



## WAR CG notulen risdiplom (Evrysdi®) VT risdiplom (Evrysdi®) VT, 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 die starten of gestart zijn met actieve behandeling vanaf 26 jaar, eerste bespreking 23 juni 2025

FT: Het betreft een onderzoeksvorstel voor voorwaardelijke toelating (VT). Als de WAR concludeert dat met het onderzoeksvorstel de pakketvraag te beantwoorden is, dan kan het geneesmiddel verder in de procedure voor VT. De FT-beoordelaar stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger.

WAR: De WAR is het ermee eens dat een vergelijking met nusinersen het hoogst haalbare bewijs oplevert. Gevraagd wordt of er internationale data te verwachten zijn. De beoordelaar reageert dat de vraag of risdiplom effectief is bij patiënten >25 jaar bij start van de behandeling een vraag is die alleen voor Nederland relevant is. Het is dus geen zekerheid dat met enkel de systematische review, die op het eind van het VT-traject wordt aangeleverd door de registratiehouder, de pakketvraag te beantwoorden is.

De WAR is het ermee eens dat wanneer het Zorginstituut concludeert dat als nusinersen geen meerwaarde heeft ten opzichte van best ondersteunende zorg het onwaarschijnlijk is dat de pakketvraag nog te beantwoorden is. Gevraagd wordt of het een optie is om te wachten op het pakketadvies van nusinersen. De beoordelaar reageert dat het nog 1,5 jaar kan duren voordat het pakketadvies van nusinersen is afgerond.

De WAR is het niet eens met het voorstel van de registratiehouder om een follow-upduur van 2 jaar aan te houden voor risdiplom en stelt voor om net als bij nusinersen uit te gaan van een follow-upduur van 4 jaar.

In het onderzoeksvorstel worden de twee deelpopulaties (therapienaïeve patiënten en switchers) vanwege verschillen in type vergelijking op verschillende manieren geanalyseerd. Vervolgens worden deze twee deelpopulaties gecombineerd in één analyse. De WAR geeft aan dat dit niet kan. In de ene analyse is er geen correctie voor de tijd (intrapatiëntvergelijking) en in de andere analyse is sprake van een parallelle controle. De controle wordt hierdoor dubbel meegenomen. De WAR stelt daarom voor de analyses van de verschillende deelpopulaties apart te presenteren. De WAR geeft daarnaast aan dat niet duidelijk is waarom voor de parallellegroepenvergelijking maar een deel van de nusinersenpatiënten wordt meegenomen. Ook geeft de WAR aan dat het beter is om bij de parallellegroep-analyse niet uit te gaan van de laatste 2,5 jaar voor switch (want dan heeft een deel van de patiënten geen behandeling), maar van de laatste 2,5 jaar voor staken van nusinersen of switchen van nusinersen naar risdiplom. De WAR merkt daarnaast op dat niet duidelijk is waarom in de deelpopulatie switchers patiënten switchen van nusinersen naar risdiplom. Dit moet beter worden uitgewerkt. Tot slot wordt gevraagd of hier sprake is van meerdere pakketvragen die beantwoord moeten worden.

De non-inferioriteitsgrens in de dataset van de twee deelpopulaties is 0,5. De WAR geeft aan dat de input van de beroepsgroep over wat zij een klinisch

relevant verschil vinden, nodig is. Voor de achtergrondvariatie is uitgegaan van de standaardfout uit de CUP. De WAR wijst het Zorginstituut op een artikel waarin patiënten in dezelfde leeftijd zijn opgenomen, maar waarbij de standaardfout anders is.

**Zorginstituut Nederland**

De WAR doet nog een aantal suggesties:

- Pas scenario denken toe en deel de uitkomst met partijen. Geef ook aan dat bij een negatief pakketadvies over nusinersen het onwaarschijnlijk is dat de pakketvraag voor risdiplam nog te beantwoorden gaat zijn.
- De WAR geeft aan dat het belangrijk is van tevoren duidelijke stopcriteria te formuleren.

Conclusie: Er zijn op dit moment nog te veel openliggende vragen om te kunnen beoordelen of met dit onderzoeksvoorstel de pakketvraag te beantwoorden is. Als alle vragen naar tevredenheid worden beantwoord en ook het onderzoeksvoorstel wordt aangepast zoals gevraagd, dan is – rekening houdend met wat passend bewijs is in deze context – met een aangepast onderzoeksvoorstel de pakketvraag te beantwoorden.

**risdiplam (Evrysdi®) VT, 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 die starten of gestart zijn met actieve behandeling vanaf 26 jaar, tweede bespreking**  
21 juli 2025

Zorginstituut Nederland

FT: De beoordelaar stelt de vragen zoals vermeld op de voorlegger

WAR: Er dient zoveel mogelijk bias te worden voorkomen. Daarom is dit specifieke geval van retrospectief onderzoek waarbij wordt getoetst op non-inferioriteit een *per protocol* analyse geschikter dan een *intention to treat* analyse.

De WAR geeft aan dat het belangrijk is om eerst de twee deelpopulaties los te analyseren. Alhoewel met de gecombineerde analyse de power hoger is, wil je eerst weten of de deelpopulaties gelijk reageren op risdiplam. Bij een verschil in respons is het niet zinvol om de twee deelgroepen vervolgens te combineren in één analyse. In dat geval is dubbel meenemen van de controle een risico.

De non-inferioriteitsgrens is gesteld op 0,5 punt op de RULM-schaal. De WAR is het ermee om – nadat de jaarlijkse verandering op de RULM bij gebruik van nusinersen bekend is – opnieuw met partijen te overwegen of de non-inferioriteitsgrens van 0,5 punt op de RULM passend is of moet worden bijgesteld.

Het scenario denken wat het Zorginstituut heeft uitgevoerd is passend en mag zelfs iets scherper.

Conclusie: De WAR concludeert dat met dit onderzoeksvorstel de pakketvraag te beantwoorden is. De WAR benadrukt dat scherp naleven van het onderzoeksprotocol en transparantie cruciaal zijn.