geobserveerde tijdstippen in de studie. Dat is aannemelijk bij deze chronische aandoening waarbij de verslechtering of verbetering van motorisch functioneren een continue proces is dat niet alleen elke 4 maanden (meetmomenten van de MFM-32) plaatsvindt.
- de overgangskansen naar 'overlijden' zijn afzonderlijk geschat op basis van parametrische survival analyse.
- een verbetering in motorisch functioneren kan alleen maar naar een opeenvolgende toestand. Een patiënt kan dus niet van niet-zitten naar staan. Hetzelfde geldt voor verslechtering in functioneren.
- Een MSM model zonder covariaten is gebruikt omdat er geen significante covariaten konden worden geïdentificeerd. Dit is verschillend met het model voor SMA type 1 patiënten waar HINE-2 totale score als covariaat (MSM5) bleek een significant betere fit te hebben.

**Tabel 9. Risdiplam motor milestone monthly transition probabilities (type 2 and 3 model base case, used during the first 24 months in the model)**

	Non-sitting	Sitting (supported)	Sitting (unsupported)	Standing	Walking
Non-sitting	0.90550	0.09450			
Sitting (supported)	0.06530	0.88620	0.04850		
Sitting (unsupported)		0.00960	0.98570	0.00470	
Standing			0.03330	0.94200	0.02470
Walking				0.05660	0.94340

Top row represents resulting health state; left column represents originating health state. A patient's improvement or deterioration in motor milestone achievement was sequential; grey boxes represent transitions that are not possible.

**Tabel 10. BSC motor milestone monthly transition probabilities (type 2 and 3 model base case, used during the first 24 months in the model)**

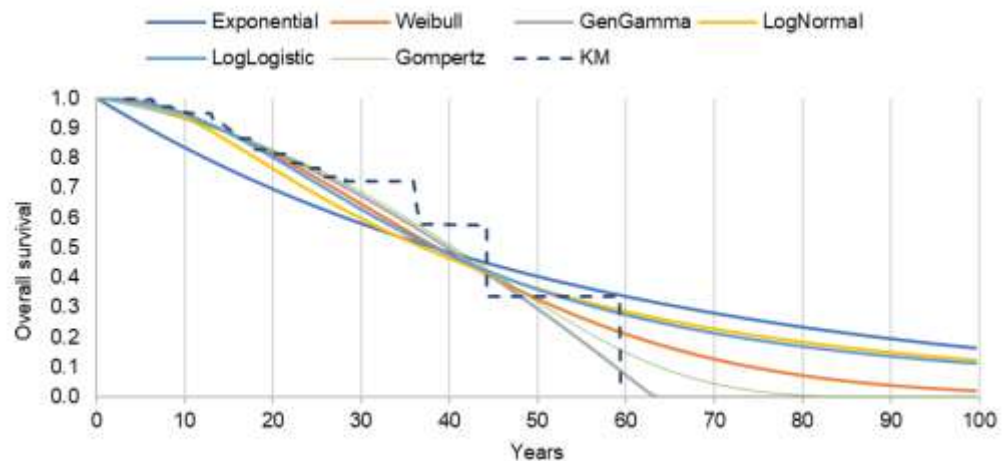
	Non-sitting	Sitting (supported)	Sitting (unsupported)	Standing	Walking
Non-sitting	0.93835	0.06165			
Sitting (supported)	0.08502	0.88361	0.03137		
Sitting (unsupported)		0.01261	0.98739	<u>0.00000</u>	
Standing			0.04358	0.95642	<u>0.00000</u>
Walking				0.07380	0.92620

### *Kans op overlijden*

Aangenomen wordt dat de kans op overlijden voor SMA type 2 patiënten anders is dan voor type 3 patiënten. De kans op overlijden voor SMA type 2 patiënten is gebaseerd op data van 6 studies die zijn gevonden in een SLR. De data uit deze studies zijn weergegeven in de vorm van KM-curves en op basis van pooling omgezet naar een curve. Vervolgens is op basis van survival analyse de meest geschikte parametrische fit onderzocht. In figuur 7 staan de parametrische functies weergegeven.

De registratiehouder gebruikt de Gompertz curve in de base case analyse en onderzoekt het gebruik van de Weibull en de Generalized Gamma curve in een scenario.

**Figuur 7. Type 2 SMA overall survival parametric functions versus SLR Kaplan-Meier data (excluding Belter et al. (82))**



Voor de overleving van SMA type 3 patiënten wordt aangenomen dat deze patiënten dezelfde overlevingskansen hebben als de algemene bevolking. Hiervoor is bewijs gevonden in de literatuur. In het Nederlandse model wordt voor deze patiënten dus gebruik gemaakt van CBS data.

Net als bij SMA type 1 patiënten kan er aangenomen worden dat de kans op overleving gerelateerd is aan de mate van motorisch functioneren. Patiënten die meer motorische mijlpalen halen zoals staan en lopen, hebben verbeterde overlevingskansen. Daarom wordt in het model aangenomen dat SMA type 2 patiënten die de motorische mijlpalen staan en lopen bereiken, switchen naar de overlevingskansen van type 3 patiënten, dus gelijke overlevingskansen als de algemene bevolking.

Verder werd er in de risdiplam arm in eerste instantie een HR van 0.75 toegepast bij SMA type 2 patiënten omdat er vanuit gegaan wordt dat risdiplam patiënten een lagere kans hebben om te overlijden dan BSC patiënten. Dit was volgens de registratiehouder in lijn met de nusinersen beoordeling van NICE. Zorginstituut Nederland kan zich hier niet in vinden omdat ze vindt dat de kans op overlijden in het model moet worden opgehangen aan de motorische mijlpalen die behaald worden en niet aan het geneesmiddel. De registratiehouder heeft daarom deze HR toepassing op risdiplam dus verwijderd en op 100% gezet in het model. Dit resulteert in een iets hogere ICER van risdiplam versus BSC.

### *Tijd-behandelings-en motorisch functioneren afhankelijke complicaties*

Net als in het SMA type 1 model wordt ook bij SMA type 2/3 patiënten nog rekening gehouden met drie complicaties door de ziekte die veel invloed hebben op de gezondheid:

- ademhalingsondersteuning: in de UK beoordeling werd er aangenomen dat alle BSC patiënten die konden zitten of konden zitten met ondersteuning, ademhalingsondersteuning nodig hadden. Bij de risdiplam patiënten was dit 50% van de patiënten in deze stadia. Voor het Nederlandse model heeft de registratiehouder dit aangepast en wordt ervan uitgegaan dat de noodzaak van ademhalingsondersteuning afhankelijk is van motorisch functioneren en tijd. Ze gebruiken daarvoor een studie van Wadman et al.<sup>12</sup> die is gebaseerd op data van het Nederlandse SMA expertise centrum.
- ernstige scoliose: de registratiehouder geeft aan dat in het SMA type 2/3 model net als bij type 1 patiënten ook rekening is gehouden met behandelings-en motorisch functioneren afhankelijke ernstige scoliose. De tijd tot scoliose operatie van Wijngaarde et al. wordt hier als proxy genomen.
- voedingsondersteuning: op basis van de studie van der Heul et al.<sup>14</sup> wordt de kans op noodzaak tot voedingsondersteuning in het model meegenomen, afhankelijk van motorisch functioneren in de tijd. Ook hierbij geldt dat in de UK beoordeling dit een fixed kans was, maar nu dus tijds-en behandelingsafhankelijk wordt meegenomen in het model.

Aan deze complicaties worden tenslotte disutiliteiten gehangen. Deze worden in de paragraaf over utiliteiten verder toegelicht.

## 2.8.2

### *Extrapolatie*

De klinische data zijn verkregen over een beperkte periode van 24 maanden (FIREFISH en SUNFISH en 12 maanden ITC). Om een realistische schatting te maken over de volledige tijdsduur van het model is er een extrapolatie gedaan van de data over tijd van de effecten van de werking van risdiplam of BSC. Dit is als volgt gedaan: beide modellen zijn een 2-fasen model. De eerste fase betreft de korte follow up duur en de tweede fase betreft de lange termijn extrapolatie. Dit is hetzelfde zoals dat in de UK is gedaan en zoals dat in het verleden ook bij de beoordeling van nusinersen en OA is gedaan. SMA is een aandoening waarbij behandeling in het begin voor betere motorisch functioneren zal zorgen maar op de lange termijn niet meer zal verbeteren maar (afhankelijk van de behandeling) wel zal stabiliseren.

De lange termijn extrapolatie in beide modellen is gebaseerd op het UK model, de kritiek van NICE daarop en de aanpassingen van de registratiehouder.

De volgende aannames zijn gedaan:

- SMA type 1 BSC: Na 24 maanden (FU van FIREFISH), kunnen patiënten alleen maar stabiel blijven of motorisch verslechteren;
- SMA type 1 risdiplam: Na 66 maanden, kunnen patiënten geen mijlpalen meer winnen of verliezen
- SMA type 2 en 3 BSC: na 24 maanden (FU van SUNFISH), kunnen patiënten alleen stabiel blijven of motorisch verslechteren;
- SMA type 2 en 3 risdiplam: na 24 maanden (FU SUNFISH), overgangskansen naar slechtere mijlpalen worden verlaagd met 75%; dus de kans op achteruitgang is 75% lager voor risdiplam patiënten versus BSC patiënten;
- SMA type 2 en 3 risdiplam: na 26 maanden, patiënten kunnen geen mijlpalen meer winnen of verliezen;

Wat betreft de duur van behandeling met risdiplam en het stoppen met behandelen

zijn er veel discussies geweest in de UK. De UK klinici en patiënten zijn van mening dat stopregels gebaseerd moeten zijn op klinische uitkomsten en niet op een maximale termijn. Volgens de Nederlandse klinisch experts maakt dit voor het model niet veel uit. In de Nederlandse praktijk wordt gemonitord of behandeling het verwachte en gehoopte effect heeft - en als dat niet zo is kan behandeling worden gestopt of overgestapt op een ander middel.

### 2.8.3

#### Utiliteiten

Voor het bepalen van de utiliteiten van de gezondheidstoestanden heeft de registratiehouder gebruik gemaakt van de utiliteiten zoals gebruikt in de nusinersen beoordeling. Door de reviewgroep van NICE zijn de nusinersen utiliteiten kwalitatief gemapt naar de gezondheidstoestanden van het type 1 model. Hiervoor is input van klinisch experts gevraagd. In tabel 11 staan de gebruikte utiliteiten weergegeven van het SMA type 1 model. In de FIREFISH studie zijn geen EQ-5D data gemeten.

**Tabel 11. Original and transformed health state utilities for SMA type 1**

Health states	Risdiplam type 1 utility values	Original utility values from TA588*	Justification
Permanent ventilation	0.200	No milestones achieved (0.200)	The lowest health state from the nusinersen appraisal ('no milestones achieved') was used to inform the utility of the lowest risdiplam health state ('permanent ventilation').
Not sitting	0.250	Mild milestones (0.250)	The second lowest health state from the nusinersen appraisal ('mild milestones') was used to inform the utility of the second lowest risdiplam health state ('not sitting').
Sitting	0.475	Average of two health states: moderate milestones (0.350); sits without support (0.600)	As the risdiplam 'sitting' health state covers sitting with and without support, it was considered appropriate to use the average utility of the 'sits without support' health state from the nusinersen model and the health state below it ('moderate milestones').
Standing	0.750	Average of two health states: stands with assistance (0.650) and stands/walks unaided (0.850)	As the risdiplam 'standing' health state covers walking with and without support, it was decided to take the average of the utilities associated with the 'stands with assistance' health state



Health states	Risdiplam type 1 utility values	Original utility values from TA588*	Justification
			and 'stands/walks unaided' health state in the nusinersen model (0.650 and 0.850, respectively) to inform the utilities associated with risdiplam's 'standing' health states.
Walking	0.800	Average of two health states: walks with assistance (0.750) and stands/walks unaided (0.850)	As the risdiplam 'walking' health state covers walking with and without support, it was decided to take the average of the utilities associated with the 'walks with assistance' health state and 'stands/walks unaided' health state in the nusinersen model (0.750 and 0.850, respectively) to inform the utilities associated with risdiplam's 'walking' health states.

In het model voor SMA type 2/3 wordt ook gebruik gemaakt van de utiliteiten zoals gebruikt voor de ZIN nusinersen beoordeling. Ook deze zijn zoveel mogelijk gemapt naar de toestanden van het risdiplam model. In tabel 12a staan de utiliteiten weergegeven zoals gebruikt in het SMA type 2/3 model. In de SUNFISH studie zijn wel EQ-5D data gemeten, echter lieten de data volgens de registratiehouder geen differentiatie zien tussen de toestanden (voornamelijk in de mobiele toestanden). En het ontbrak volgens de NICE reviewers aan face validiteit. In tabel 12b zijn de SUNFISH utiliteiten weergegeven, gebruik makend van UK crosswalk tariffs. Voor Nederlandse tariffs zijn geen gegevens omdat die analyses niet zijn uitgevoerd. Zorginstituut Nederland is het er mee eens dat deze utiliteiten (vooral in de mobiele stadia) niet realistisch lijken.

**Tabel 12a. Original and transformed health state utilities for SMA type 2 and 3**

Health states	Risdiplam type 2 and 3 utility values	Original utility values from TA588*	Justification
Not sitting	0.20	Moderate milestones (0.20) in early onset model	As the later onset utility value set does not include a comparable health state, the utility for the health state 'moderate milestones' was considered appropriate for the 'not sitting' health state in the risdiplam model.

Health states	Risdiplam type 2 and 3 utility values	Original utility values from TA588*	Justification
Sitting (supported)	0.40	Sits but does not roll (0.40)	The utility associated with the 'sits but does not roll' health state was considered appropriate for the 'sitting (supported)' health state in the risdiplam model.
Sitting (unsupported)	0.50	Sits and crawls on hands and knees (0.50)	The utility associated with the 'sits and crawls on hands and knees' health state was considered appropriate for the 'sitting (unsupported)' health state in the risdiplam model.
Standing	0.70	Stands/walks with assistance (0.70)	The utility associated with the 'stands/walks with assistance' health state was considered appropriate for the 'standing' health state in the risdiplam model.
Walking	0.85	Stands and walks unaided (0.85)	The utility associated with the 'stands and walks unaided' health state was considered appropriate for the 'walking' health state in the risdiplam model.

Verder is er, net zoals tijdens de nusinersen beoordeling, bij beide modellen gekeken naar de invloed van het gebruik van utiliteiten bij de ziekte Duchenne Muscular Dystrofie (DMD) als proxy.

**Tabel 12b EQ5-D data zoals gemeten in de SUNFISH studie**

Patient HSUV	utiliteit	Bron
Not Sitting	0.095	SUNFISH Part 2, EQ-5D-3L (UK crosswalk tariffs)
Sitting (supported)	0.095	SUNFISH Part 2, EQ-5D-3L (UK crosswalk tariffs)
Sitting (unsupported)	0.107	SUNFISH Part 2, EQ-5D-3L (UK crosswalk tariffs)
Standing	0.165	SUNFISH Part 2, EQ-5D-3L (UK crosswalk tariffs)
Walking	0.253	SUNFISH Part 2, EQ-5D-3L (UK crosswalk tariffs)

In de NICE beoordeling is ook discussie geweest over de verwachting van klinisch experts dat voor patiënten die nooit zullen kunnen lopen of staan, de fijne motorische mijlpalen van belang zijn. Daarom is er in de modellen voor de 'niet-zitten' en 'zitten' toestanden een utiliteit van 0.10 toegevoegd voor de patiënten die met risdiplam worden behandeld (ref. Thokola et al). De Nederlandse klinische experts vinden dit ook een plausibele aanname want zittende patiënten zijn in

belangrijke mate afhankelijk van handfunctie - rolstoelbesturing en communicatie (smartphone) zijn belangrijke voorbeelden.

In het model worden geen disutiliteiten als gevolg van bijwerkingen toegepast. Klinische experts hebben namelijk aangegeven dat de bijwerkingen die kunnen optreden door behandeling een integraal aspect zijn van de ernst van deze aandoening. Wel zijn er disutiliteiten toegepast voor de volgende SMA complicaties: ernstige scoliose, beademingsondersteuning, en voedingsondersteuning. Zie tabel 13 voor de gebruikte disutiliteiten. Gegevens hierover komen uit de NICE beoordeling.

**Table 13. SMA complication associated disutilities**

SMA complication	Disutility values*
Severe scoliosis	-0.085
Respiratory support	-0.070
Bulbar function support	-0.170

\* Although valued using the UK tariffs, these values were assumed to also be representative for Dutch SMA patients.

#### 2.8.4

##### *Kosten*

Uitgaande van het maatschappelijk perspectief kunnen er drie kostencategorieën worden onderscheiden, namelijk kosten binnen de gezondheidszorg, kosten van patiënten en familie en kosten in andere sectoren.

De registratiehouder heeft kosten binnen de gezondheidszorg, patiënt en familiekosten, en kosten in andere sectoren meegenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten is data uit de volgende studies gebruikt: Klug et al. (2016)<sup>23</sup> net zoals bij de ZIN beoordeling van nusinersen en OA.<sup>24,25</sup>

De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2021.

##### Kosten binnen de gezondheidszorg

Binnen de kostencategorie kosten binnen de gezondheidszorg vallen twee soorten kosten. De eerste soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die rechtstreeks verband houden met of beïnvloed worden door de preventie, diagnostiek, therapie, revalidatie en verzorging van de ziekte of behandeling. De kosten van de behandeling van bijwerkingen van een interventie behoren ook in deze kostencategorie. De tweede soort kosten bestaan uit alle zorgkosten die zich voordoen in gewonnen levensjaren, ook wel bekend als indirecte medische kosten. Het betreft hier alle medische kosten die optreden als gevolg van het levensverlengende effect van een interventie. Wanneer een interventie de levensduur verlengt, leidt dit normaal gesproken tot additionele zorgkosten. Dit kunnen kosten zijn die gerelateerd zijn aan de ziekte, maar dit kunnen ook kosten zijn die geen directe relatie hebben met de ziekte. De indirecte medische kosten dienen meegenomen te worden in een scenario analyse.

Voor risdiplam wordt aangenomen dat er een therapietrouw is van 100% en dat 0% van de patiënten stopt met de behandeling.



In tabel 14 staan de kosten zoals die zijn meegenomen in het model.

**Tabel 14: Kosten binnen de gezondheidszorg - behandeling**

Zorggebruik	Kosten	Bron/opmerkingen
Medicatie- risdiplam	€8.285,00	Per vial van 60 mg (oraal) of 0,75 mg/mL poeder: de dagelijkse dosering is bepaald door leeftijd en gewicht; pooled data van SUNFISH, FIREFISH, JEWELFISH en NatHis-SMA studie.
Toedieningskosten risdiplam	€12,06	Per maand

Voor de zorgkosten van SMA is net als in de nusinersen en OA beoordeling gebruik gemaakt van de cost-of illness studie van Klug et al. (2016)<sup>23</sup> en klinische experts opinie. In tabel 15 en tabel 16 staan achtereenvolgens de medische kosten voor SMA type 1 en SMA type 2/3.

De volgende stappen zijn genomen om tot de kosten per gezondheidsstadium te komen:

- 1) Klug et al rapporteert cost of illness in verschillende categorieën per SMA type. Klug maakt echter geen onderscheid tussen verschillende ziektestadia (zitten, lopen, etc). Om een valide inschatting te maken van de kosten per ziektestadium, zijn de Nederlandse SMA behandelaren gevraagd om een inschatting te maken over het relatieve zorggebruik.
- 2) Klug rapporteert een grote lijst aan kostenposten. Om een inschatting van relatieve kosten behapbaar te maken, zijn die gegroepeerd. Deze groepering is weergegeven in tabel 15 (SMA type 1) en tabel 16 (Type 2/3). De schuingedrukte kostencomponenten zijn gegroepeerd in de niet schuingedrukte categorieën die erboven staan. De categorie 'One-time baseline costs' bestaat dus uit Costs for constructional modifications to house en Costs for constructional modifications to automobile, etcetera.
- 3) Vervolgens is voor ieder SMA type, ieder ziektestadium en iedere kostencategorie gevraagd wat de ingeschatte relatieve zorgintensiteit is tegenover het gemiddelde (wat wordt gerapporteerd door Klug). De antwoorden van de klinisch experts hierover staan vermeld in tabellen 41 en 43 van het FE dossier en in appendix D van de registratiehouder.
- 4) De relatieve zorgintensiteit per type, kostencategorie en ziektestadium is vervolgens in het Excelmodel berekend en staat volledig weergegeven in de 'Costs' tab van het model.

**Table 15. Costs per major cost category for patients with SMA type 1**

Cost component*	Type 1 (2013 €)	Type 1 (2021 €)
One-time baseline costs	€ 2,288	€ 2,561.63
Costs for constructional modifications to house	€ 833	€ 932.62
Costs for constructional modifications to automobile	€ 1,455	€ 1,629.01
Disease and treatment related impact costs	€ 17,798	€ 19,926.50
Costs for artificial nutrition	€ 1,940	€ 2,172.01
Costs for respiratory management	€ 5,698	€ 6,379.44
Costs for housing (includes e.g., professional care and domestic aids)	€ 10,160	€ 11,375.06
Costs for personal assistance for school and work attendance	€ 0.00	€ 0.00

Cost component*	Type 1 (2013 €)	Type 1 (2021 €)
Concomitant medication costs	€ 389	€ 435.52
<i>Drug treatment costs</i>	€ 389	€ 435.52
Inpatient care costs – DMT <sup>†</sup>	€ 4,454	€ 4,986.66
<i>Inpatient medical costs (type 1)</i>	€ 4,454	€ 4,986.66
Inpatient care costs – BSC <sup>†</sup>	€ 39,972	€ 44,752.34
<i>Inpatient medical costs (type 2)</i>	€ 39,972	€ 44,752.34
Outpatient care costs	€ 4,545	€ 5,088.55
<i>Outpatient medical costs</i>	€ 463	€ 518.37
<i>Rehabilitation costs (in-/outpatient)</i>	€ 594	€ 665.04
<i>Costs for use of rehabilitation services</i>	€ 3,488	€ 3,905.14
Medical equipment costs	€ 1,648	€ 1,845.09
<i>Costs for medical aids</i>	€ 1,648	€ 1,845.09

\* Two cost components as identified by Klug et al.<sup>23</sup>, namely costs for legal advice and other expenditures were excluded due to their low cost and irrelevance to the project scope

† It was assumed that the inpatient costs as presented for SMA type 1 would apply to BSC, whereas the inpatient costs as presented for SMA type 2 would apply to DMT (risdiplam). This assumption was validated by a Dutch clinical expert.

**Table 18. Costs per major cost category for patients with SMA type 2 and 3**

Cost component*	Type 2 (2013 €)	Type 2 (2021 €)	Type 3 (2013 €)	Type 3 (2021 €)
One-time baseline costs	€ 4,633	€ 5,187.07	€ 1,855	€ 2,076.84
<i>Costs for constructional modifications to house</i>	€ 2,882	€ 3,226.66	€ 1,254	€ 1,403.97
<i>Costs for constructional modifications to automobile</i>	€ 1,751	€ 1,960.41	€ 601	€ 672.87
Disease and treatment related impact costs	€ 27,097	€ 30,337.59	€ 9,815	€ 10,988.80
<i>Costs for artificial nutrition</i>	€ 247	€ 276.54	€ 90	€ 100.76
<i>Costs for respiratory management</i>	€ 2,548	€ 2,852.72	€ 594	€ 665.04
<i>Costs for housing (includes e.g., professional care and domestic aids)</i>	€ 20,001	€ 22,392.96	€ 8,173	€ 9,150.43
<i>Costs for personal assistance for school and work attendance</i>	€ 4,301	€ 4,815.37	€ 958	€ 1,072.57
Concomitant medication costs	€ 245	€ 274.30	€ 126	€ 141.07
<i>Drug treatment costs</i>	€ 245	€ 274.30	€ 126	€ 141.07
Inpatient care costs	€ 4,454	€ 4,986.66	€ 2,488	€ 2,785.55
<i>Inpatient medical costs</i>	€ 4,454	€ 4,986.66	€ 2,488	€ 2,785.55
Outpatient care costs	€ 3,512	€ 3,932.01	€ 2,833	€ 3,171.80
<i>Outpatient medical costs</i>	€ 392	€ 438.88	€ 274	€ 306.77
<i>Rehabilitation costs (in-/outpatient)</i>	€ 971	€ 1,087.12	€ 745	€ 834.10
<i>Costs for use of rehabilitation services</i>	€ 2,149	€ 2,406.00	€ 1,814	€ 2,030.94
Medical equipment costs	€ 4,385	€ 4,909.41	€ 3,003	€ 3,362.14

Cost component*	Type 2 (2013 €)	Type 2 (2021 €)	Type 3 (2013 €)	Type 3 (2021 €)
Costs for medical aids	€ 4,385	€ 4,909.41	€ 3,003	€ 3,362.14

\* Two cost components as identified by Klug et al. (45), namely costs for legal advice and other expenditures were excluded due to their low cost and irrelevance to the project scope

#### Patiënt en familiekosten

Patiënt en familiekosten zijn kosten die optreden buiten de formele gezondheidszorg maar die de patiënt en de familie zelf maken en die een directe relatie hebben met de ziekte of behandeling.

Informele zorgkosten zijn meegenomen in beide modellen en gebaseerd op zorggebruik zoals gerapporteerd door Nederlandse klinische experts en de studie van Landfeldt et al. (2021).<sup>26</sup> Dit zorggebruik is gewaardeerd met €15,29 per uur (richtlijn ZIN).

Om dubbeltelling tegen te gaan is in de modellen geen rekening gehouden met productiviteitsverliezen van mantelzorgers.

Tenslotte zijn ook reiskosten meegenomen, ervan uitgaande dat patiënten jaarlijks een aantal keer naar het ziekenhuis moeten, naar de fysiotherapeut en de huisarts. Afhankelijk van in welke toestand ze zich bevinden.

#### Kosten in andere sectoren

Kosten in andere sectoren hebben betrekking op kosten buiten de gezondheidszorg. Dit zijn met name productiviteitskosten door het verlies van productiviteit door ziekte.

De registratiehouder geeft aan de productiviteitskosten berekend te hebben op basis van de frictiekostenmethode. Dit hebben ze alleen gedaan voor zowel de SMA type 1 als de SMA type 2/3 patiënten.

Bij SMA type 2/3 patiënten is de volgende verdeling aangehouden van Nederlandse SMA patiënten die nog werkzaam zijn (bron: klinische expert opinie en CBS data): niet zittend 35%; zittend 55%; staan 80% en lopen 90%.

### 2.8.5

#### Modelaannames

In onderstaande tabel staan de aannames die de registratiehouder doet in de modellen en FE-analyse.

Assumption	Source
Baseline characteristics as measured in the FIREFISH and SUNFISH clinical trials can be considered representative for the Dutch SMA type 1 and SMA type 2 and type 3 patient populations, respectively	Klinische experts
In SMA type 1, the proportion of patients requiring respiratory support and the proportion of patients with need for bulbar function support are assumed to be motor-function-, treatment- and time-dependent.	(13)
In SMA type 1, the proportion of patients with severe scoliosis is assumed to be motor-function- and time-dependent.	(11)
In SMA type 2 and 3, the proportion of patients requiring respiratory support, the proportion of patients with severe scoliosis and the proportion of patients with need for bulbar function support are assumed to be motor-function- and time-dependent.	(11)(12)(14)
In SMA type 1 a patient's improvement in motor milestone achievement is assumed to be sequential. Therefore, the multi-state model was	(15)

Assumption	Source
<p>specified so that movements between non-adjacent health states were not allowed. i.e., if a patient was observed at a worse motor function (e.g., not sitting) during one visit and at a better motor function (e.g. standing) during the next visit, it was assumed that the patient was capable of the intermediate motor function (e.g., sitting), even if it was not explicitly observed. This applied to both improvement and deterioration of motor function.</p>	
<p>It was assumed that a small proportion of SMA type 1 patients reach the 'walking' milestone in the model. In the first 12 months of FIREFISH follow-up, no transitions to 'walking' took place. In the second 12 months of follow-up, transition to walking was observed. To accommodate this in the model, transitions were enabled for patients treated with risdiplam from 'standing' to 'walking' from the age of 2 onwards. This transition was calculated to be one third (33%) of the transition probability for 'sitting' to 'standing.' This adjustment is supported by the fact that some patients during the one-year follow-up period of the FIREFISH study acquired further development milestones towards developing the walking function, such as bouncing. UK clinical experts agreed with this assumption and a similar discussion in TA588 concluded that there is evidence that a small proportion of type 1 patients reach the 'walking' milestone in their lifetime.</p>	(15)
<p>Within the ITC for SMA type 1, it was not possible to generate comparative estimates for backwards transitions, i.e. 'sitting' to 'not sitting'. At the UK clinical advisory boards, healthcare providers validated that risdiplam was highly likely to delay deterioration to worse health states compared to BSC. Although in the base case, in lieu of data, backwards transitions for BSC were conservatively assumed to be the same as risdiplam.</p>	(15)
<p>In line with the UK model for SMA type 1, it is assumed that the exponential distribution is most suitable for modelling EFS.</p>	(15)
<p>In line with the UK model for SMA type 1, it is assumed that the exponential distribution is most suitable for modelling OS.</p>	(15)
<p>The HR for OS generated within the ITC was applied to the risdiplam arm for patients in the 'not sitting' and 'permanent ventilation' health states. Survival is assumed to be the same between the risdiplam and the BSC and nusinersen arms for the remainder of the health states.</p>	(15)
<p>In line with the UK model for SMA type 1, it is assumed that patients who achieved the advanced milestones of either 'standing' or 'walking' transitioned to type 2 mortality.</p>	(15)
<p>In SMA type 2 and 3 a patient's improvement in motor milestone achievement is assumed to be sequential. Therefore, the multi-state model was specified so that movements between non-adjacent health states were not allowed. I.e., if a patient was observed at a worse motor function (e.g., not sitting) during one visit and at a better motor function (e.g., standing) during the next visit, it was assumed that the patient was capable of the intermediate motor function (e.g., sitting), even if it was not explicitly observed. This applied to both improvement and deterioration of motor function.</p>	(15)

Assumption	Source
In SMA type 2 and 3, for backward transitions, a risk ratio of 1 had to be assumed, as no data was available on the loss of motor function for nusinersen.	(15)
In line with the UK model for SMA type 2 and 3, it is assumed that the Gompertz distribution is most suitable for modelling OS for patients with SMA type 2.	(15)
It is assumed that OS in patients with SMA type 3 is identical of that of the Dutch general population.	(15)
Wijngaarde et al. studied survival of patients receiving BSC and used data from a Dutch registry containing 307 patients to do so. The authors noted an improvement to survival for patients with SMA type 2b (stand with assistance) and Type 3b (walk a few steps). This survival appears to be similar to SMA type 3 or regular lifetables and shows a marked difference between type 2a (sitters). SMA type 2a (sitters) have decreased survival outcomes (50% median at 60 years). These findings clearly support using motor-milestone dependent survival in type 2 and 3 SMA. Survival by motor milestone assumptions as utilized in the UK model for SMA type 2 and 3 were therefore adopted.	(25) Verslag vooroverleg
In SMA type 1 it is assumed that patients on BSC can only remain stable or worsen after 24 months.	(15)
In SMA type 1 it is assumed that patients on DMT do not gain or lose motor milestones after 66 months.	(15)
In SMA type 2 and 3 it is assumed that patients on BSC can only remain stable or worsen after 24 months.	(15)
In SMA type 2 and 3 it is assumed that for patients on DMT transition probabilities to worse milestones are reduced by 75% after 24 months.	(15)
In SMA type 2 and 3 it is assumed that patients on DMT do not gain or lose motor milestones after 26 months.	(15)
In line with the ZIN report on nusinersen, it is assumed that patients would not discontinue treatment with a DMT.	(24)
All SAE from CHERISH, ENDEAR, FIREFISH and SUNFISH are an integral aspect of SMA and were deemed to clearly be SMA-related complications and not due to the treatments these patients received. It was therefore decided to not separately include adverse in the economic dossier and the economic model.	Appendix D van het door de registratiehouder ingediende FE-dossier
As acknowledged by the ERG, it is particularly difficult to collect utility values in infants and young children. Additionally, HRQoL is difficult to measure in mobility diseases, making SMA a very challenging disease to model. In review of the original Roche submission for risdiplam to NICE, the ERG pointed out that, for alignment with TA588, the non-preference-based utility estimates in TA588 should be used in both the type 1 and type 2 and 3 models. In line with the revised and final Roche UK submission to NICE, it is assumed that the non-preference-based estimates provide the best estimation for patient utility values in the Dutch-specific models.	(15)
To reflect the HRQoL gains due to achievement of fine motor skills, which are not captured in the utility estimates for gross motor function milestones, it is assumed that an additional patient utility gain of 0.10	(10)(15)(21)



Assumption	Source
can be applied to the 'non-sitting' and 'sitting' health states for risdiplam.	
To account for the fact that the SAEs reported in the trials are an integral aspect of SMA and not treatment related, and to prevent double-counting with the health state utility values, disutilities due to adverse events were excluded.	(9)(10)
Analyses by presence of severe scoliosis and respiratory support at baseline were conducted, the results of which indicated these to be drivers of additional disutility. Disutilities for these two morbidities were calculated accordingly. In addition to scoliosis and respiratory support, bulbar function support was also found to be associated with decreased HRQoL, and an additional disutility was assumed to apply for patients requiring bulbar function support.	(10)
It is conservatively assumed that treatment adherence is 100% both risdiplam and nusinersen.	Assumption
A weight algorithm based on data from patients related to weight, height and age, as pooled from the SUNFISH study, FIREFISH study, JEWELFISH study and NatHis-SMA study, is used to determine the expected patient weight in both cost-effectiveness models.	SMA expertisecentrum
In line with the Dutch nusinersen reimbursement dossier, and the BeNeLuxA Review Groups' consideration in the onasemnogene abeparvovec assessment report, the publication by Klug et al. was assumed to be an appropriate data source to inform healthcare costs.	(15)(23)(24)
To facilitate inclusion of the costs presented in the publication by Klug et al. in the model, a distinction needed to be made in costs between health states. Hence, Dutch clinical experts were asked to estimate the healthcare resource use relative to what was assumed to be utilized by an average SMA patient (done separately for SMA type 1 and SMA type 2 and 3). To facilitate this exercise, the multitude of cost components as described in the Klug et al. publication were divided into the major cost categories utilized in the model structure	(23) & appendix D
It is assumed that there would be no difference in 'one-time baseline costs' per health state as these costs are incurred once at baseline, hence, these were not included in the query to the Dutch clinical experts.	Assumption
It is assumed that the inpatient costs as presented for SMA type 1 would apply to BSC, whereas the inpatient costs as presented for SMA type 2 would apply to risdiplam	Appendix D
It is assumed that end of life costs apply when patients enter the 'death' health state.	Assumption
To account for the fact that the SAEs reported in the trials are an integral aspect of SMA and not treatment related, and to prevent double-counting with the cost estimates derived from the publication by Klug et al., costs due to adverse events were excluded.	(23)
Patients are assumed to start working at the age of 18 and stop working at the age of 67 (pension age).	Assumption
SMA type 1 patients treated with BSC never reach the starting age for working. Hence, these patients cannot incur any productivity loss costs.	Assumption

Assumption	Source
Due to the availability of effective treatments (such as risdiplam and nusinersen), patients with SMA type 1 can reach the starting age for working. Therefore, it could be argued that productivity gains should be included. However, due to the conceptual complexities associated with the implementation of productivity gains, it is conservatively assumed that there are no productivity loss costs for patients with SMA type 1.	
The level of productivity is assumed to be independent of treatment but dependent on the health state.	Appendix D
It is assumed that actively employed SMA patients would work as many hours per week as the general Dutch population. Hence, no further corrections were applied for absenteeism and presenteeism as would normally be customary.	Appendix D
The level of informal care is assumed to be dependent on the health state a patient is in, rather than the treatment. However, no distinction was made between sitting with and without support as all sitting patients are in wheelchairs. For this reason, the required amount of informal care is assumed to be the same for 'sitting (with support) and 'sitting (without support).	Appendix D
Patients are assumed to require visits to the hospital, the physiotherapist, and the general practitioner annually.	Appendix D
The travel frequency is assumed to be dependent on the health state a patient is in. However, no distinction was made between sitting with and without support as all sitting patients are in wheelchairs. For this reason, the travel frequency is assumed to be the same for 'sitting (with support) and 'sitting (without support).	Appendix D

## 2.9 Validatie

### 2.9.1 *Validatie van het conceptuele model*

Het model is gebaseerd op het UK model dat beoordeeld is door NICE. Het model is ook bekeken door Nederlandse (klinische) experts en de gezondheidstoestanden en transitieën blijken geschikt en het model geeft volgens hen ook een goede reflectie van de aandoening.

### 2.9.2 *Validatie van de input data*

Nederlandse klinische experts hebben veel van de inputdata beoordeeld. Zie ook de voorgaande specifieke paragrafen.

### 2.9.3 *Technische validatie*

Technische validatie documenten zijn toegevoegd als Excel files aan het dossier.

### 2.9.4 *Output validatie*

De uitkomsten van de modellen zijn waar nodig beoordeeld door (klinische) experts.

## 2.10 Gevoeligheids- en scenarioanalyses

In een gevoeligheidsanalyse wordt nagegaan wat de impact is van de variabelen op de resultaten en wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van gevoeligheidsanalyses een vereiste.

*2.10.1 Univariate gevoeligheidsanalyses*

De registratiehouder heeft univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd waarin alle parameters afzonderlijk in hun waarden gevarieerd werden. Dit om te onderzoeken wat de impact op de ICER is van hogere of lagere inputwaarden dan de base-case waarde. De tabellen met alle waarden zijn toegevoerd aan het dossier van de registratiehouder en Zorginstituut Nederland vindt deze voldoende en compleet.

*2.10.2 Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

In tabel 55 en 56 van het dossier van de registratiehouder staan de parameters die opgenomen zijn in de PSA en de bijbehorende kansverdelingen.

*2.10.3 Scenarioanalyses*

De scenarioanalyses die zijn uitgevoerd zijn hieronder weergegeven:



Scenario	Base-case explanation &
<b>1. Relative efficacy</b>	
<b>1a Naive ENDEAR comparison in SMA type 1, for both BSC and nusinersen</b>	base-case: MAIC-based ENDEAR data, rows 30 and 31 in 'Summary' sheet
<b>1b. Equal efficacy for risdiplam and nusinersen in SMA type 1 and type 2 and 3</b>	
<b>1b I. In type 1 SMA - Equal efficacy for risdiplam and nusinersen</b>	base-case: ITC-based differential efficacy. Set 'Inputs' rows 277 - 280 to value 1, and set Inputs in row 282 - 291 equal to the values in rows 241 - 250
<b>1b II. In type 2 and 3 SMA - Equal efficacy for risdiplam and nusinersen</b>	base-case: ITC-based differential efficacy. Input sheet, set cells G132, G134, G136 and G138 to value 1
<b>2. Alternative survival curves</b>	
<b><u>2a. Type 1 SMA:</u></b>	
<b>2a I. Gompertz for OS</b>	base-case: exponential, row 21 of Summary sheet
<b>2a II. Gompertz for EFS</b>	base-case: exponential, row 22 of Summary sheet
<b>2a III. Gompertz for OS &amp; EFS</b>	base-case: both exponential, rows 21 and 22 of Summary sheet
<b>2a IV. Weibull for Type 2 OS</b>	base-case: Gompertz, row 23 of Summary sheet
<b><u>2b. Type 2 and 3 SMA</u></b>	
<b>2b I. Weibull for OS</b>	base-case: Gompertz, row 65 Inputs sheet
<b>2b II. Generalized Gamma for OS</b>	base-case: Gompertz, row 65 Inputs sheet
<b>3. Alternate survival assumptions</b>	
<b><u>3a. Type 1 SMA:</u></b>	
<b>3a I. No type 2 mortality for Standing state</b>	base-case: type 2 mortality for standing enabled, row 26 of Summary sheet
<b>3a II. No type 2 mortality for Walking state</b>	base-case: type 2 mortality for walking state enabled, row 27 of Summary sheet
<b>3a III. Including type 2 mortality for the sitting state</b>	base-case: type 2 mortality for sitting not enabled, row 25 of Summary sheet
<b><u>3b. Type 2/3 SMA</u></b>	
<b>3b I. Including Belter 2018 for survival pooling</b>	base-case: exclude Belter 2018, row 63 Inputs sheet

<b>3b II. Assuming that survival is not dependent on motor function</b>	base-case: assuming that survival is dependent on motor function, row 28 Summary sheet
<b>4. Alternative transition probabilities</b>	
<b><u>4a. Type 1 SMA</u></b>	
<b>4a I. MSM for informing transition probabilities in type 1; using the MSM that did not include HINE2 total score as covariate</b>	base-case MSM5, row 240 of inputs sheet
<b>4a II. Using 1-year FIREFISH data in the type 1 SMA model, to inform the transition probabilities</b>	base-case: 2-year FIREFISH data, row 18 Summary sheet
<b><u>4b. Type 2/3 SMA</u></b>	
<b>4b I. Using 1 year SUNFISH data, Excl Asia</b>	base-case: 2-year data, excl Asia, rows 13 and 14 in Summary sheet
<b>4b II. Using 1 year SF data, ITT</b>	base-case: 2-year data, excl Asia, rows 13 and 14 in Summary sheet
<b>4b III. Using 2 year SF data, ITT</b>	base-case: 2-year data, excl Asia, rows 13 and 14 in Summary sheet
<b>5. Alternative long-term follow-up assumptions</b>	
<b><u>5a. Type 1 SMA</u></b>	
<b>5a I. Assume the DMT treatment plateau starts at 42 months</b>	base-case: 66 months, row 38 Summary sheet
<b>5a II. Assume the DMT treatment plateau starts at 90 months</b>	base-case: 66 months, row 38 Summary sheet
<b><u>5b. Type2/3 SMA</u></b>	
<b>5b I. For DMT efficacy post follow-up, assuming that patients can only improve or remain stable</b>	base-case: patients can worsen, row 18 of Summary sheet
<b>5b IV. Assume the DMT treatment plateau starts at 24 months</b>	base-case: 26 months, row 17 Summary sheet
<b>5b V. Assume the DMT treatment plateau starts at 36 months</b>	base-case: 26 months, row 17 Summary sheet
<b>6. Motor-function dependencies</b>	
<b><u>6a. Type 1 SMA</u></b>	
<b>6a I. Using fixed proportions for informing respiratory support</b>	base-case: time and treatment dependent, row 33 of Summary sheet
<b>6a II. Using fixed proportions for informing severe scoliosis</b>	base-case: time and motor-function dependent, row 34 of Summary sheet
<b>6a III. Using fixed proportions for informing feeding support</b>	base-case: time- and treatment dependent, row 35 of Summary sheet
<b>6a IV. Excluding Feeding support</b>	base-case: time- and treatment dependent, row 35 of Summary sheet

<b>6a V. Using fixed proportions for respiratory support, severe scoliosis and feeding support</b>	combining scenarios 6a I, 6a II and 6a III
<b><u>6b. Type 2/3 SMA SMA</u></b>	
<b>6b I. Using fixed proportions for informing respiratory support</b>	base-case: time & motor function dependent (Wadman 2017), row 29 of Summary sheet
<b>6b II. Using fixed proportions for informing severe scoliosis</b>	base-case: time & motor-function dependent (Wijngaarde 2019), row 30 Summary sheet
<b>6b III. Using fixed proportions for informing bulbar disutility</b>	base-case: time & motor function dependent (van der Heul 2019), row 31 Summary sheet
<b>6b IV. Excluding Bulbar disutility</b>	base-case: time & motor function dependent (van der Heul 2019), row 31 Summary sheet
<b>6b V. Using fixed proportions for respiratory support, severe scoliosis and bulbar disutility.</b>	combining scenarios 6b I, 6b II and 6b III
<b>7. Alternative utility value sets</b>	
<b><u>7a. Type 1 SMA</u></b>	
<b>7a I. Use the TA588 Biogen clinical advisors HSUV set</b>	base-case: NICE Evrysdi values, based on TA588 ERG clinical advisors, row 14 Summary sheet
<b>7a II. Use ZIN nusinersen DMD HSUV scenario utility set (p59 ZINs nusinersen assessment).</b>	Note that the DMD scenario had no utility for perm vent, so this is an improvisation. Go to sheet HSUV, cells F15 - F19. Set F15 (Not sitting) to 0.146, set F16 (Perm vent) to 0.146, set F17 (Sitting) to 0.224, set F18 (Standing) to 0.607, set F19 (Walking) to 0.699.
<b><u>7b. Type 2/3 SMA</u></b>	
<b>7b I. Use the TA588 case vignettes HSUV set</b>	base-case: NICE Evrysdi utility set, row 34 Summary sheet
<b>7b II. Use ZIN nusinersen DMD HSUV scenario utility set(p68 ZINs nusinersen assessment).</b>	Note that the DMD scenario had no 'Not sitting' state, so this is an improvisation. Go to HSUV sheet, cells E15 - E19. Set E15 (Not sitting) to 0.146, set E16 and E17 (sitting supported and sitting unsupported) to 0.224, set E18 (standing) to 0.607, set E19 (walking) to 0.699.

<b>8. Alternative additional utility increment (0.2)</b>	
<b>8a. Alternative additional utility increment (0.2) in Type 1 SMA</b>	base-case: 0.1, rows 487 and 489 of Inputs sheet
<b>8b. Alternative additional utility increment (0.2) in Type 2/3 SMA</b>	base-case 0.1, 311 - 313 of Inputs sheet
<b>9. Inclusion of healthcare costs of unrelated illness (indirect medical costs)</b>	
<b>9a. Include indirect medical costs in Type 1 SMA</b>	base-case: do not include indirect medical costs. Row 434 Inputs sheet
<b>9b. Include indirect medical costs in Type 2/3 SMA Type 2/3 SMA</b>	base-case: do not include indirect medical costs. Row 288 Inputs sheet

Conclusie validatie en gevoeligheidsanalyses:

Zorginstituut Nederland kan zich vinden in de uitgevoerde validatie en gevoeligheidsanalyses.

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

### 3 Resultaten farmaco-economische evaluatie

#### 3.1 Ziektebelasting

Met behulp van de proportional shortfall methode is een berekening gemaakt van de ziektebelasting, enerzijds voor de SMA type 1 patiënten en anderzijds voor de SMA type 2/3 patiënten. Omdat de ziektebelasting voor de SMA type 1 patiënten 0,99 bedraagt acht het Zorginstituut een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant bij deze patiënten. Voor patiënten met SMA type 2/3 is de ziektebelasting 0,95 en is ook een referentiewaarde van €80.000 per QALY relevant als er vergeleken wordt met BSC.

#### 3.2 Incrementele en totale effecten

Behandeling met risdiplam resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van best ondersteunende zorg (zie tabellen 17 en 18).

**Table 171. Discounted and undiscounted incremental and total effects for risdiplam and BSC in SMA type 1**

Outcome	Discounted (1.5%)			Undiscounted (0%)		
	Risdiplam	BSC	Δ	Risdiplam	BSC	Δ
Lys	22.10	2.46	19.64	30.44	2.56	27.88
QALYs	11.13	0.37	10.76	15.27	0.39	14.88

**Tabel 18. Discounted and undiscounted incremental and total effects for risdiplam and BSC in SMA type 2 and 3**

Outcome	Discounted (1.5%)			Undiscounted (0%)		
	Risdiplam	BSC	Δ	Risdiplam	BSC	Δ
LYs	33.37	29.93	3.44	50.67	43.98	6.69
QALYs	14.21	2.78	11.43	21.72	3.34	18.38

#### 3.3 Incrementele en totale kosten

De behandeling met risdiplam resulteert bij SMA type 1 patiënten in €3,9 miljoen aan extra kosten ten opzichte van best ondersteunende zorg. Bij SMA type 2/3 patiënten zijn de extra kosten van risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg €4,8 miljoen.

**Tabel 19. Discounted and undiscounted incremental and total costs for risdiplam and BSC in SMA type 1**

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Risdiplam	BSC	Δ	Risdiplam	BSC	Δ
Treatment costs	€ 3,260,528	-	€ 3,260,528	€ 7,243,311	-	€ 7,243,311
Administration costs	€ 2,103	-	€ 2,103	€ 4,403	-	€ 4,403

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Risdiplam	BSC	Δ	Risdiplam	BSC	Δ
Disease and treatment related impact costs	€ 186,415	€ 49,571	€ 136,844	€ 369,964	€ 55,167	€ 314,797
One-time baseline costs	€ 213	€ 213	€ 0	€ 213	€ 213	€ 0
Concomitant medication costs	€ 5,004	€ 1,197	€ 3,807	€ 9,817	€ 1,328	€ 8,489
Inpatient care costs	€ 40,918	€ 111,116	€ -70,198	€ 79,653	€ 123,533	€ -43,880
Outpatient care costs	€ 59,777	€ 12,732	€ 47,045	€ 120,561	€ 14,198	€ 106,363
Medical equipment costs	€ 23,710	€ 4,621	€ 19,089	€ 48,555	€ 5,158	€ 43,397
End of life costs	€ 303	€ 674	€ -371	€ 728	€ 744	€ -16
Productivity loss costs	€ 1,014	€ 6	€ 1,008	€ 4,488	€ 17	€ 4,471
Informal care costs	€ 650,608	€ 153,823	€ 496,785	€ 1,262,557	€ 170,682	€ 1,091,875
Travel costs	€ 3,266	€ 90	€ 3,176	€ 7,035	€ 106	€ 6,929
<b>Total costs</b>	<b>€ 4,233,860</b>	<b>€ 334,042</b>	<b>€ 3,899,817</b>	<b>€ 9,151,286</b>	<b>€ 371,146</b>	<b>€ 8,780,139</b>

**Tabel 20. Discounted and undiscounted incremental and total costs for risdiplam and BSC in SMA type 2 and 3**

Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Risdiplam	BSC	Δ	Risdiplam	BSC	Δ
Treatment costs	€ 4,947,202	-	€ 4,947,202	€ 12,778,298	-	€ 12,808,406
Administration costs	€ 2,838	-	€ 2,838	€ 7,330	-	€ 7,348
Disease and treatment related impact costs	€ 525,984	€ 620,461	€ -94,477	€ 1,346,615	€ 1,558,480	€ -211,865
One-time baseline costs	€ 357	€ 357	€ 0	€ 357	€ 357	€ 0
Concomitant medication costs	€ 4,482	€ 5,572	€ -1,090	€ 11,184	€ 13,937	€ -2,752



Outcome	Discounted (4.0%)			Undiscounted (0%)		
	Risdiplam	BSC	Δ	Risdiplam	BSC	Δ
Inpatient care costs	€ 123,663	€ 132,560	€ -8,897	€ 316,127	€ 326,357	€ -10,231
Outpatient care costs	€ 78,907	€ 93,080	€ -14,173	€ 202,016	€ 233,800	€ -31,783
Medical equipment costs	€ 93,653	€ 111,802	€ -18,150	€ 239,111	€ 280,946	€ -41,834
End of life costs	€ 148	€ 188	€ -40	€ 711	€ 720	€ -8
Productivity loss costs	€ 856	€ 1,165	€ -309	€ 3,140	€ 3,194	€ -54
Informal care costs	€ 1,159,858	€ 1,213,370	€ -53,512	€ 2,909,740	€ 2,932,928	€ -23,188
Travel costs	€ 4,615	€ 1,854	€ 2,760	€ 11,913	€ 3,013	€ 8,900
<b>Total costs</b>	<b>€ 6,942,563</b>	<b>€ 2,180,410</b>	<b>€ 4,762,153</b>	<b>€ 17,826,544</b>	<b>€ 5,353,732</b>	<b>€ 12,472,812</b>

### 3.4 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

De registratiehouder rapporteert de incrementele kosteneffectiviteits-ratio's (ICERs) zoals weergegeven in tabel 21 en 22.

**Tabel 21. Discounted and undiscounted ICERs for risdiplam versus BSC in SMA type 1**

Outcome	Discounted ICER	Undiscounted ICER
Cost per LY gained	€ 198,559	€ 314,994
Cost per QALY gained	€ 362,300	€ 590,143

**Tabel 22. Discounted and undiscounted ICERs for risdiplam versus BSC in SMA type 2 and 3**

Outcome	Discounted ICER	Undiscounted ICER
Cost per LY gained	€ 1,381,226	€ 1,864,012
Cost per QALY gained	€ 416,741	€ 678,497

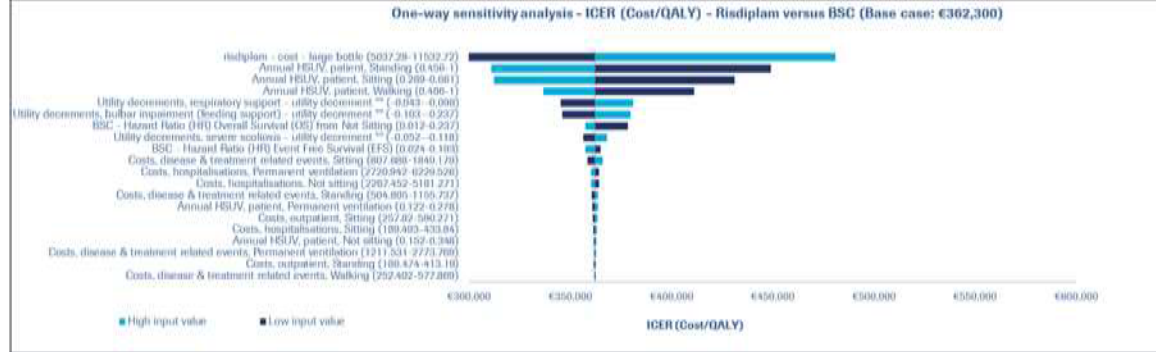
### 3.5 Gevoeligheidsanalyses

#### 3.5.1 Univariate gevoeligheidsanalyses

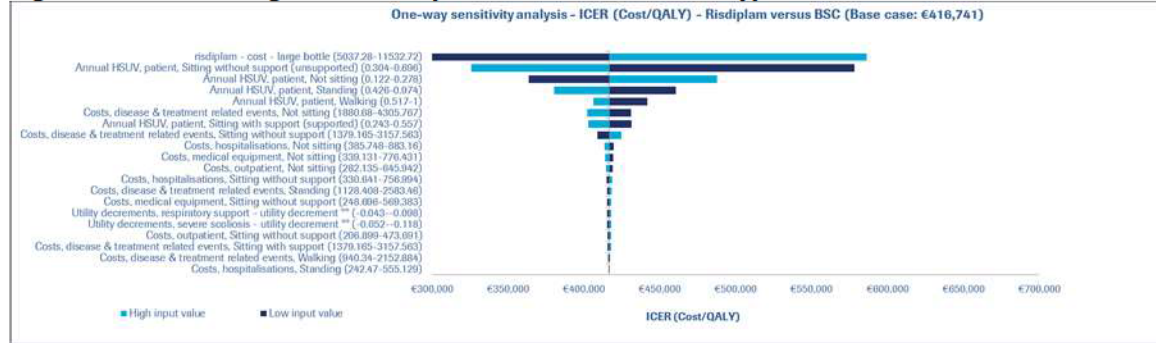
Figuren 8 en 9 geven de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses weer zoals gerapporteerd door de registratiehouder.

In de vergelijking met best ondersteunende zorg is te zien dat het SMA type 1 model het meest gevoelig is voor de kosten van risdiplam en de utiliteit voor 'staan' en 'zitten'. In het SMA type 2/3 model is dat ook de kosten van risdiplam, de utiliteit voor 'zitten zonder ondersteuning' en de utiliteit voor 'niet zitten'.

**Figuur 8. Tornado diagram for risdiplam versus BSC in SMA type 1**



**Figuur 9. Tornado diagram for risdiplam versus BSC in SMA type 2 and 3**



### 3.5.2

#### *Probabilistische gevoeligheidsanalyses (PSA)*

De resultaten van de probabilistische sensitiviteitsanalyse zoals gerapporteerd door de registratiehouder laten zien dat bij SMA type 1 patiënten risdiplam ten opzichte van best ondersteunende zorg duidelijk niet kosteneffectief is voor zowel SMA type 1 als type 2/3 patiënten. Zie hiervoor de figuren 10 en 11. Uit de PSA blijkt dat risdiplam niet kosteneffectief is ten opzichte van BSC bij een voor deze aandoening relevante referentiewaarde van €80.000 per QALY.

Figuur 10 Scatterplot risdiplam versus BSC in SMA type 1

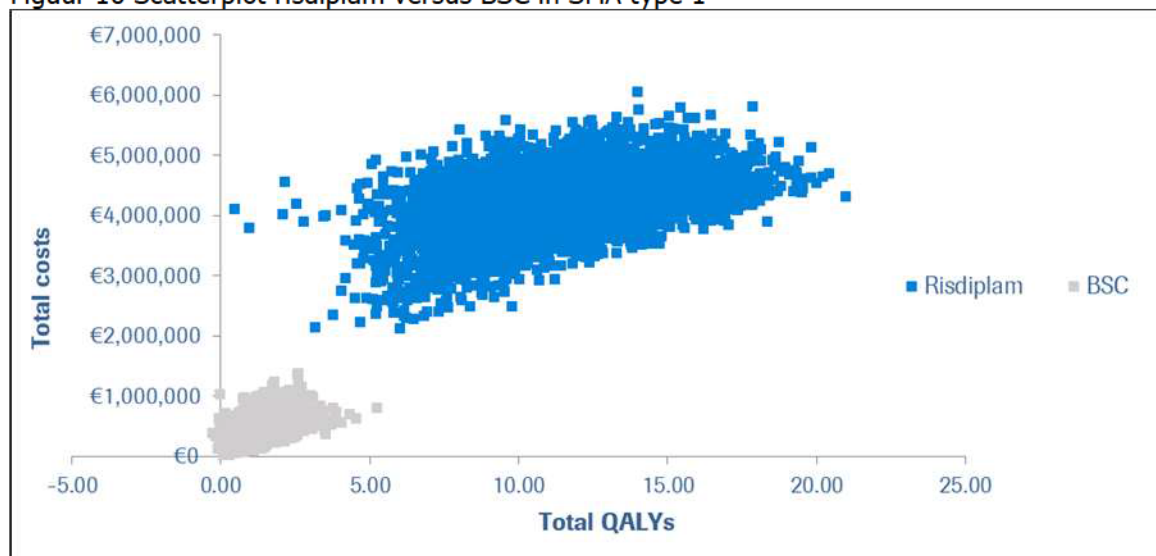
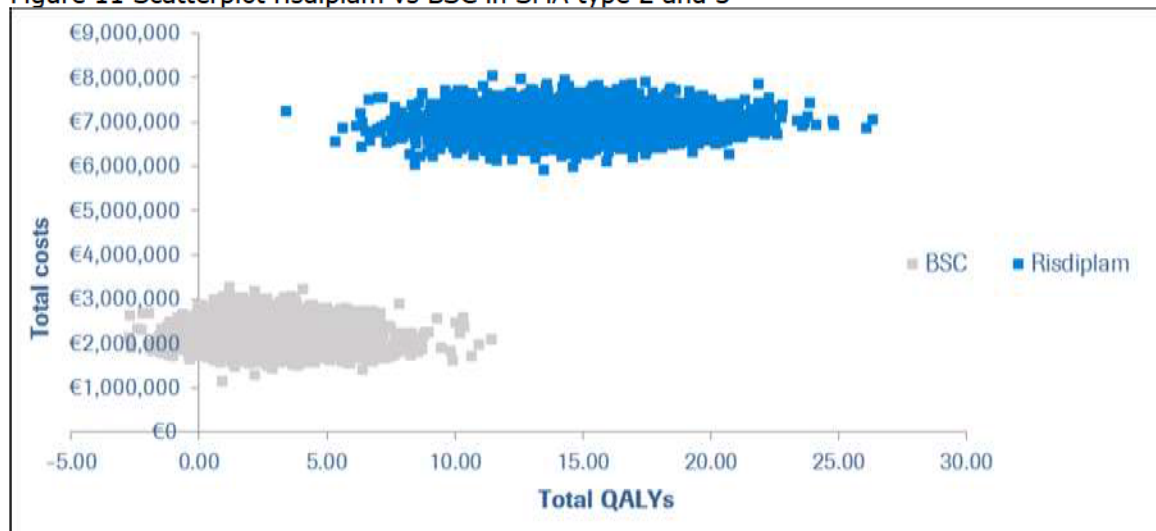


Figure 11 Scatterplot risdiplam vs BSC in SMA type 2 and 3



### 3.5.3 Scenario analyses

#### 3.5.3

##### *Scenarioanalyses*

In Tabel 23 en 24 staan de resultaten van de scenarioanalyses zoals gerapporteerd door de registratiehouder. Hieruit valt op te maken dat voor zowel de SMA type 1 als de SMA type 2/3 vooral de keuze van te gebruiken utiliteiten een enorme invloed op de ICER hebben. Als er bijvoorbeeld utiliteiten worden gebruikt van de ziekte van Duchenne (DMD, zoals gebruikt in de NICE beoordeling van nusinersen) neemt de ICER bij SMA type 1 patiënten met circa 50% toe en bij SMA type 2/3 patiënten met 63%. De registratiehouder verklaart dit verschil o.a. doordat er geen verschil in kwaliteit van leven wordt aangenomen tussen de volgende stadia: geen mijlpalen, milde mijlpalen en matige mijlpalen (=0,146), en dat is volgens klinisch experts niet aannemelijk omdat volgens hen kwaliteit van leven toeneemt als er meer motorische mijlpalen worden behaald. De andere stadia zijn ook veel lager dan zoals in het huidige model wordt aangenomen: Sits without support = 0.224 Stands with assistance, Walks with assistance = 0.607 Stands/Walks unaided = 0.699.

Daarnaast was er in de DMD set geen utiliteit voor permanente beademing, en werd deze gelijk gesteld aan die van 'niet zitten'. Ook is het klinische beloop van DMD heel anders dan van SMA type 1 en 2. In een NHG guideline over DMD (link: [https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg\\_org/uploads/duchenne.pdf](https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/duchenne.pdf)), staat dat de eerste symptomen zich pas voordoen na het tweede of derde levensjaar, dus dat is vergelijkbaar met SMA type 3 patiënten. Ook kan DMD intellectuele beperkingen en cardiomyopathie veroorzaken, complicaties die zich niet voordoen bij SMA. Het is dus de vraag in hoeverre DMD utiliteiten een goede proxy zijn voor SMA. Echter valt hieruit wel te concluderen dat de onzekerheid rondom de kwaliteit van leven van SMA patiënten een grote invloed heeft op de kosteneffectiviteitsschatting.

Kortom, de gebruikte utiliteiten blijken van enorme invloed op het uiteindelijke resultaat. Dit is al goed zichtbaar in de grote verschillen tussen de resulterende gewonnen levensjaren en de daaraan gekoppelde QALYs. Dit was echter ook een grote mate van onzekerheid in de KE-beoordelingen van nusinersen en OA door ZIN.

**Table 23. Results of scenario analyses for risdiplam vs BSC in SMA type 1**

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>TYPE 1 BASE CASE</b>		€198,559.00	NA	€362,300	NA
<b>1. Relative efficacy</b>					
<b>1a Naive ENDEAR comparison in SMA type 1, for both BSC and nusinersen</b>	base-case: MAIC-based ENDEAR data, rows 30 and 31 in 'Summary' sheet	€205,354.71	-8.60%	€352,277	-2.77%
<b>1b I. in type 1 SMA - Equal efficacy for risdiplam and nusinersen</b>	base-case: ITC-based differential efficacy. Set 'Inputs' rows 277 - 280 to value 1, and set Inputs in row 282 - 291 equal to the values in rows 241 - 250	€198,565.02	0.00%	€362,300	0.00%
<b>2. Alternative survival curves</b>					
<b>2a. Type 1 SMA:</b>					
<b>2a I. Gompertz for OS</b>	base-case: exponential, row 21 of Summary sheet	€262,966.18	-12.68%	€369,307	1.93%
<b>2a II. Gompertz for EFS</b>	base-case: exponential, row 22 of Summary sheet	€199,313.01	-0.61%	€372,482	2.81%
<b>2a III. Gompertz for OS &amp; EFS</b>	base-case: both exponential, rows 21 and 22 of Summary sheet	€264,247.23	-11.71%	€333,164	-8.04%
<b>2a IV. Weibull for Type 2 OS</b>	base-case: Gompertz, row 23 of Summary sheet	€197,274.03	0.00%	€360,157	-0.59%
<b>3. Alternate survival assumptions</b>					
<b>3a. Type 1 SMA:</b>					

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>3a I. No type 2 mortality for Standing state</b>	base-case: type 2 mortality for standing enabled, row 26 of Summary sheet	€203,785.44	-11.51%	€375,172	3.55%
<b>3a II. No type 2 mortality for Walking state</b>	base-case: type 2 mortality for walking state enabled, row 27 of Summary sheet	€202,533.08	-6.26%	€374,205	3.29%
<b>3a III. Including type 2 mortality for the sitting state</b>	base-case: type 2 mortality for sitting not enabled, row 25 of Summary sheet	€196,078.69	24.75%	€376,491	3.92%
<b>4. Alternative transition probabilities</b>					
<b>4a. Type 1 SMA</b>					
<b>4a I. MSM for informing transition probabilities in type 1; using the MSM that did not include HINE2 total score as covariate</b>	base-case MSM5, row 240 of inputs sheet	€198,606.52	-0.05%	€363,406	0.31%
<b>4a II. Using 1-year FIREFISH data in the type 1 SMA model, to inform the transition probabilities</b>	base-case: 2-year FIREFISH data, row 18 Summary sheet	€210,373.32	-20.42%	€398,991	10.13%
<b>5. Alternative long-term follow-up assumptions</b>					
<b>5a. Type 1 SMA</b>					
<b>5a I. Assume the DMT treatment plateau starts at 42 months</b>	base-case: 66 months, row 38 Summary sheet	€208,745.93	-6.21%	€418,599	15.54%
<b>5a II. Assume the DMT treatment plateau starts at 90 months</b>	base-case: 66 months, row 38 Summary sheet	€191,884.96	3.62%	€332,140	-8.32%
<b>6. Motor-function dependencies</b>					
<b>6a. Type 1 SMA</b>					

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>6a I. Using fixed proportions for informing respiratory support</b>	base-case: time and treatment dependent, row 33 of Summary sheet	€198,565.02	0.00%	€332,702	-8.17%
<b>6a II. Using fixed proportions for informing severe scoliosis</b>	base-case: time and motor-function dependent, row 34 of Summary sheet	€198,565.02	0.00%	€347,774	-4.01%
<b>6a III. Using fixed proportions for informing feeding support</b>	base-case: time- and treatment dependent, row 35 of Summary sheet	€198,565.02	0.00%	€322,552	-10.97%
<b>6a IV. Excluding Feeding support</b>	base-case: time- and treatment dependent, row 35 of Summary sheet	€198,565.02	0.00%	€323,991	-10.57%
<b>6a V. Using fixed proportions for respiratory support, severe scoliosis and feeding support</b>	combining scenarios 6a I, 6a II and 6a III	€198,565.02	0.00%	€288,924	-20.25%
<b>7. Alternative utility value sets</b>					
<b>7a. Type 1 SMA</b>					
<b>7a I. Use the TA588 Biogen clinical advisors HSUV set</b>	base-case: NICE Evrysdi values, based on TA588 ERG clinical advisors, row 14 Summary sheet	€198,565.02	0.00%	€474,089	30.86%
<b>7a II. Use ZIN nusinersen DMD HSUV scenario utility set (p59 ZINs nusinersen assessment).</b>	Note that the DMD scenario had no utility for perm vent, so this is an improvisation. Go to sheet HSUV, cells F15 - F19. Set F15 (Not sitting) to 0.146, set F16 (Perm vent) to 0.146, set F17 (Sitting) to 0.224, set F18 (Standing) to 0.607, set F19 (Walking) to 0.699.	€198,565.02	0.00%	€551,604	52.25%

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>8. Alternative additional utility increment (0.2)</b>					
<b>8a. Alternative additional utility increment (0.2) in Type 1 SMA</b>	base-case: 0.1, rows 487 and 489 of Inputs sheet	€198,565.02	0.00%	€330,461	-8.79%
<b>9. Inclusion of healthcare costs of unrelated illness (indirect medical costs)</b>					
<b>9a. Include indirect medical costs in Type 1 SMA</b>	base-case: do not include indirect medical costs. Row 434 Inputs sheet	€199,907.33	0.00%	€364,749	0.68%



**Table 24. Results of scenario analyses for risdiplam versus BSC in SMA type 2 and 3**

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>TYPE 2/3 BASE CASE</b>		€1,381,226.00	NA	€416,741	NA
<b>1. Relative efficacy</b>					
<b>1b. Equal efficacy for risdiplam and nusinersen in SMA type 2 and 3</b>					
<b>1b II. in type 2 and 3 SMA - Equal efficacy for risdiplam and nusinersen</b>	base-case: ITC-based differential efficacy. Input sheet, set cells G132. G134, G136 and G138 to value 1	€1,380,334.07	-0.06%	€416,741	0.00%
<b>2. Alternative survival curves</b>					
<b>2b. Type 2 and 3 SMA</b>					
<b>2b I. Weibull for OS</b>	base-case: Gompertz, row 65 Inputs sheet	€1,244,253.05	-9.92%	€409,497	-1.74%
<b>2b II. Generalized gamma for OS</b>	base-case: Gompertz, row 65 Inputs sheet	€1,409,131	2.02%	€422,874	1.47%
<b>3. Alternate survival assumptions</b>					
<b>3b. Type 2/3 SMA</b>					
<b>3b I. Including Belter 2018 for survival pooling</b>	base-case: exclude Belter 2018, row 63 Inputs sheet	€1,915,225.05	38.66%	€396,014	-4.97%
<b>3b II. Assuming that survival is not dependent on motor function</b>	base-case: assuming that survival is dependent on motor function, row 28 Summary sheet	€2,537,759.06	83.73%	€439,239	5.40%

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>4. Alternative transition probabilities</b>					
<b>4b. Type 2/3 SMA</b>					
<b>4b I. Using 1 year SUNFISH data, Excl Asia</b>	base-case: 2-year data, excl Asia, rows 13 and 14 in Summary sheet	€1,443,421.87	4.50%	€427,071	2.48%
<b>4b II. Using 1 year SF data, ITT</b>	base-case: 2-year data, excl Asia, rows 13 and 14 in Summary sheet	€1,586,716.56	14.88%	€458,955	10.13%
<b>4b III. Using 2 year SF data, ITT</b>	base-case: 2-year data, excl Asia, rows 13 and 14 in Summary sheet	€1,473,883.10	6.71%	€461,381	10.71%
<b>5. Alternative long-term follow-up assumptions</b>					
<b>5b. Type2/3 SMA</b>					
<b>5b I. For DMT efficacy post follow-up, assuming that patients can only improve or remain stable</b>	base-case: patients can worsen, row 18 of Summary sheet	€1,351,681.19	-2.14%	€408,891	-1.88%
<b>5b IV. Assume the DMT treatment plateau starts at 24 months</b>	base-case: 26 months, row 17 Summary sheet	€1,380,138.94	-0.08%	€415,922	-0.20%
<b>5b V. Assume the DMT treatment plateau starts at 36 months</b>	base-case: 26 months, row 17 Summary sheet	€1,384,960.74	0.27%	€420,138	0.82%
<b>6. Motor-function dependencies</b>					
<b>6b. Type 2/3 SMA SMA</b>					
<b>6b I. Using fixed proportions for informing respiratory support</b>	base-case: time & motor function dependent (Wadman 2017), row 29 of Summary sheet	€1,380,334.07	-0.06%	€418,038	0.31%
<b>6b II. Using fixed proportions for informing severe scoliosis</b>	base-case: time & motor-function dependent (Wijngaarde 2019), row 30 Summary sheet	€1,380,334.07	-0.06%	€421,918	1.24%

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>6b III. Using fixed proportions for informing bulbar disutility</b>	base-case: time & motor function dependent (van der Heul 2019), row 31 Summary sheet	€1,380,334.07	-0.06%	€317,015	-23.93%
<b>6b IV. Excluding Bulbar disutility</b>	base-case: time & motor function dependent (van der Heul 2019), row 31 Summary sheet	€1,380,334.07	-0.06%	€402,296	-3.47%
<b>6b V. Using fixed proportions for respiratory support, severe scoliosis and bulbar disutility.</b>	combining scenarios 6b I, 6b II and 6b III	€1,380,334.07	-0.06%	€320,766	-23.03%
<b>7. Alternative utility value sets</b>					
<b>7b. Type 2/3 SMA</b>					
<b>7b I. Use the TA588 case vignettes HSUV set</b>	base-case: NICE Evrysdi utility set, row 34 Summary sheet	€1,380,334.07	-0.06%	€488,666	17.26%
<b>7b II. Use ZIN nusinersen DMD HSUV scenario utility set(p68 ZINs nusinersen assessment).</b>	Note that the DMD scenario had no 'Not sitting' state, so this is an improvisation. Go to HSUV sheet, cells E15 - E19. Set E15 (Not sitting) to 0.146, set E16 and E17 (sitting supported and sitting unsupported) to 0.224, set E18 (standing) to 0.607, set E19 (walking) to 0.699.	€1,380,334.07	-0.06%	€682,139	63.68%
<b>8. Alternative additional utility increment (0.2)</b>					
<b>8b. Alternative additional utility increment (0.2) in Type 2/3 SMA</b>	base-case 0.1, 311 - 313 of Inputs sheet	€1,380,334.07	-0.06%	€336,690	-19.21%
<b>9. Inclusion of healthcare costs of unrelated illness (indirect medical costs)</b>					

Scenario	Base-case & explanation	Discounted ICER (€/LY)	% deviation from base case	Discounted ICER (€/QALY)	% deviation from base case
<b>9b. Include indirect medical costs in Type 2/3 SMA Type 2/3 SMA</b>	base-case: do not include indirect medical costs. Row 288 Inputs sheet	€1,381,740.41	0.04%	€417,165	0.10%

### 3.6 De vergelijking van risdiplam met nusinersen

SMA is een zeldzame, heterogene en ernstige aandoening. Inmiddels zijn nusinersen en OA geregistreerd voor de behandeling van SMA en worden, al dan niet voorwaardelijk, vergoed vanuit de basisverzekering. Omdat bij start van de klinische studies van risdiplam nusinersen en OA nog niet geregistreerd waren, is risdiplam niet onderzocht in direct vergelijkende studies. In plaats daarvan zijn indirecte vergelijkingen uitgevoerd met nusinersen en OA. In het FT rapport wordt daarover het volgende geconcludeerd: "Vanwege verschillen in onder andere in- en exclusiecriteria zijn de indirecte vergelijkingen niet goed uit te voeren. Omdat alle drie de middelen toegevoegd aan best ondersteunende zorg klinisch relevant effectiever lijken dan best ondersteunende zorg bij de behandeling van SMA type 1, 2 en/of 3, concludeert het Zorginstituut dat het aan de behandelaar is om te beslissen welke behandeling per patiënt het meest geschikt is." De registratiehouder heeft in het ingediende dossier ook de kosteneffectiviteit proberen te schatten van risdiplam versus nusinersen. Ze doen dit dus op basis van een door henzelf uitgevoerde MAIC en die als effectiviteitsinput te gebruiken in de hiervoor beschreven twee modellen. De registratiehouder concludeert dat risdiplam voor zowel SMA type 1 als SMA type 2/3 patiënten een dominante behandeling is in vergelijking met nusinersen. Dus ze veronderstellen dat risdiplam effectiever is (4,89 QALYs verschil bij SMA type 1 en 0,43 QALYs verschil bij SMA type 2/3) en minder kosten genereert (€145.000 minder kosten bij SMA type 1 en €535.000 minder kosten bij SMA type 2/3). Er spelen hier echter een aantal knelpunten waardoor Zorginstituut Nederland van mening is dat deze vergelijking op dit moment ook voor FE nog niet goed te maken is. Evenals de vergelijking met OA die door de registratiehouder niet wordt uitgevoerd omdat dit (nog) niet goed mogelijk is.

Allereerst is de relatieve effectiviteit tussen risdiplam en nusinersen op dit moment nog niet te bepalen. Dit wordt uitvoerig beschreven in het FT rapport van ZIN. De groepen patiënten die in de MAIC worden vergeleken verschillen teveel van elkaar om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over de relatieve effectiviteit. Een therapeutische meerwaarde van risdiplam ten opzichte van nusinersen ligt niet in de lijn der verwachting omdat beide middelen een vergelijkbaar werkingsmechanisme hebben. Uit de analyses van de registratiehouder lijkt door de vele onzekerheden dat de effectiviteit van nusinersen slechter is dan risdiplam en dat lijkt Zorginstituut Nederland niet aannemelijk.

Ook is het rekenen met de nusinersen AIP niet hoe de huidige situatie er uitziet. In haar nusinersen beoordeling van 2018 heeft Zorginstituut Nederland de Minister geadviseerd om de prijs van nusinersen met minstens 85% te laten dalen om van nusinersen een kosteneffectieve behandeling te maken. Deze confidentiële prijsonderhandeling is (uiteraard) niet in deze KEA verwerkt. Als er namelijk met een 85% lagere prijs van nusinersen wordt gerekend dan is risdiplam logischerwijs geen dominante behandeling meer maar resulteren hoge ICERs.

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

## 4 Discussie en Conclusies

### Discussie

Het Zorginstituut concludeert dat de farmaco-economische analyse van voldoende methodologische kwaliteit is, en dat de uitkomsten van de analyse voldoende zijn voor besluitvorming.

Voor de verschillende aspecten van de kosteneffectiviteitsanalyse (modelstructuur en analysetechniek, inputgegevens, validatie en gevoeligheidsanalyses, en resultaten) heeft Zorginstituut Nederland beoordeeld welke bronnen van onzekerheid aanwezig zijn. Hierbij is gelet op transparantie, methodologie, onnauwkeurigheid, bias, en het gebrek aan bewijs. De volgende discussiepunten blijven nog staan

#### Patiënten:

- De hier beschreven kosteneffectiviteitsanalyse heeft betrekking op symptomatische SMA type 1 en 2/3 patiënten vanaf 2 maanden. Presymptomatische patiënten en patiënten jonger dan 2 maanden zijn hierin dus niet meegenomen want hierover is nog geen data beschikbaar.
- In de KEA wordt er geen onderscheid gemaakt tussen patiënten jonger en ouder dan 25 jaar.

#### SMA type 1 model:

- De registratiehouder geeft aan dat de exponentiele curves op basis van klinische plausibiliteit als beste fit gekozen zijn in de base-case analyse. Zowel de gekozen EFS als de OS curve (exponentiele) lijken een overschatting van de geobserveerde data. Dit geldt zowel voor de risdiplam als BSC arm. Zorginstituut Nederland vraagt zich af waarom er niet gedurende de observatie bij de KM data is gebleven om pas na observatie over te gaan op de extrapolatie. Zorginstituut Nederland ziet nu namelijk een overschatting bij zowel risdiplam als BSC waarvan klinische experts moesten beoordelen of die redelijk is en in de lijn der verwachting. De registratiehouder heeft de vraag voorgelegd aan de klinisch expert betreffende de BSC arm en daarvan wordt aangegeven dat de OS inderdaad overschat lijkt. De vraag is echter niet gesteld over de risdiplam arm dus het is nog steeds onduidelijk en onzeker of de OS van risdiplam patiënten realistisch is (50 jaar na start behandeling is nog steeds 20% van de patiënten in leven).
- Zorginstituut Nederland vroeg zich af waarom er een HR voor OS is toegepast voor 'niet-zitten' en 'permanente beademing' toestanden in de risdiplam arm. Waarom zou een kind dat niet kan zitten met risdiplam een betere overleving hebben dan een kind dat niet kan zitten met BSC? Het gaat inderdaad om de motorische ontwikkeling, hoe meer motorische ontwikkeling hoe beter de overlevingskansen. Het model zit ook zo in elkaar met de 'survival by motor milestone' functies die in het model zijn ingebouwd en zijn gebruikt in de base case analyse. De reden dat voor deze HR toepassing is gekozen, is omdat er geen BSC arm is, die moet worden gecreëerd aan de hand van de risdiplam data. Het lijkt er dus nog steeds op dat een kind dat volledig aan de beademing ligt een overlevingsvoordeel heeft door risdiplam, terwijl het kwaad dan al is geschied. Dit vindt Zorginstituut Nederland geen realistische aanname in het model.

Verschillende aannames in het model met betrekking tot BSC zijn gebaseerd op historische data uit de door de registratiehouder uitgevoerde ANCHOVY studie.

Inclusie van de eerste patiënten in deze studie is echter al erg lang geleden, vanaf 1 januari 2008. Te verwachten en ook aangegeven door klinische experts is dat de BSC voor SMA type 1 patiënten in de loop der jaren is veranderd, geïntensiveerd en verbeterd. De door de registratiehouder geconsulteerde klinisch expert geeft aan dat vanaf 2008 de zorg geïntensiveerd is, dus de ANCHOVY zou daarmee voldoen. Zorginstituut Nederland vindt echter dat daarnaast ook historische data van Neuronext en het SMA expertisecentrum gebruikt hadden kunnen worden ter ondersteuning van de gebruikte modelinput voor de BSC arm.

#### Discussiepunten utiliteiten:

- De utiliteiten in de staan en lopen toestanden zijn hoog (tussen 0.70-0.85) en gaan richting de scores van de algemene bevolking. Zorginstituut Nederland vraagt zich af of dat realistisch is. Nederlandse klinische experts hebben aangegeven dat deze (hoge) utiliteiten klinisch plausibel zijn. Voor de base case analyse worden deze utiliteiten dus nog steeds gebruikt en daar kan Zorginstituut Nederland zich in vinden. Wel wil zij benadrukken (net zoals tijdens de nusinersen en OA beoordeling) dat er veel onduidelijkheid en dus onzekerheid bestaat over de kwaliteit van leven van SMA patiënten. Dit uit zich ook in de scenario's waarbij andere (lagere) utiliteiten (bijvoorbeeld gebaseerd op de Ziekte van Duchenne als proxy) gebruikt worden. De ICER neemt dan enorm toe. Kortom, de gebruikte utiliteiten blijken van enorme invloed op het uiteindelijke resultaat. Dit is al goed zichtbaar in de grote verschillen tussen de resulterende gewonnen levensjaren en de daaraan gekoppelde QALYs.

#### Nusinersen en OA:

- Idealiter zou er voor een deel van de patiënten ook vergeleken moeten worden met nusinersen of OA. Op basis van de data die er nu beschikbaar zijn kan er echter nog geen betrouwbare uitspraak worden gedaan over de relatieve effectiviteit noch over de kosteneffectiviteit van risdiplam versus nusinersen en OA.
- Ook in de UK is er door NICE (waar de gebruikte modellen ook op gebaseerd zijn) alleen maar vergeleken met BSC omdat nusinersen alleen beschikbaar is via een managed access agreement. Een soortgelijke situatie geldt in Nederland voor kinderen ouder dan 9,5 jaar, zij ontvangen nusinersen alleen via voorwaardelijke toelating. De gemiddelde startleeftijd van de patiënten in het SMA type 2/3 model is 10 jaar dus voor deze patiënten is nusinersen ook nog geen standaardbehandeling en dat pleit dus ook voor vergelijking met BSC.
- Verder is er in deze KEA ook geen rekening gehouden met de kosteneffectiviteit van risdiplam als er al eerder met nusinersen of OA behandeld is. Hierover ontbreken gegevens.

#### **Eindconclusie**

Voor de populatie met SMA type 1 rapporteert de registratiehouder een ICER van €362.300 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is risdiplam niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. De prijs van risdiplam zou met circa 94% moeten dalen om kosteneffectief te worden. Voor de populatie met SMA type 2/3 rapporteert de registratiehouder een ICER van €416.471 per QALY. Bij een referentiewaarde van €80.000 per QALY is risdiplam niet kosteneffectief ten opzichte van best ondersteunende zorg. De prijs van risdiplam zou met circa 78% moeten dalen om kosteneffectief te worden. Dus overall, voor de behandeling van zowel SMA type 1 als SMA type 2/3 patiënten zou de prijs van risdiplam met circa 85% moeten dalen om kosteneffectief te worden ten



opzichte van best ondersteunende zorg. Dit advies is in 2018 ook gegeven voor nusinersen, die prijs moest ook met minstens 85% dalen om kosteneffectief te worden.

Er bestaat daarbij onzekerheid over de lange termijn effecten van risdiplam, over de kwaliteit van leven en zorgkosten van SMA patiënten en over de toekomstige behandelingsdynamiek bij deze patiënten nu er steeds meer behandelingen beschikbaar komen.

DEFINITIEF | Farmaco-economisch rapport voor risdiplam (Evrysdi®) voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten van 2 maanden en ouder met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3, of met één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen | 16 mei 2022

## Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken risdiplam (Evrysdi®) 2021.
2. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie (SMA). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMAnnb.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMAnnb.pdf).
3. EMA. Briefing Document to the Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy (SMA) SMA Europe, TREAT-NMD and European Medicines Agency meeting. 2016: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/briefing-document-clinical-trial-readiness-spinal-muscular-atrophy-sma-sma-europe-treat-nmd-european\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/briefing-document-clinical-trial-readiness-spinal-muscular-atrophy-sma-sma-europe-treat-nmd-european_en.pdf).
4. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie 1 (SMA1). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA1.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA1.pdf).
5. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie 2 (SMA2). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA2.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA2.pdf).
6. Spierziekten Nederland. Folder Spinale musculaire atrofie 3 (SMA3). Jaar van publicatie is onbekend: pagina's. Geraadpleegd op 31 maart 2022 via [https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user\\_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA3.pdf](https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Pati%C3%ABntenvoorlichting/Folders/Folder-A4-SMA3.pdf).
7. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 124.
8. Federatie Medisch Specialisten (FMS) NVvRV, Spierziekten Nederland (SN),. Spinale musculaire atrofie (SMA) type 1 2018.
9. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med* 2021; 385: 427-35.
10. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21: 42-52.
11. Wijngaarde CA, Brink RC, de Kort FAS, Stam M, Otto LAM, Asselman FL, et al. Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2019;93(2):e149-e58.
12. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):365-7.\*
13. Zanolini E, Cances C, Vlodayets D, Comi G, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. SMA CLINICAL DATA: EP.249 ANCHOVY: A retrospective cohort study of the natural history of type 1 spinal muscular atrophy (SMA) using medical record data. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31:S125.
14. van der Heul AMB, Cuppen I, Wadman RI, Asselman F, Schoenmakers M, van de Woude DR, et al. Feeding and Swallowing Problems in Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1: an Observational Study. *J Neuromuscul Dis*.

- 2020;7(3):323-30.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy - Final appraisal document [TA755]. 16 December 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/risdiplam-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82611377117125>
  16. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis* 2020; 7: 97-100.
  17. National Institute for Health and Care Excellence. Managed Access Agreement Risdiplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults [ID1631], November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/managed-access-agreement-pdf-10897406893>
  18. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res* 2022; 11: 347-70.
  19. EMA. EPAR risdiplam (Evrysdi®) 2021.
  20. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32.
  21. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, van Eijk RPA, Cuppen I, Veldhoen ES, et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2020;94(15):e1634-e44.
  22. Thokala P, Stevenson M, Kumar VM, Ren S, Ellis AG, Chapman RH. Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-onset spinal muscular atrophy in US. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020;18:41.
  23. Klug C, Schreiber-Katz O, Thiele S, Schorling E, Zowe J, Reilich P, et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):58.
  24. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies nusinersen (Spinraza®). 5 Februari 2018.
  25. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®). 6 May 2021.
  26. Landfeldt E, Pechmann A, McMillan HJ, Lochmuller H, Sejersen T. Costs of Illness of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):501-20.