



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55

2023041087

Datum 20 december 2023  
Betreft GVS-beoordeling risdiplam (Evrysdi®)

**Onze referentie**  
2023041087

Geachte heer Kuipers,

In juli 2022 adviseerde Zorginstituut Nederland u over het geneesmiddel risdiplam (Evrysdi®). Het advies was om risdiplam (Evrysdi®) onder voorwaarden (Bijlage 2) te vergoeden uit het basispakket voor een verzekerde

1. Van 2 maanden tot en met 25 jaar oud (bij start van de behandeling) en met een klinische diagnose van 5q SMA type 1, type 2 of type 3, of
2. met een presymptomatische diagnose van 5q SMA en één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

Onlangs is de indicatie van risdiplam (Evrysdi®) uitgebreid. Dit is voor het Zorginstituut de aanleiding om een aanvullend advies over risdiplam (Evrysdi®) aan u uit te brengen.

### **Uitgangspunten van de beoordeling**

In juli 2022 adviseerde het Zorginstituut u dat 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 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.

Recent is de indicatie van risdiplam uitgebreid en is dit geneesmiddel ook geregistreerd voor kinderen vanaf 0 jaar tot 2 maanden oud. De registratiehouder vraagt om opname van dit middel voor kinderen van 0 jaar tot 2 maanden oud op bijlage 1B van de Regeling Zorgverzekering.

#### *Geregistreerde indicatie*

Voor de behandeling van 5q spinale spieratrofie (SMA) bij patiënten 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.

### **5q spinale spierdystrofie (SMA)**

SMA is een zeldzame erfelijke spierziekte. Bij alle patiënten met 5q SMA ontbreekt een functioneel SMN1-gen. 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 voorhoorncellen van het ruggenmerg. Geen of gebrekkige signalen worden doorgegeven aan de spieren, met als gevolg verlamming en dunner worden van spieren (atrofie). SMN-eiwit wordt gecodeerd door twee genen: SMN1 en SMN2. 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. SMA-patiënten hebben tenminste 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.

Het tempo waarin verlamming en dunner worden van spieren (atrofie) optreedt, verschilt per type SMA (SMA type 0 t/m SMA type 4). Om welk type SMA het gaat is vast te stellen aan de hand van de beginleeftijd, de bereikte motorische mijlpalen en het aantal kopieën van het SMN2-gen.

### **Risdiplam (Evrysdi®)**

Risdiplam corrigeert de splitsing van SMN2, wat leidt tot een verhoogde aanmaak van functioneel en stabiel SMN-eiwit. Risdiplam is beschikbaar als poeder voor drank. Elke fles bevat 60 mg risdiplam in 2 g poeder voor drank. Elke milliliter van de klaargemaakte oplossing bevat 0,75 mg risdiplam.

Risdiplam wordt eenmaal per dag na een maaltijd oraal ingenomen, telkens op hetzelfde tijdstip. De dosis wordt bepaald aan de hand van leeftijd en lichaamsgewicht (zie **bijlage 1**).

### **Alternatieven**

Momenteel zijn voor kinderen van 0 tot 2 maanden oud nusinersen (Spinraza®; intrathecale injectie) en onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®; gentherapie) geregistreerd. Deze twee behandelingen worden in het ziekenhuis toegepast. Risdiplam is een orale toepassing voor thuisgebruik en heeft het voordeel dat het direct na diagnose kan worden gestart. Toediening van onasemnogene abeparvovec moet worden uitgesteld bij patiënten met verhoogde anti-AAV9 antilichaam titers of infecties. Daarnaast gaat de behandeling met onasemnogene abeparvovec gepaard met veiligheidsrisico's vanwege de samengaande contricosteroidbehandeling. Nusinersen gaat vanwege de intrathecale toedieningsroute gepaard met veiligheidsrisico's. Vooral voor patiëntjes jonger dan 2 maanden oud waarbij een ernstig fenotype verwacht wordt en direct behandelen schade kan voorkomen, vervult risdiplam volgens het Europees Medicijnagentschap (EMA) een onvervulde behandelbehoefte.

### **Inhoudelijke beoordeling**

De registratiehouder claimt dat risdiplam voor kinderen vanaf 0 tot 2 maanden oud, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. In zijn eerste beoordeling concludeerde het Zorginstituut al dat risdiplam voor presymptomatische patiënten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Ondanks dat bewijs voor effectiviteit van risdiplam bij presymptomatische patiënten ten tijde van de registratie ontbrak, werd het middel voor deze groep patiënten wel geregistreerd. Uit de registratiestudie bij symptomatische patiënten met SMA type 2 en type 3, die maximaal 25 jaar oud waren bleek namelijk dat risdiplam de grootste effecten laat zien bij de jongste

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
20 december 2023

**Onze referentie**  
2023041087

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. Ook de Nederlandse SMA beroepsgroep onderschreef dat behandelingen die starten voordat symptomen zich openbaren het meest effectief zijn. Presymptomatisch behandelen is bovendien relevant, aangezien SMA sinds 1 juni 2022 is opgenomen in de hielprikscreening. Op basis van deze aanvullende argumenten concludeerde het Zorginstituut dat risdiplam voor presymptomatische patiënten voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
20 december 2023

**Onze referentie**  
2023041087

Inmiddels zijn tussentijdse resultaten van het lopende klinische fase 2 onderzoek RAINBOWFISH gepubliceerd. Dit leidde onlangs tot uitbreiding van de marktregistratie van risdiplam (patiënten 0-2 maanden oud). De resultaten uit deze studie zijn met name van belang voor de dosisbepaling voor patiënten jonger dan 2 maanden oud. Daarnaast geeft deze studie informatie over de gunstige en ongunstige effecten van risdiplam bij baby's van 0 tot 2 maanden oud (bij start van de behandeling) met presymptomatische SMA. In dit briefrapport beoordelen we deze gegevens om na te gaan of de eerdere aanname van het Zorginstituut, dat risdiplam ook bij presymptomatische patiënten effectief is, juist is. Daarnaast gaan we na of de Bijlage 2 voorwaarden kunnen worden verruimd en behandeling van patiënten met een klinische diagnose van 5q SMA type 1, type 2 of type 3 jonger dan 2 maanden oud veilig toe te passen is en ook voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### *RAINBOWFISH-studie*

De RAINBOWFISH-studie is een lopend open-label, multicentrisch klinisch onderzoek met één behandelarm om de werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van risdiplam te onderzoeken bij zuigelingen vanaf de geboorte tot 6 weken oud (bij de eerste dosis) die genetisch gediagnosticeerd zijn met SMA maar nog geen symptomen vertonen. De studie bestaat uit een screeningsperiode, een behandelfase, een open-label extensie fase van ten minste 36 maanden (maand 24 tot maand 60) en een follow-up periode, voor een totale behandelduur van ten minste 5 jaar voor ieder geïnccludeerd kind. Kinderen werden behandeld met een orale dosis van 0,2 mg/kg risdiplam.

Op het moment van de tussentijdse analyse waren in totaal 18 patiënten met presymptomatische SMA geïnccludeerd in RAINBOWFISH. De voorlopige werkzaamheidsgegevens bij patiënten met presymptomatische SMA werden onderzocht bij 7 patiënten die ten minste 12 maanden met risdiplam waren behandeld: vier patiënten hadden 2 kopieën van het SMN2-gen, 2 patiënten hadden 3 kopieën van het SMN2-gen en 1 patiënt had 4 of meer kopieën van het SMN2-gen. Van deze 7 patiënten was de mediane leeftijd bij de eerste dosis 35 dagen (spreiding: 16 tot 40 dagen), 71% was vrouw, 100% had een witte huidskleur.

Het primaire eindpunt (zitten zonder ondersteuning voor 5 seconden, gemeten met de *Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition* (BSID III) Gross Motor Scale) werd niet geëvalueerd. Interimresultaten voor de secundaire effectiviteitseindpunten, waaronder de *Hammersmith Infant*

*Neurological Examination, Module 2* (HINE-2) werden wel bepaald. Het voornaamste doel van deze tussentijdse evaluatie is echter om farmacokinetiek te evalueren en de risdiplamdosering voor patiënten <2 maanden oud te bepalen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

#### *Uitkomsten RAINBOWFISH-studie*

De 6 patiënten met 2 of 3 kopieën van SMN2 bereikten de volgende motorische mijlpalen, zoals gemeten door het HINE-2 na 12 maanden: 6 patiënten konden zitten (5 patiënten konden draaien [*pivot/rotate*] en 1 patiënt kon stabiel zitten), 4 patiënten konden staan (3 patiënten konden zelfstandig staan en 1 patiënt kon staan met ondersteuning) en 3 patiënten konden zelfstandig lopen. Alle patiënten waren na 12 maanden nog in leven zonder permanente beademing en konden orale voeding krijgen.

**Datum**  
20 december 2023

**Onze referentie**  
2023041087

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten traden niet op en geen enkele patiënt staakte de behandeling.

#### *Bespreking*

Er werden vier kinderen met 2 SMN2 kopieën gedurende 12 maanden behandeld met risdiplam. De kans dat een kind met 2 SMN2 kopieën SMA type 1 ontwikkelt is 79%. Motorische mijlpalen als omrollen, het hoofd in balans houden en optillen of zelfstandig zitten bereiken kinderen met SMA type 1 normaalgesproken niet. In de RAINBOWFISH-studie konden al deze vier kinderen zitten (3 patiënten konden draaien [*pivot/rotate*] en 1 patiënt kon stabiel zitten). Twee van de vier kinderen konden staan (1 patiënt met steun en 1 patiënt zonder steun) en één van de vier patiënten kon uiteindelijk zelfstandig lopen.

Ook werden twee kinderen met 3 SMN2 kopieën gedurende 12 maanden behandeld met risdiplam. De kans dat een kind met 3 SMN2 kopieën SMA type 1 of SMA type 2 ontwikkelt is respectievelijk 15% en 54%. Patiënten met SMA type 2 leren nog wel zitten, maar niet zelfstandig staan of lopen. In de RAINBOWFISH-studie konden beide kinderen uiteindelijk zelfstandig lopen.

Hieruit maken we op dat patiënten in de RAINBOWFISH-studie mijlpalen bereiken die meestal niet behaald worden bij kinderen met 2 of 3 SMN2 kopieën. In juli 2022 concludeerde het Zorginstituut, op basis van het werkingsmechanisme, dat risdiplam voor presymptomatische patiënten met 2, 3 of 4 kopieën van SMN2 voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. De Nederlandse SMA beroepsgroep onderschrijft dat behandelingen die starten voordat symptomen zich openbaren het meest effectief zijn. De tussentijdse resultaten van de RAINBOWFISH-studie bevestigen voornamelijk deze aanname. Voor patiënten met 3 (en 4) SMN2 kopieën is echter een follow-up duur langer dan 12 maanden nodig om met meer zekerheid te kunnen bepalen of de presymptomatische patiënten baat hebben bij risdiplam en beter presteren dan historische controles.

Neonaten zijn de meest kwetsbare subgroep van de pediatrie populatie. Beperkte veiligheidsdata zijn beschikbaar in deze subpopulatie met presymptomatische SMA. Bij een dosis 0,20 mg/kg risdiplam was de mediane *area under the curve* (AUC) hoger dan verwacht. Daarom is voor registratie een lagere dosering voorgesteld: 0,15 mg/kg risdiplam voor kinderen <2 maanden oud. Daarnaast werden nauwelijks patiënten jonger dan 20 dagen oud behandeld met risdiplam. De voorgestelde dosis van 0,15 mg/kg risdiplam bij neonaten jonger dan 20 dagen oud, is daardoor niet onderzocht. De beperkte *post*

*marketing* blootstelling in landen waar de 0,15 mg/kg dosis was goedgekeurd voor kinderen van 0-20 dagen oud, heeft tot nu toe geen veiligheidssignalen opgeleverd die afwijken van wat eerder is aangetoond in de populatie van 2 maanden en ouder. Desondanks blijft de veiligheidsinformatie (waaronder lange termijn veiligheid) bij patiënten <1 maand oud zeer beperkt. Belangrijke potentiële risico's zijn retinale toxiciteit en effecten op epitheelweefsel. De registratiehouder heeft toegezegd *real world data* te verzamelen van patiënten met SMA <2 maanden oud die een behandeling starten met risdiplam in de Verenigde Staten. In de RAINBOWFISH-studie traden ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten niet op en geen enkele patiënt staakte de behandeling vanwege ongunstige effecten. Al met al concludeert het Zorginstituut, op basis van tussentijdse veiligheidsgegevens van een beperkt aantal patiënten in de RAINBOWFISH-studie, dat het veiligheidsprofiel van risdiplam bij presymptomatische patiënten overeen lijkt te komen met het veiligheidsprofiel van symptomatische patiënten die SMA op zuigelingenleeftijd en op latere leeftijd kregen.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
20 december 2023

**Onze referentie**  
2023041087

Op basis van bovenstaande kan geconcludeerd worden dat risdiplam bij patiënten tussen de 0 en 2 maanden oud bij de beoordeelde indicatie voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### **FK-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 tot en met 25 jaar oud (bij start van de behandeling) met een klinische diagnose van SMA type 1, type 2 of type 3 en voor presymptomatische patiënten met 1 tot en met 4 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 voor SMA dat bestaat uit nusinersen (herhaalde intrathecale injecties) en onasemnogene abeparvovec (een eenmalige intraveneus toegediende gentherapie).

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

#### **Budgetimpactanalyse (BIA)**

Dit briefrapport betreft de uitbreiding van de indicatie voor toepassing van risdiplam bij patiënten <2 maanden met symptomatische SMA. Er was al een positief advies uitgebracht voor presymptomatische patiënten <2 maanden. In de eerder door het Zorginstituut opgestelde BIA is het aantal incidenten en prevalentie patiënten geschat, waar ook patiënten <2 maanden in werden meegenomen. Er is toen geen onderscheid gemaakt in patiënten ouder en jonger dan 2 maanden. Er zullen dus naar verwachting naar aanleiding van de uitbreiding van de indicatie niet meer patiënten worden behandeld dan eerder geschat door het Zorginstituut omdat daarin ook al de patiënten jonger dan 2 maanden geïnccludeerd waren.

**Advies van Zorginstituut Nederland**

De Bijlage 2 voorwaarde van risdiplam (Evrysdi®) kan worden uitgebreid.


160. Risdiplam

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde tot en met 25 jaar oud (bij start van de behandeling):

1. met een klinische diagnose van 5q SMA type 1, type 2 of type 3, of
2. met een presymptomatische diagnose van 5q SMA en één tot en met vier kopieën van het SMN2-gen.

Hoogachtend,

  
Sjaak Wijma  
Voorzitter Raad van Bestuur

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
20 december 2023

**Onze referentie**  
2023041087

**Bijlage 1: Dosering op basis van leeftijd\* en lichaamsgewicht**

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

<b>Leeftijd* en lichaamsgewicht</b>	<b>Aanbevolen dagelijkse dosis</b>
<2 maanden oud	0,15 mg/kg
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

**Datum**  
20 december 2023

**Onze referentie**  
2023041087

\* Gebaseerd op gecorrigeerde leeftijd voor prematuren