



## (20697) SPINRAZA, Biogen Switzerland AG

### Neuaufnahme in die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) per 1. März 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

SPINRAZA wurde von Swissmedic per 20. September 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„SPINRAZA ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) indiziert.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

##### **Wirkmechanismus**

Nusinersen ist ein Antisense-Oligonukleotid (ASO), welches den Anteil der SMN2 mRNA mit eingeschlossenem Exon 7 erhöht, indem es an eine intronische Splice-Silencing-Stelle (ISS-N1) im Intron 7 der prä-mRNA von SMN2 bindet. Durch diese Hybridisierung verdrängt das ASO Splicing-Faktoren, die das Splicing normalerweise unterdrücken. Die Verdrängung dieser Faktoren führt dazu, dass Exon 7 in der SMN2-mRNA erhalten bleibt. Nachdem die SMN2-mRNA gebildet worden ist, kann sie zu dem funktionsfähigen SMN-Protein in Volllänge translatiert werden.

##### **Standard of Care**

###### Krankheitsbild

**Spinale Muskeldystrophie** (Vergl. Artikel bei Rosenfluh; Renate Bonifer. Spinale Muskelatrophie. Pädiatrie 2020; 03: S. 29-30.)

Die spinale Muskelatrophie (SMA) beruht auf einer autosomal rezessiv vererbten Mutation oder Deletion, die zu einem Verlust von Motoneuronen und progredienter Muskelschwäche führt. Die SMA ist die häufigste genetisch bedingte Todesursache im Säuglingsalter. Das Spektrum der SMA reicht von schweren Verläufen, die sich in den ersten Lebensmonaten manifestieren und rasch zum Tode führen, bis zu seltenen, verhältnismässig milden Auswirkungen des Gendefekts, die erst im Erwachsenenalter sichtbar werden. Man definiert verschiedene Typen der SMA, wobei die Übergänge fließend sind.

Bei den **meisten Patienten (50 – 60%) handelt es sich um den Typ 1**: Die SMA manifestiert sich in den ersten 6 Lebensmonaten. Diese Patienten werden nie frei sitzen können. Die Lebenserwartung beträgt für 90% der Betroffenen ohne Behandlung weniger als 2 Jahre.

Bei etwa **einem Drittel der SMA-Patienten** treten die ersten Symptome im Alter von 6 bis 18 Monaten auf. Sie erlernen das freie Sitzen, werden aber nie ohne Hilfe gehen können (**Typ 2**). Die Überlebensrate bei Typ-2-SMA beträgt 10 Jahre nach Erkrankungsbeginn für mehr als 90% der Patienten.

Rund **10%** der SMA-Patienten gehören dem **Typ 3** an. Sie entwickeln erste Symptome im Alter über 18 Monaten beziehungsweise erst im Kindes- und Jugendalter und können zumindest zeitweise ohne Hilfe gehen. **Sehr gering ist der Anteil an SMA-Patienten von Typ 4**, bei denen sich die Erkrankung erst im Erwachsenenalter zeigt. Je später die Krankheit einsetzt, desto langsamer ist die Progredienz. Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist in der Verordnung vom 9. Dezember 1985 über Geburtsgebrechen (GgV; SR 831.232.21) unter der Nummer 383 aufgeführt. Es handelt sich somit um ein anerkanntes Geburtsgebrechen.

Wichtigste Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit (nach Hagenacker T et al. 2019)

**Hammersmith Functional Motor Scale (Expanded) HFMSE** ermöglicht eine Beurteilung der grob-motorischen Fähigkeiten. Diverse Studien haben gezeigt, dass bei SMA Typ II und III in der HFMSE ein mittlerer Verlust von 0.5 Punkten/Jahr auftritt. Eine Punktveränderung von  $\geq 3$  Punkten wird als klinisch relevant erachtet. Das **Revised Upper Limb Module (RULM)** ermöglicht eine Beurteilung der alltagsrelevanten Funktionen der oberen Extremitäten. Der **6-Minuten-Gehtest (6MWT)** zeigt die Gehfähigkeit und Belastbarkeit. Der **Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised ALSFRS (bzw. adaptiert SMAFRS)** ermöglicht die Beurteilung von Alltagsfunktionen wie Sprache, Schlucken, Handschrift, Ankleiden und Körperpflege. Der **Medical Research Council (MRC)** ist ein Summen-Score zur Verlaufsbeurteilung der globalen Muskelkraft. Beim **CHOP INTEND** handelt es sich um ein für Kleinkinder spezifischer Score. Einzig bei sehr schwer beeinträchtigten erwachsenen Patienten ist nur der CHOP INTEND zur Beurteilung möglich.

**Motor Unit Number Index (MUNIX)** ermöglicht eine Quantifizierung des Motoreinheitenverlusts.

Zurzeit werden im Wesentlichen drei therapeutische Ansätze verfolgt. Der erste zielt auf das SMN2, um die Produktion von intaktem SMN-Protein zu fördern (Antisense-Oligonukleotide und kleine Moleküle), der zweite direkt auf das defekte SMN1-Gen (Gentherapie) und der dritte auf Förderung des Muskelwachstums. In der Schweiz sind neben SPINRAZA folgende Präparate zugelassen:

ZOLGENSMA (Onasemnogen-Abeparvovec) ist eine in der Schweiz zugelassene und per 01. Juli 2022 limitiert vergütete (GG-SL) Gentherapie mit folgender Indikation:

«Zolgensma ist indiziert zur Behandlung von:

- Patienten mit 5q-assozierter spinaler Muskelatrophie (SMA) mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und einer klinisch diagnostizierten Typ-1-SMA, oder
- Patienten mit 5q-assozierter SMA mit einer biallelischen Mutation im SMN1-Gen und bis zu 3 Kopien des SMN2-Gens.

Die Therapie darf nur bis zum Alter von zwei Jahren verabreicht werden.»

ZOLGENSMA wird als Einzeldosis mittels intravenöser Infusion verabreicht. Zu den häufigen unerwünschten Wirkungen von ZOLGENSMA gehören Lebertoxizität und Thrombozytopenie.

EVRYSDI (Risdiplam) ist ein Splicing Modulator und in der Schweiz für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei Patienten ab dem Alter von 2 Monaten zugelassen.

EVRYSDI wird seit 01. Dezember 2021 limitiert vergütet. Die Verabreichung erfolgt oral und die Dosierung ist alters- und gewichtsabhängig. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (mindestens 10 % Inzidenz) nach der Verabreichung von Risdiplam waren Fieber, Durchfall, Hautausschlag, Infektionen der oberen Atemwege, Lungenentzündung, Verstopfung und Erbrechen.

### Laufende Studien

- **RESPOND Studie (NCT04488133):** Die RESPOND Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von SPINRAZA in mit ZOLGENSMA behandelten Kindern (Parsons et al. 2022). Im Mai 2022 waren 30 Patienten eingeschlossen, erste Daten zur Wirksamkeit werden Anfang 2023 erwartet.
- **DEVOTE Studie (NCT04089566):** In einem zweiten randomisierten, doppelt-verblindeten Teil dieser Studie wird die Wirksamkeit der höheren SPINRAZA Dosis auf die Motorfunktionen im Vergleich zum aktuellen Dosierungsschema untersucht. Das explorative Dosierungsschema besteht aus nur 2 Aufsättigungsdosens (50mg), so dass auch die Belastung der intrathekalen Administration bei Therapiebeginn reduziert ist. Die Erhaltungsdosen (28mg) werden im gewohnten 4 Monats-Intervall verabreicht. Es werden bis zu 126 Patienten mit infantiler oder late-onset SMA evaluiert. Eine Zwischenanalyse wird Ende 2022 erwartet. Die Ergebnisse von DEVOTE werden Aufschluss

über die Sicherheit und Wirksamkeit einer erhöhten Dosis von SPINRAZA in einer breiten Patientenpopulation (Typ I, II, III) und zusätzlich über die Sicherheit beim Übergang vom aktuellen zum höheren Dosierungsschema geben.

- **ASCEND Studie (NCT05067790):** Die open-label, einarmige, 3b Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit von SPINRAZA in late-onset SMA Patienten, die bereits mit EVRYSDI behandelt wurden (Kuntz et al. 2022). Die bis zu 135 Patienten werden das explorative, höhere Dosierungsschema aus DEVOTE Part B (2x 50mg Aufsättigung, 28mg Erhaltungsdosis) erhalten und über einen Zeitraum von bis zu 2.5 Jahren beobachtet werden. Die Rekrutierung der Teilnehmer wurde Ende 2021 gestartet.

#### **Neu eingereichte Studiendaten**

- NURTURE Studie: Präsymptomatische Patienten (siehe Studie 1)
- Shine Studie: Pädiatrische Patienten (siehe Studie 2)

#### **Schweizer Registerdaten**

Es liegen RWE Daten zu SPINRAZA Behandlungen in der Schweiz vor. Eine kürzlich erschienene Publikation des Schweizer NMD Registers zeigt die Entwicklung der Motorfunktionen bei 44 Patienten (Typ I-III) nach einer medianen Behandlungszeit von 1.9 Jahren (Tscherter et al. 2022).

Im letzten Jahresbericht des Registers (Klein et al. 2022) werden Daten von 64 Patienten (davon 20 über 20-jährige Patienten) aufgeführt, die jemals mit SPINRAZA behandelt wurden. Bei den adulten Patienten ist eine tendenzielle Verbesserung oder Stabilisierung der Motorfunktionen und bei gehfähigen Patienten im Schnitt eine Verlängerung der Gehstrecke zu beobachten.

Weiter wurde keine Veränderung bei der Beatmung der über 20-jährigen Patienten gemeldet. Zu Beginn der Behandlung benötigten zwei SMA-II-Patienten eine Beatmungsunterstützung: eine invasive Vollzeitbeatmung (> 16 Stunden/Tag), eine nicht-invasive Teilzeitbeatmung (< 16 Stunden/Tag).

Metaanalyse (Coratti et al. 2021) (vgl. Studie 3): Zudem seien entsprechend Angaben der Zulassungsinhaberin in einigen RWE Studien, die die Wirksamkeit von SPINRAZA belegen, auch SMA Typ IV Patienten eingeschlossen (Hagenacker et al. 2020; Elsheikh et al. 2021; Osmanovic et al. 2020) worden. Somit sei die Wirksamkeit auch in diesem SMA Typ als belegt zu erachten.

**Studie 1 – De Vivo, D.C. et al. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscular Disorders 29 (2019) 842–856. (De Vivo et al. 2019)**

**(Erweiterung: Crawford, T.O. et al. (2022). Nusinersen Effect in Infants in the Presymptomatic Stage of SMA: 4.9-Year Interim of the NURTURE Study. Poster at MDA (2022) Muscular Dystrophy Association – 4th Clinical and Scientific Conference) (Crawford et al. 2022)**

Eine offene, multinationale, einarmige, noch laufende Phase II Studie über 8 Jahre zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von SPINRAZA bei Säuglingen, die frühzeitig, d. h. vor dem Auftreten klinischer Anzeichen von SMA, mit der Behandlung beginnen. Patienten erhalten pro Verabreichung 12mg SPINRAZA als intrathekale Injektion. Das Behandlungsschema besteht aus vier Aufsättigungsdosen (verabreicht an den Tagen 0, 14, 28 und 63), gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 4 Monate über bis zu 8 Jahre.

Einschlusskriterien:

- Alter von ≤6 Wochen bei der ersten Dosis
- genetischer Nachweis einer 5q-SMA
- 2 oder 3 Kopien des SMN2-Gens
- Amplitude des Muskelaktionspotenzials (CMAP) zu Anfang von ≥1 mV

Ausschlusskriterien:

- Hypoxämie
- Symptomatisch vor der ersten Dosis

Von den 25 in die Studie eingeschlossenen Säuglingen besitzen 15 zwei Kopien des SMN2-Gens, 10 drei Kopien. Das Alter bei der ersten SPINRAZA-Dosis betrug im Median 22 Tage. Bei der Zwischenauswertung 2019 betrug das mediane Alter der Kinder 34.8 Monate (De Vivo et al. 2019). Bei der letzten Zwischenauswertung im Februar 2021 betrug das mediane Alter der Kinder 4.9 Jahre (Crawford et al. 2022).

**Zeit bis zum Tod oder bis zu Beatmungshilfe (invasiv oder nicht-invasiv für ≥ 6 Stunden pro Tag kontinuierlich für ≥ 7 Tage oder Tracheostomie)**

Bei der Zwischenanalyse von 2019 waren alle Patienten am Leben. Vier Kinder (alle mit 2 SMN2-Kopien) benötigten Beatmungshilfe, die während einer akuten, reversiblen Erkrankung begonnen wurde. Keines der Kinder benötigte permanente Beatmung oder eine Tracheostomie. Bei der Zwischenanalyse 2021 waren weiterhin alle Patienten am Leben und keiner benötigte eine permanente Beatmung oder eine Tracheostomie. Von den 4 Kindern, die beim Datenschnitt 2019 eine Beatmungshilfe benötigt hatten, war eines nicht mehr auf die Beatmung angewiesen. 3 Kinder erhielten weiterhin eine nicht-invasive Beatmungshilfe für 9-10 Stunden pro Tag.

**Erreichen motorischer Meilensteine nach WHO (World Health Organisation)**

Bei der Zwischenauswertung 2019 erreichten 100% der Kinder den motorischen WHO-Meilenstein "Sitzen ohne Unterstützung", 92% "Gehen mit Hilfe" und 88% "Allein gehen". Bei der Zwischenauswertung 2021 erhöhte sich der Anteil bei "Gehen mit Hilfe" auf 96%, bei "Allein gehen" auf 92%. Die Mehrheit der Kinder erreichte diese Meilensteine innerhalb des von der WHO definierten Zeitfensters für die Entwicklung gesunder Kinder.

**Motorische Funktionen nach HINE-2 (Hammersmith Infant Neurologic Examination, Section 2)**

Die Gesamtwerte für HINE-2 (Bereich 0-26) stiegen zum Analysezeitpunkt 2019 bei Kindern mit zwei SMN2-Kopien von 2.7 auf 23.9 und bei Kindern mit drei SMN2-Kopien von 3.2 auf 26.0 an.

**Motorische Funktionen nach CHOP-INTEND (Children's hospital of Philadelphia—Infant Test of Neuromuscular Disorders)**

Bei der Zwischenauswertung 2019 hatten 67% der Patienten mit zwei SMN2-Kopien und 100% der Patienten mit drei SMN2-Kopien einen maximalen Score von 64 erreicht. Bei der Zwischenauswertung 2021 hatten zwei weitere Kinder das Skalenmaximum erreicht, so dass nun 22/25 Kinder (88%) den maximalen Score von 64 aufwiesen.

**Motorische Funktionen nach HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded)**

Ab einem Alter von zwei Jahren kann der HFMSE Score (Bereich 0-66) gemessen werden. Auch hier wurde kontinuierliche Verbesserung über die Zeit beobachtet (mittlerer Anstieg bei drei SMN2-Kopien 6.99 (95% CI 4.98- 9.00), mittlerer Anstieg bei zwei SMN2-Kopien 6.30 (95% CI 4.7-7.9)).

**Neurologische Untersuchung nach HINE-1**

Alle Teilnehmer hatten zum Ende der ersten Beobachtungsperiode die Fähigkeit zu Saugen und zu Schlucken. 88% erreichten den Maximalwert 3 des HINE-1 Scores, 12% (alle mit zwei SMN2-Kopien) den Wert 1.

**Sicherheit**

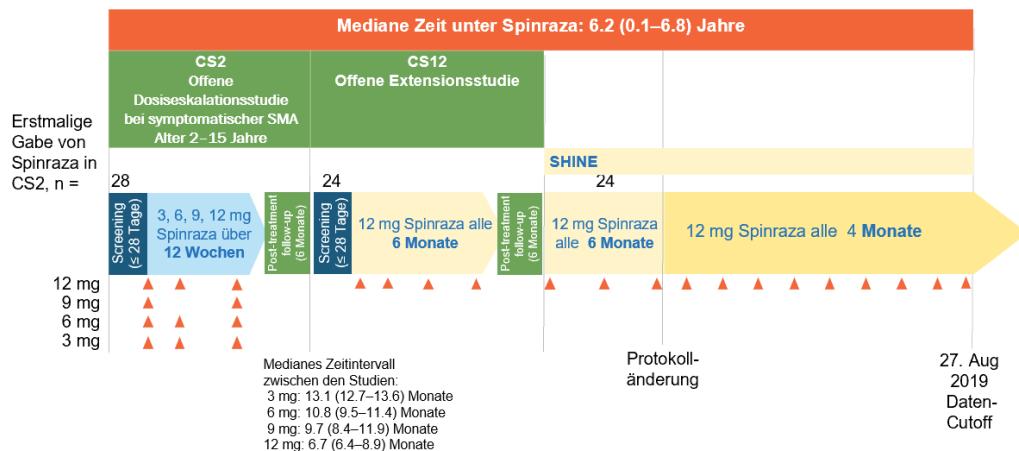
Es wurden bei allen Teilnehmern Nebenwirkungen gemeldet, davon 80% leicht bis mittel. Die Lumbalpunktion wurde im Allgemeinen gut vertragen. Es gab einen als schwer eingestuften Fall eines post-punktionellen Syndroms, das vor der ersten Dosis des Studienmedikaments nach einem fehlgeschlagenen Dosierungsversuch auftrat.

**Studie 2 – CS2/CS12/SHINE: Darras B.T. et al. (2019). Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. Neurology 2019;92:e1-15. (Darras et al. 2019)**

**(Erweiterung zur Wirksamkeit: Montes J. et al. (2019). Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. Muscle Nerve. 2019 Oct;60(4):409-414. (Montes et al. 2019)**

**(Erweiterung zur Wirksamkeit: Tulinius M. et al. (2021). Longer-term Improved/Maintained Motor Function in Nusinersen-Treated Children With Later-onset SMA in CS2/CS12 and SHINE. EPR-279 | European Academy of Neurology - 7th Congress | 19-22 June 2021). (Tulinius et al. 2021)**

Eine offene, multizentrische Phase Ib/IIa-Studie (CS2) über 85 Tage mit der offenen CS12-Extentionsstudie über 715 Tage sowie der weiteren SHINE-Extensionsstudie, die den Beobachtungszeitraum auf maximal 6.8 Jahre verlängerte, zur Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit und -Sicherheit von SPINRAZA bei Kindern mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ II und III).



#### ▲ Spinraza

Die insgesamt 253 Tage dauernde CS2-Studie erfolgte mit multipler, aufsteigender Dosierung (Kohorte 1 (n=8): 3mg d1, d29, d89; Kohorte 2 (n=8): 6mg d1, d29, d85; Kohorte 3 (n=9): 9mg d1, d85; Kohorte 4 (n=9): 12mg d1, d29, d85) über 85 Tage.

In der darauffolgenden 715 Tage dauernden CS12-Erweiterungsstudie erhielten diejenigen Patienten aus der CS2 und einer weiteren CS10 Studie, welche in diesen bereits SPINRAZA erhalten hatten und für die Extensionsstudie in Frage kamen, alle 6 Monate SPINRAZA in einer Dosierung von 12mg. Zwischen den beiden Studien lagen je nach Patient 196 bis 413 Tage. Patienten aus der CS12-Studie wurden in die SHINE-Extensionsstudie aufgenommen und erhielten anfangs alle 6 Monate, dann alle 4 Monate SPINRAZA in einer Dosierung von 12mg. Der Beobachtungszeitraum betrug insgesamt im Median 6.2 Jahre.

#### Einschlusskriterien:

- Alter 2-15 Jahre
- genetischer Nachweis einer 5q-SMA
- klinische Anzeichen oder Symptome, die auf SMA zurückzuführen sind
- Fähigkeit, alle Studienprozeduren vollständig durchzuführen sowie adäquate psychosoziale Unterstützung der Eltern/ gesetzlichen Vertreter
- Lebenserwartung von über 2 Jahren ab Screening
- Erfüllt zum Zeitpunkt des Screenings die altersspezifischen Kriterien der jeweiligen Institution für Anästhesie, sofern dies notwendig ist

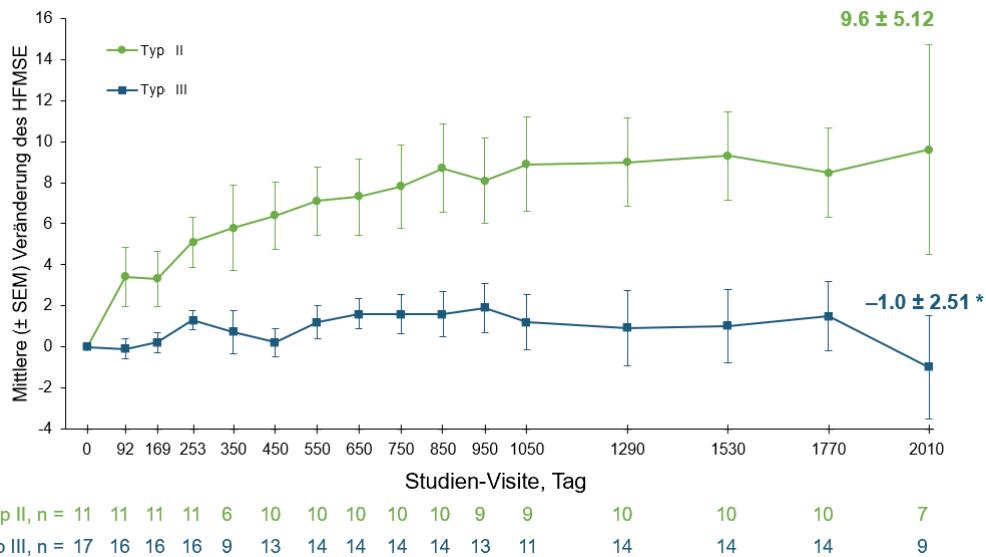
#### Ausschlusskriterien:

- respiratorische Insuffizienz (die medizinische Notwendigkeit einer invasiven oder nicht-invasiven Beatmung über einen Zeitraum von 24 Stunden)
  - Magensonde für die meisten Nahrungsmittel
  - frühere Skolioseoperationen, die das Verfahren der Lumbalpunktion (LP) beeinträchtigen würden
- Krankenhausaufenthalt für eine Operation oder ein pulmonales Ereignis innerhalb von 2 Monaten nach dem Screening oder während der Studie geplant.

#### Motorische Funktionen nach HFMSE (0-66 Punkte)

Patienten mit SMA Typ II zeigten in CS2/CS12 eine kontinuierliche Verbesserung der mittleren HFMSE-Werte um 10.8 (SE 4.3) Punkte vom Ausgangswert bis zum Tag 1'150. 82% zeigten eine klinisch relevante Verbesserung ( $\geq 3$  Punkte) an Tag 253 und 78% an Tag 1050. Die Verbesserungen wurden in der SHINE-Extension mit einer mittleren Verbesserung der HFMSE-Werte um 9.6 (SE 5.12) aufrechterhalten (Tag 2010).

Bei SMA Typ III Patienten wurde an Tag 1'150 eine durchschnittliche Verbesserung von 1.8 Punkten (SE 0.9) beobachtet und 36% zeigten eine klinisch bedeutsame Verbesserung ( $\geq 3$  Punkte). Nach 2'010 Tagen war die mittlere Veränderung des HFMSE zur Baseline -1.0 Punkte (SE 2.51).



\* An Tag 2010 wurde nur eine relative geringe Anzahl von Patienten erfasst und die Veränderung zur Baseline nur für diese Patienten berechnet.

Bei den 13 gehfähigen Patienten mit SMA Typ III verbesserte sich der HFMSE um durchschnittlich 2.6 Punkte (SE 0.8) bis Tag 1'150. An Tag 1'050 zeigte sich bei 44% eine klinisch relevante Verbesserung.

#### **Motorische Funktionen nach Upper Limb Module (ULM, 0-18 Punkte)**

Es wurde eine kontinuierliche Verbesserung von durchschnittlich 4.0 Punkten (SE 2.4) von Studienbeginn bis Tag 1'150 beobachtet. 45% der Patienten zeigten an Tag 253, 56% an Tag 1'050 eine klinisch relevante Verbesserung ( $\geq 2$  Punkte). Alle nicht-gefähigen Patienten mit SMA Typ III erreichten an Tag 350 die Maximalpunktzahl von 18 Punkten und hielten diesen Wert bis zum letzten Test an Tag 1'150. Bei Patienten mit SMA Typ II korrelierte die Veränderung des HFMSE und des ULM zu jedem Visitentag. Der Korrelationskoeffizient betrug an Tag 1'150  $r = 0.87$ .

#### **Gehfähigkeit nach 6-Minute Walk Test (6MWT)**

Ein Patient mit SMA Typ II (Alter 2.1 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Behandlung in CS2) erlangte während der Studie die Gehfähigkeit. An Tag 650 komplettierte dieses Kind den 6MWT erstmalig mit 25.5m und verbesserte sich im Laufe der Studie kontinuierlich. So erreichte es an Tag 1'150 eine Distanz von 180m, an Tag 2'010 ganze 220m.

Patienten mit SMA Typ III verbesserten sich ebenfalls kontinuierlich über den Verlauf der Studie. Im Vergleich stieg die Distanz vom Studienbeginn bis Tag 2'010 um durchschnittlich 79.9m (SE 15.77). 83% der Typ III Patienten zeigten an Tag 1770 eine klinisch relevante Verbesserung ( $\Delta \geq 30$ m). Außerdem erlangten von 4 Kindern, die die Gehfähigkeit vor Studienbeginn verloren hatten, 2 Kinder diese im Laufe der Studie zurück. Die Ermüdbarkeit wurde an Tag 1'050 ermittelt und eine mediane Veränderung um -3.8% (25-75. Perzentil: -19.7%, 1.4%) zum Ausgangswert gemessen, wobei ein negativer Wert weniger Ermüdbarkeit bedeutet.

#### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Bei allen Kindern trat während der Studienzeit mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Die meisten davon waren von mittlerem bis leichtem Schweregrad. Die UEs standen typischerweise mit dem Verfahren der Lumbalpunktion oder der Grunderkrankung in Zusammenhang. Die drei häufigsten Nebenwirkungen umfassten das postpunktionelle Syndrom, Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Keiner der Patienten brach die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

#### **Studie 3 – Coratti G. et al. (2021). Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis. Orphanet J Rare Dis, 16:430, 1-12. (Coratti et al. 2021)**

Eine Literatur-Review der verfügbaren Real-World Daten zur motorischen Funktion bei SMA Patienten vom Typ II und III, die mit SPINRAZA behandelt wurden und systematische Metaanalyse der Daten aufgeteilt nach SMA Typ, Alter und Gehfähigkeit, sowie Vergleich zu unbehandelten Patienten.

Insgesamt fasst diese Metaanalyse Ergebnisse von über 2'600 Patienten (Alter 2-72 Jahre) mit einem Beobachtungszeitraum von 10-24 Monaten zusammen.

Entsprechend PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) Richtlinien wurden aus 14'599 Artikeln, die den Suchbegriffen entsprachen, 788 Studien über die Behandlung mit SPINRAZA identifiziert. Nach Screening der Abstracts verblieben 400, nach Screening des vollen Textes 30 Artikel. Davon enthielten 19 Artikel strukturierte Auswertungen von mit SPINRAZA behandelten Patienten mit SMA Typ II und III, 12 Artikel berichteten Daten über unbehandelte Patienten (ein Artikel enthielt Daten von behandelten und unbehandelten Patienten).

Für die Ergebnisse zu den Motorfunktionsskalen HFMSE, RULM und 6MWT wurde eine Metaanalyse durchgeführt, um die gepoolte, mittlere Veränderung zu berechnen. Die Ergebnisse weiterer Skalen wurden aufgrund der unvollständigen Datenlage zwar nicht in die Metaanalyse integriert, aber dennoch aufgeführt.

Einschlusskriterien:

- Studien in englischer Sprache
- Veröffentlichung bis einschließlich Januar 2021
- Real World Evidence (RWE-) Daten
- Untersuchung der Wirksamkeit von SPINRAZA bzw. Krankheitsverlauf ohne Behandlung mittels Gebrauch validierter Motorfunktionsskalen oder Tests zur Beurteilung der Muskelkraft

Ausschlusskriterien:

- Kohorten von ausschließlich SMA Typ I Patienten
- Fallberichte
- Artikel mit zu kurzen Follow-Up Perioden
- Review Artikel oder Kommentare
- Artikel ohne Daten zu Motorfunktionsskalen
- Artikel, die überlappende Daten auswerten
- Artikel, die keine jährliche Veränderung rapportieren

### **Motorische Funktionen nach HFMSE (0-66 Punkte)**

(13 Artikel mit behandelter, 5 mit unbehandelter Kohorte)

Alle Artikel berichten über einen signifikanten Anstieg des HFMSE-Scores gegenüber der Baseline unter Behandlung mit SPINRAZA (gepoolte mittlere Veränderung = 2,27 (95% CI 1.41; 3.13)), wohingegen unbehandelte Patienten eine signifikante Verringerung des HFMSE-Scores aufwiesen (gepoolte mittlere Veränderung = -1.00 (95% CI -1.33; -0.67)).

Der gepoolte mittlere Unterschied zwischen unbehandelten und behandelten Patienten war signifikant ( $p<0.0001$ ).

Eine multivariate Regressionsanalyse zeigte, dass weder Alter noch SMA Typ, sondern der Faktor Behandlung mit SPINRAZA mit dem Anstieg des Scores signifikant assoziiert war. Eine Subgruppenanalyse nach SMA Typ, Alter und Gehfähigkeit zeigte einen signifikanten Anstieg des HFMSE Scores bei einer Behandlung mit SPINRAZA in allen Subgruppen.

### **Motorische Funktionen nach Revised Upper Limb Module (RULM, 0-37 Punkte)**

(13 Artikel mit behandelter, 5 mit unbehandelter Kohorte)

Mit einer Ausnahme berichteten alle Artikel über einen Anstieg des RULM-Scores bei behandelten Patienten. Der Nutzen der Behandlung erwies sich insgesamt als statistisch signifikant (gepoolte mittlere Veränderung = 1,11 (95% CI 0,53; 1,69)) gegenüber der Baseline. Der gepoolte mittlere Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Patienten war in einer nicht-adjustierten Metaanalyse nicht signifikant ( $p=0.370$ ).

Die multivariate Regressionsanalyse zeigte eine signifikant grösere Veränderung in pädiatrischen ( $p=0.002$ ) und SMA Typ II-Patienten ( $p=0.007$ ). Wenn diese Abhängigkeit in der Metaanalyse berücksichtigt wurde, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Patienten beobachtet werden ( $p=0.025$ ). Eine Subgruppenanalyse nach SMA Typ, Alter und Gehfähigkeit zeigte einen signifikanten Anstieg bei SPINRAZA Behandlung in allen Subgruppen gegenüber Baseline.

### **Gehfähigkeit nach 6 Minutes-Walk Test (6MWT)**

(8 Artikel mit behandelter, 1 mit unbehandelter Kohorte)

Alle Artikel fanden einen signifikanten Anstieg des 6MWT Scores unter Behandlung mit SPINRAZA (gepoolte mittlere Veränderung = 19.80m (95% CI 6.70; 32.89)). Der Unterschied zur unbehandelten Kohorte (gepoolte mittlere Veränderung: -8.29m (95% CI -9.10; 2.52)) war signifikant ( $p<0.0001$ ).

Eine multivariate Regressionsanalyse zeigte einen signifikanten Einfluss der Behandlung mit SPINRAZA, während die Altersgruppe keinen Einfluss auf die Veränderung hatte.

Eine Subgruppenanalyse nach Alter zeigte eine signifikante Verbesserung für adulte und pädiatrische Patienten. Eine Subgruppenanalyse nach SMA Typ und Gehfähigkeit war nicht möglich, da nur Daten für gehfähige Typ III Patienten vorlagen.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Es besteht ein Risiko für das Auftreten von UAW im Zusammenhang mit der Lumbalpunktion (z.B. Kopfschmerz, Rückenschmerzen, Erbrechen). Aufgrund der s.c.- oder i.v.-Gaben anderer Antisense-Oligonukleotide und deren Einfluss auf Blutgerinnung und Nieren soll während der ganzen SPINRAZA-Therapie die Thrombozyten, die Gerinnung sowie die Urin-Protein-Werte untersucht werden. Aufgrund QTc Intervall-Unregelmässigkeiten sind sowohl zu Beginn der Therapie als auch regelmäßig während der Therapie EKG durchzuführen. Es kann aufgrund Daten aus der Präklinik mit Primaten nicht ausgeschlossen werden, dass unter Langzeitanwendung neurobehaviorale Defizite auftreten können. Nach Markteinführung wurden einige Hydrocephalen gemeldet (DHPC vom 19. September 2018).

Die in der Fachinformation aufgeführten UAW beruhen auf Studiendaten mit Kindern. Zu den sehr häufig gesehenen UAW gehören Atemwegsinfektionen sowohl der unteren als auch oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Verstopfung, Erbrechen, Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen. SPINRAZA könnte eine Reduktion des Wachstums verursachen. Es wurden bei Patienten Antidrug-Antikörper gefunden, der Einfluss der Immunogenität auf die Sicherheit konnte aufgrund der geringen Patientenzahl noch nicht ermittelt werden. Nach der Markteinführung wurden neben den Hydrocephalen schwerwiegende Infektionen wie Meningitis beobachtet. Auch über Überempfindlichkeiten (z.B. Angiödem, Urtikaria, Hautausschlag) wurde berichtet.

### **Medizinische Leitlinien**

Bis vor Einführung der krankheitsmodifizierenden Therapien war die Behandlung eine unterstützende Therapie, die zum Ziel hatte, die Ernährung und die Atmung bei Bedarf zu unterstützen und Komplikationen zu behandeln oder zu verhindern.

Für Säuglinge und sehr junge Kinder (Alter < 2 Jahre) mit SMA, die nicht auf ein Beatmungsgerät angewiesen sind, wird eine krankheitsmodifizierende Therapie mit Nusinersen, Onasemnogene abeparvovec oder Risdiplam, sofern diese verfügbar sind, empfohlen. Die Wirksamkeit von Onasemnogene abeparvovec bei Kindern ab zwei Jahren ist derzeit nicht bekannt. Für ältere Kinder (Alter  $\geq 2$  Jahre) und Erwachsene mit mittelschweren SMA-Symptomen wird eine Behandlung mit Nusinersen oder Risdiplam empfohlen. Die Wahl zwischen diesen Behandlungen sollte individuell getroffen werden, je nach den Kosten des Medikaments, der Verfügbarkeit, dem Nebenwirkungsprofil, dem Aufwand für die Verabreichung und den Werten und Präferenzen der Patienten, wobei ein Prozess der gemeinsamen Entscheidungsfindung angewandt werden sollte (Quelle: Uptodate).

### **Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Es existieren keine direkten Vergleichsstudien zur Wirksamkeit. Indirekte Vergleiche sind aufgrund der unterschiedlichen Studienpopulationen schwierig.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Es liegen neue Daten zur Behandlung von präsymptomatischen Säuglingen, die höchstwahrscheinlich SMA Typ I oder II entwickeln werden, vor. Die Auswertung der Registerdaten gibt keinen Aufschluss über die Wirksamkeit bei Patienten mit SMA Typ IV. Evidenz zu dieser Patientengruppe liegt nicht vor (siehe auch Limitierung). Für Erwachsene Patienten liegen weiterhin keine randomisierten Studiendaten vor.

## **3 Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

## **Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen**

Es wird eine Packung mit einer Durchstechflasche à 12mg/5ml Nusinersen angeboten. Diese Dosis wird für eine Verabreichung benötigt. Die Therapie wird gestartet mit Injektionen à 12mg als Aufsättigungsdoxis an den Tagen 0, 14, 28 und 63. Anschliessend soll alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis von 12mg verabreicht werden. Im ersten Therapiejahr werden daher 6 Dosen à 12mg verabreicht, in den Folgejahren jeweils 3 Dosen à 12mg.

## **Beurteilung durch Zulassungsbehörden**

Keine neuen Daten seit der Aufnahme auf die SL per 01. Juli 2020 vorhanden.

## **Beurteilung durch ausländische Institute**

### **Update der Beurteilungen ausländischer Institutionen seit der SL Aufnahme von SPINRAZA:**

Der **G-BA** stellte am 20. Mai 2021 für SPINRAZA bei präsymptomatischen Patienten mit zwei SMN2-Genkopien einen erheblichen Zusatznutzen, mit drei SMN2-Genkopien einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, für Patienten mit 5q-SMA Typ I einen erheblichen Zusatznutzen und für Patienten mit 5q-SMA Typ II einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Für Patienten mit 5q-SMA der Typen III und IV konnte der Zusatznutzen nicht belegt werden. Die eingereichten Registeranalysen nicht wurden nicht berücksichtigt.

**NICE** hat im Mai 2021 die Vergütung von SPINRAZA auf nicht ambulante Typ III Patienten ausgeweitet. Im Januar 2022 passte NICE die Vergütungsrichtlinien erneut an. Unter anderem können jetzt Patienten, die dauerhaft beatmet werden oder eine Tracheostomie haben, mit der Therapie von SPINRAZA beginnen und diese fortsetzen, sofern sie gewisse Kriterien erfüllen und eine Diskussion mit dem NHS England Clinical Panel erfolgte. Zudem können SMA Patienten, die eine nicht erfolgreiche Therapie mit ZOLGENSMA hatten, nun auf SPINRAZA wechseln.

**HAS** in Frankreich hat im September 2020 für SPINRAZA bei präsymptomatischen Patienten mit zwei und drei SMN2-Genkopien einen moderaten klinischen Zusatznutzen (ASMR III) festgestellt. HAS positionierte SPINRAZA als erste Wahl für präsymptomatische Patienten.

### **CADTH Reimbursement Recommendation Nusinersen (Spinraza) August 2022**

*Indication: Patients with type II and type III SMA who are older than 18 years of age regardless of ambulatory status*

### **What Is the CADTH Reimbursement Recommendation for Spinraza?**

*CADTH recommends that Spinraza should not be reimbursed by public drug plans for the treatment of patients with type II and type III 5q spinal muscular atrophy (SMA) regardless of ambulatory status if initiated in patients older than 18 years of age.*

### **Why Did CADTH Make This Recommendation?**

- No randomized clinical trials evaluating the efficacy or safety of Spinraza in treatment-naïve adult patients with type II or type III SMA have been conducted.*
- Evidence from 4 observational studies generally suggested that treatment with Spinraza may improve or maintain physical abilities; however, due to the limitations of these studies, it was not possible to conclude that the improvement or maintenance in physical function including movement or strength were a result of Spinraza.*
- There is a need for treatments in adult patients with type II and type III SMA that stabilize disease progression, including the avoidance of using machines to help breathing, improve strength in the upper limbs, and improve health-related quality of life (HRQoL). However, the evidence reviewed did not show that Spinraza would meet any of these needs.*

## **Medizinischer Bedarf**

Bei SMA handelt es sich um ein Geburtsgebrechen. Ohne medizinische Behandlung ist der Verlauf der Erkrankung je nach Typ sehr schwer bzw. die Patienten sterben innert kürzester Zeit. SPINRAZA war die erste kausale Therapie gegen SMA. Durch die Therapie wird die Lebensdauer und -qualität verbessert.

## **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Bei SPINRAZA war die erste kausale Therapie bei SMA. Die angebotene Packung entspricht der in der Fachinformation pro Gabe empfohlenen Menge.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandpreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 12mg/5ml, 1 Durchstfl.	Fr. 78'390.18	Fr. 80'595.95

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.März 2026

*„SPINRAZA darf nur in Spital-basierten, spezialisierten neuromuskulären Zentren des Netzwerks Myosuisse (siehe z.B. [www.fsrmm.ch/projekte/netzwerk-myosuisse](http://www.fsrmm.ch/projekte/netzwerk-myosuisse)) von einem Facharzt der Neurologie/Neuropädiatrie verschrieben und verabreicht werden. Das behandelnde medizinische Personal muss zwingend Erfahrung mit der Diagnostik und der Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie und in der Durchführung von intrathekalen Anwendungen durch Lumbalpunktion haben.“*

*Es werden im ersten Behandlungsjahr maximal 6 Packungen SPINRAZA à 12mg vergütet, in den folgenden Behandlungsjahren jeweils maximal 3 Packungen SPINRAZA à 12mg.*

*Alle mit SPINRAZA behandelten Patienten werden vom behandelnden Facharzt für Neurologie im spezialisierten Zentrum regelmässig nach den Beurteilungsparametern bzw. nach dem Ansprechen auf das Präparat untersucht, dabei werden dem Alter und motorischen Fähigkeiten entsprechend Assessments durchgeführt. Je nach Krankheitsstadium werden der 6MWT, der HFMSE, der RULM, der HFMS, der CHOP-INTEND und die Lungenfunktion (VC, FEV1) erfasst.*

*Die Untersuchungen erfolgen bei Behandlungsbeginn und danach in der Regel alle 4 Monate bzw. vor jeder intrathekalen Anwendung durch Lumbalpunktion zur Applikation des Arzneimittels.*

*Ein spezifischer Antrag für Verlängerung der Behandlung nach 12 Monaten ist vom behandelnden Arzt zu erstellen und dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers erneut vorzulegen.*

#### **Kriterien für die Vergütung bei Patienten bis zum vollendeten 20. Lebensjahr (Vergütung durch die IV)**

*Nach Kostengutsprache durch die IV-Stelle nach vorgängiger Konsultation des regionalärztlichen Dienstes (RAD). Ein spezifischer Antrag für Verlängerung der Behandlung nach 12 Monaten ist vom behandelnden Arzt zu erstellen und der IV-Stelle erneut vorzulegen.*

*Zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei pädiatrischen Patienten mit*

*Diagnosestellung vor dem 20. Geburtstag.*

*Dokumentierung von homozygoter Deletion, homozygoter Mutation oder komplexer Heterozygotie (z.B. Deletion von SMN1 exon 7 [Allel 1] und Mutation von SMN1 [Allel 2]) mit mindestens 2 Kopien des SMN2 Gens.*

*Bei präsymptomatischen Patienten:*

- SMN2-Kopien  $\geq 2$ .

*Bei SMA-Typ I (infantile Form):*

- SMN2-Kopien  $\geq 2$ .

*• Beginn der Symptome und der klinischen Zeichen  $\leq 6$  Monate (180 Tage).*

*Bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ II und III):*

- SMN2-Kopien  $\geq 2$ .

*• Beginn der Symptome  $> 6$  Monaten.*

*Ausgeschlossen sind:*

- SMA-Typ 0 und IV sowie alle spinalen und neuralen Muskelatrophien, die nicht auf eine Gendeletion oder -mutation auf Chromosom 5q zurückzuführen sind;
- Patienten, bei welchen eine intrathekale Anwendung durch Lumbalpunktion wegen Gesundheitsgefährdung oder technischer Schwierigkeiten (z.B. Status nach Wirbelsäulenversteifung) nicht möglich ist;

- *SPINRAZA darf nicht vor, nach oder zusammen mit einer für SMA spezifischen Gentherapie angewendet werden. SPINRAZA darf nicht zusammen mit einer anderen auf die Expression der SMN-Proteine einwirkende medikamentöse Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) verabreicht werden.*

*Die Therapie ist abzubrechen bei:*

- *Gesamtverschlechterung der motorischen Funktion, bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Messungen, ohne alternative Begründung für die Verschlechterungen:*
  - *Reduktion von mehr als 2 auf der Skala für horizontales Treten oder 1 auf anderen HINE-Scores ohne freiwilligen Griff;*
  - *Rückgang von mehr als 4 Punkten auf der Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders scale (CHOP-INTEND);*
  - *Rückgang von mehr als 3 Punkten auf der Revised Hammersmith-Skala (HFMSE).*
- *Dauerbeatmung (16 oder mehr Stunden pro Tag an 21 aufeinander folgenden Tagen, wenn keine akute reversible Infektion vorliegt) oder Notwendigkeit einer permanenten Tracheostomie bei gleichzeitiger Verschlechterung der motorischen Funktionen;*
- *Nichteinhaltung des Behandlungsplans.*

*Die Zulassungsinhaberin Biogen Switzerland AG erstattet der Invalidenversicherung, auf deren erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung SPINRAZA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Die Zulassungsinhaberin gibt der Invalidenversicherung die jeweilige Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

**Kriterien für die Vergütung bei Patienten ab dem 21. Lebensjahr (Vergütung durch die OKP)**

*Zur Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) mit späterem Krankheitsbeginn (Typ II und III) nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer mit vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*Patienten mit Dokumentierung von homozygoter Deletion, homozygoter Mutation oder komplexer Heterozygotie (z.B. Deletion von SMN1 exon 7 [Allel 1] und Mutation von SMN1 [Allel 2]) mit mindestens 2 Kopien des SMN2 Gens.*

*Bei SMA mit späterem Krankheitsbeginn (Typ II und III):*

- *SMN2-Kopien ≥ 2.*
- *Beginn der Symptome > 6 Monaten.*

*Ausgeschlossen sind:*

- *Patienten mit SMA-Typ 0 und IV sowie alle spinalen und neuralen Muskelatrophien, die nicht auf eine Gendeletion oder -mutation auf Chromosom 5q zurückzuführen sind;*
- *Patienten, bei welchen eine intrathekale Applikation durch Lumbalpunktion wegen Gesundheitsgefährdung oder technischer Schwierigkeiten auch mit Ultraschall (oder einer anderen Bildgebungstechnik) nicht möglich ist;*
- *Patienten, die eine Dauerbeatmung (16 oder mehr Stunden pro Tag an 21 aufeinander folgenden Tagen, wenn keine akute reversible Infektion vorliegt) oder die Notwendigkeit einer permanenten Tracheostomie haben (ausgenommen sind Patienten, die bereits vor dem 21. Lebensjahr mit der Therapie begonnen haben und von der IV überreten);*
- *SPINRAZA darf nicht vor, nach oder zusammen mit einer für SMA spezifischen Gentherapie angewendet werden. SPINRAZA darf nicht zusammen mit einer anderen auf die Expression der SMN-Proteine einwirkenden medikamentösen Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) verabreicht werden.*

*Die Therapie ist abzubrechen bei:*

- *Patienten, die unter der Therapie mit SPINRAZA neu eine Dauerbeatmung benötigen (16 oder mehr Stunden pro Tag an 21 aufeinander folgenden Tagen, wenn keine akute reversible Infektion vorliegt) oder die unter der Therapie mit SPINRAZA die Notwendigkeit einer permanenten*

*Tracheostomie haben, bei gleichzeitiger Verschlechterung der motorischen Funktionen gemäss einem der unten genannten motorischen Scores;*

- *Gesamtverschlechterung der motorischen Funktion in 2 unterschiedlichen motorischen Scores (Ausnahme CHOP-INTEND als einziges Kriterium bei schwer beeinträchtigten Patienten), bestätigt durch 2 aufeinanderfolgende Messungen, ohne alternative Begründung für die Verschlechterungen:*
  - *Gehfähige Patienten: 6MWT (Reduktion von > 10% gegenüber Messung Zeitpunkt Therapiestart mit SPINRAZA) und HFMSE (>3 Punkte)*
  - *Nicht gehfähige Patienten: RULM und HFMS (je >3 Punkte)*
  - *Schwer beeinträchtigte Patienten: CHOP-INTEND (>4 Punkte)*
- *Nichteinhaltung des Behandlungsplans.*

*Die Zulassungsinhaberin Biogen Switzerland AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung SPINRAZA einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Für Patienten, deren Behandlung mit SPINRAZA nach dem vollendeten 20. Altersjahr neu begonnen wird, erfolgt eine zusätzliche Rückerstattung an den Krankenversicherer im Rahmen dieser Neueinstellung.*

*Die Zulassungsinhaberin gibt dem Krankenversicherer die jeweilige Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“,*

- mit folgenden Auflagen:
  - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung SPINRAZA bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. smartmip etc.) publiziert werden.
  - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Biogen Switzerland AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zu widerhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
  - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 3 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung bis zum 31. Oktober 2025 ein vollständiges Neuaufnahmegeresuch für die weitere Listung von SPINRAZA ab dem 01. April 2026 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegeresuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

## **5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2026.**