



(21253) EVRYSDI, Roche Pharma (Schweiz) AG

Aufnahme in die Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) und Erweiterung der Limitierung per 1. Februar 2024

1 Zulassung Swissmedic

EVRYSDI wurde von Swissmedic per 12. Dezember 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„EVRYSDI ist für die Behandlung der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie (SMA) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten indiziert.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

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

Wirkmechanismus

Risdiplam ist gemäss Fachinformation ein Spleissmodifikator der prä-mRNA von SMN2 (survival of motor neuron 2) zur Behandlung von SMA, welche durch einen SMN-Proteinmangel infolge von Mutationen im 5q-Chromosom bedingt ist. Ein Mangel an funktionsfähigem SMN-Protein liegt als pathophysiologischer Mechanismus allen Formen von SMA zugrunde. Risdiplam korrigiert die Spleissung von SMN2 und verschiebt die Balance vom Ausschluss von Exon 7 hin zum Einschluss von Exon 7 in das mRNA-Transkript, sodass grössere Mengen funktionelles und stabiles SMN-Protein gebildet werden. Risdiplam behandelt somit die SMA, indem es die Konzentration funktionellen SMN-Proteins steigert und hochhält.

Standard of Care

Krankheitsbild

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

Die spinale Muskelatrophie (SMA) beruht auf einer autosomal rezessiv vererbten Mutation, 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 ≥ 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:

In der Schweiz ist das Antisense-Oligonukleotid Nusinersen (SPINRAZA) für SMA-Patienten zugelassen.

Per 01. März 2023 wurde SPINRAZA auf die GG-SL aufgenommen. Die Kriterien für die Vergütung bei Patienten bis zum vollendeten 20. Lebensjahr (idR Vergütung durch die IV) und die Kriterien für die Vergütung bei Patienten ab dem 21. Lebensjahr (Vergütung durch die OKP) wurden in einer Limitierung festgelegt. Die Aufnahme in die GG-SL hat das IV-Rundschreiben Nr. 397 ersetzt.

SPINRAZA wird intrathekal durch Lumbalpunktion injiziert. Die Behandlung ist so früh wie möglich nach der Diagnose mit 4 Aufsättigungsdosierungen an den Tagen 0, 14, 28 und 63 einzuleiten. Anschliessend soll einmal alle 4 Monate eine Erhaltungsdosis verabreicht werden.

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.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von EVRYSDI bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie erwachsenen Patienten mit SMA wurde in folgenden klinischen Studien untersucht:

- RAINBOWFISH: Zulassungsstudie für präsymptomatische SMA Patienten unter 2 Monate (> Indikationserweiterung)

- FIREFISH: Zulassungsstudie für symptomatische Patienten mit SMA Typ 1 im Alter von 1 bis 7 Monaten
- SUNFISH: Zulassungsstudie für symptomatische Patienten mit SMA Typ 2-3
- JEWELFISH: Studie zur Sicherheit und Pharmakokinetik in vorbehandelten SMA Patienten

Studie 1 – FIREFISH

Baranello et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2021; 384:915-23
(Resultate Teil 1).

J. Day and B. T. Darras, “FIREFISH Parts 1 and 2: 36-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy, Cure SMA annual conference, 16th of June, Poster session 2022-06-16,” 2022.

R. Masson et al., “Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial,” Lancet Neurol., vol. 21, no. 12, pp. 1110–1119, 2022

Mazurkiewicz-Beldzinska, Baranello, and Darras, “FIREFISH Parts 1 and 2: 48-month safety and efficacy of risdiplam in Type 1 spinal muscular atrophy, EAN 2023, Hungary, July 04, Abstract EPR-114,” presented at the EAN 2023, Hungary, July 04, Abstract EPR-114, 2023.

Eine unverblindete, 2-teilige Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Risdiplam bei **symptomatischen Typ-1-SMA-Patienten** (Alle Patienten hatten eine genetisch bestätigte Erkrankung mit 2 Kopien des SMN2-Gens.) im Alter von 1 bis 7 Monaten bei Studienbeginn. Teil 1 von FIREFISH war als Dosisfindungsteil der Studie konzipiert. Im konfirmatorischen Teil 2 der FIREFISH-Studie wurde die Wirksamkeit von Risdiplam in der therapeutischen Dosierung untersucht. Patienten aus Teil 1 der Studie nahmen nicht an Teil 2 teil.

Insgesamt wurden 62 symptomatische SMA-Typ-1-Patienten in FIREFISH Teil 1 (n = 21) und Teil 2 (n = 41) eingeschlossen, von denen 58 Patienten die therapeutische Dosis erhielten. Das mediane Alter bei der Erstmanifestation der klinischen Zeichen und Symptome war 1,5 Monate (Bereich: 0,9 bis 3,0 Monate). Das mediane Alter bei Einschluss in die Studie betrug 5,6 Monate (Bereich: 2,2 bis 6,9 Monate). Die mediane Zeitspanne zwischen Symptommanifestation und erster Dosis betrug 3,7 Monate (Bereich: 1,0 bis 6,0 Monate). Von diesen Patienten waren 60 % weiblich, 57 % waren kaukasischer und 29 % asiatischer Abstammung. Bei Baseline lag der mediane CHOP-INTEND-Score bei 23 (Bereich: 8 bis 37) und der mediane HINE-2-Score bei 1 (Bereich: 0 bis 5). Die demographischen Baseline-Merkmale und die Baseline-Krankheitsmerkmale der Patienten, die in Teil 1 eingeschlossen wurden, waren mit jenen der Patienten in Teil 2 vergleichbar.

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten, die nach 12-monatiger Behandlung für mindestens 5 Sekunden in Teil 2 ohne Unterstützung sitzen konnten (BSID-III-Grobmotorik-Skala, Item 22). 29 % der Patienten (n = 12/41, 90 %-KI: 17,9 %, 43,1 %, p<0,0001) haben diesen Meilenstein erreicht.

Die wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte der mit EVRYSDI in FIREFISH behandelten Patienten (gepoolte Daten aus Teil 1 und Teil 2) sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Wirksamkeitsendpunkte	Monat 12	Monat 24
<i>Anteil Patienten (90%-KI)</i>		
<i>N = 58^a</i>		
BSID-III: Sitzen ohne Unterstützung für mindestens 5 Sekunden	32,8 % (22,6 %, 44,3 %)	60,3 % (48,7 %, 71,2 %)
CHOP-INTEND-Score von 40 oder höher	56,9 % (45,3 %, 68,0 %)	74,1 % (63,0 %, 83,3 %)
Anstieg CHOP-INTEND-Score um ≥ 4 Punkte gegenüber Baseline	89,7 % (80,6 %, 95,4 %)	87,9 % (78,5 %, 94,2 %)
HINE-2: Patienten mit Ansprechen bei motorischen Meilensteinen ^b	77,6 % (66,7 %, 86,2 %)	82,8 % (72,5 %, 90,3 %)
<i>N = 62^a</i>		
Ereignisfreies Überleben ^c	87,1 % (78,1 %, 92,6 %)	83,8 % (74,3 %, 90,1 %)
Überleben	91,9 % (83,9 %, 96,1 %)	90,3 % (81,9 %, 94,9 %)
<i>N = 58^a</i>		
Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme ^d	84,5 % (74,5 %, 91,7 %)	82,8 % (72,5 %, 90,3 %)

Abkürzungen: BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition; CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2: Module 2 of the Hammersmith Infant Neurological Examination.

^a Für das Überleben und das beatmungsfreie Überleben wurden die Daten aller Patienten, die in Teil 1 und Teil 2 eine beliebige Dosis von Risdiplam erhalten hatten (n = 62), gepoolt. Für die Wirksamkeitsendpunkte motorische Funktion und Entwicklungsmeilensteine sowie Nahrungsaufnahme wurden die Daten aller Patienten, die die therapeutische Dosis von Risdiplam erhielten (alle Patienten in Teil 2 und diejenigen in der Hochdosis-Kohorte von Teil 1; n = 58) gepoolt.

^b HINE-2-Responder-Definition: Ansprechen ist in dieser Analyse definiert als ≥ 2 Punkte Steigerung (oder höchstmögliche Punktzahl) beim Strampeln ODER ≥ 1 Punkt Steigerung bei den motorischen Meilensteinen Kopfkontrolle, Umdrehen, Sitzen, Krabbeln, Stehen oder Gehen UND mehr motorische Meilensteine mit Verbesserung als mit Verschlechterung.

^c Ein Ereignis ist erreicht den Endpunkt der permanenten Beatmung definiert als Tracheostomie oder ≥ 16 Stunden nicht-invasiver Beatmung pro Tag oder Intubation für >21 aufeinanderfolgende Tage in Abwesenheit, oder folgend der Resolution, eines akuten reversiblen Ereignisses. Vier Patienten erreichten den Endpunkt der permanenten Beatmung vor Monat 24. Diese 4 Patienten erreichten eine Steigerung von mindestens 4 Punkten im CHOP-INTEND-Score im Vergleich zur Baseline.

^d Umfasst Patienten, die ausschliesslich oral ernährt wurden (41 Patienten nach 12 und 24 Monaten), und solche mit kombinierter Ernährung (oral und Sonde) (8 Patienten nach 12 Monaten und 7 Patienten nach 24 Monaten).

Im Monat 24 erreichten 40 % (23/58) der Patienten, die die therapeutische Dosis erhielten, freies Sitzen für 30 Sekunden (BSID-III, Item 26). Zudem erreichten die Patienten weitere motorische Meilensteine, die anhand von HINE-2 im Monat 24 bestimmt wurden; 78 % der Patienten konnten sich umdrehen (31 % der Patienten konnten sich auf die Seite drehen, 7 % konnten sich von der Bauchlage in die Rückenlage drehen und 40 % konnten sich von der Rückenlage in die Bauchlage drehen) und 28 % der Patienten konnten stehen (16 % freies Stehen und 12 % Stehen mit Unterstützung).

Der Anteil der Patienten, die ohne permanente Beatmung überlebten (ereignisfreies Überleben), lag bei allen Patienten im Monat 24 bei 84 %. Sechs Säuglinge starben (vier innerhalb der ersten drei Monate nach dem Einschluss in die Studie) und ein weiterer Patient brach die Behandlung ab und verstarb 3,5 Monate später. Vier Patienten benötigten im Monat 24 eine permanente Beatmung.

Nach 48 Monaten konnten weitere Säuglinge ohne Unterstützung sitzen: 64% der Patienten konnten mindestens 5 Sekunden ohne Unterstützung sitzen. Weiter konnten 62% mindestens 30 Sekunden lang ohne Unterstützung sitzen. Zwischen Monat 24 und Monat 48 erlangten drei Säuglinge die Fähigkeit, alleine zu stehen und ein Säugling die Fähigkeit, alleine zu gehen.

Nach 36 Monaten waren 91% der Patienten am Leben. Von den 9 Kindern, die nicht als ereignisfrei eingestuft wurden, erfüllten 4 Kinder die Definition einer dauerhaften Beatmung und 5 sind verstorben seit dem Zeitpunkt der Primäranalyse. Nach 48 Monaten Behandlung, waren 91% der Patienten am Leben. Seit dem Zeitpunkt der 36 Monats Analyse, mussten 2 zusätzliche Patienten dauerhaft beatmet werden, kein weiterer Patient ist verstorben.

Nach 48 Monaten konnten einige Patienten weiterhin Verbesserungen der Motorfunktion gemessen mit HINE-2 erreichen: 67% konnten nach 48 Monaten den Kopf halten, 57% sitzen, 45% Drehen, 16% Stehen. Zwischen Monat 24 und Monat 48 konnten zudem weitere Patienten mit Unterstützung gehen, gemessen nach HINE-2.

Weiter zeigten die Patienten Verbesserungen der Motorik, gemessen anhand der CHOP-INTEND-Skala (einem Standardinstrument zur Messung der Motorik bei Säuglingen mit SMA): Bei 90,2 % der Patienten war eine Erhöhung der CHOP-INTEND-Punktzahl um ≥ 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert festzustellen, 56,1 % der Patienten erreichten nach 12 Monaten Therapie einen CHOP-INTEND-Wert von ≥ 40 . Nach 48 Monaten, hatten 85% (40/47) der Patienten einen CHOP-Intend von ≥ 40 und 66% (31/47) einen Score von ≥ 50 erreicht.

In der FIREFISH-Studie konnten 92% der Patienten nach 24 Monaten Therapie Nahrung oral zu sich nehmen. Nach 48 Monaten konnten weiterhin 92% der Patienten Nahrung oral zu sich nehmen und 96% der Patienten konnten die Schluckfähigkeit beibehalten.

Studie 2 – SUNFISH

E. Mercuri 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, vol. 21, pp. 42–52, 2022.

Oskoui M et al. (2021). SUNFISH Part 2: 24 month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). MDA 2021. ePoster 80.

M. Oskoui, “SUNFISH Parts 1 and 2: 4-year efficacy and safety data of risdiplam in Types 2 and 3 SMA, MDA Scientific conference, Poster number 158,” 2023.

J. Day and E. Mercuri, “SUNFISH Parts 1 and 2: 3-year efficacy and safety of risdiplam in Types 2 and 3 spinal muscular atrophy (SMA),” 2022.

Eine 2-teilige, multizentrische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, PK und PD von EVRYSDI bei Patienten mit Typ-2- oder Typ-3-SMA im Alter von 2–25 Jahren. Teil 1 war der Dosisfindungsteil der Studie, Teil 2 der randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, konfirmatorische Teil. Patienten aus Teil 1 der Studie nahmen nicht an Teil 2 teil.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des MFM32-Scores (Motor Function Measure-32) gegenüber Baseline. Der MFM32 ermöglicht die Beurteilung eines breiten Spektrums motorischer Funktionen bei ganz unterschiedlichen SMA-Patienten. Der MFM32-Gesamtscore wird in Prozent (0 bis 100) des möglichen Höchstscores ausgedrückt, wobei höhere Scores für bessere motorische Funktion stehen. Der MFM32 misst motorische Funktionsfähigkeiten, die für wichtige Alltagstätigkeiten von Bedeutung sind. Kleine Veränderungen der motorischen Funktion können grosse Gewinne bzw. Verluste der Funktionsfähigkeit im Alltag bedeuten.

SUNFISH Teil 1

Die Wirksamkeit von EVRYSDI bei Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn wird auch durch die Ergebnisse von Teil 1 von SUNFISH gestützt, dem Dosisfindungsteil der Studie. In Teil 1 wurden 51 Patienten mit Typ-2- und Typ-3-SMA im Alter von 2 bis 25 Jahren eingeschlossen (darunter 7 gehfähige Patienten). Nach 1-jähriger Behandlung mit der therapeutischen Dosis (der für Teil 2 ausgewählten Dosis) bestand eine klinisch bedeutsame Verbesserung der mittels MFM32 gemessenen motorischen Funktion mit einer mittleren Veränderung gegenüber Baseline um 2,7 Punkte (95%-KI: 1,5; 3,8). Die Verbesserung beim MFM32 hatte auch nach 2 Jahren unter EVRYSDI-Therapie Bestand (mittlere Veränderung um 2,7 Punkte [95%-KI: 1,2; 4,2]).

In einer explorativen Analyse wurde die mittels MFM beurteilte motorische Funktion zwischen SUNFISH Teil 1 und einer historischen Kohorte mit natürlichem Krankheitsverlauf verglichen (gewichtet nach wichtigen prognostischen Faktoren). Die MFM-Gesamtveränderung gegenüber Baseline nach 1 Jahr und nach 2 Jahren war bei Patienten, die EVRYSDI erhielten, grösser als in der natürlichen Verlaufskohorte (nach 1 Jahr: 2,7 Punkte Differenz; $p < 0,0001$; nach 2 Jahren: 4,0 Punkte Differenz; $p < 0,0001$). Die natürliche Verlaufskohorte zeigte eine Abnahme der motorischen Funktion, wie gemäss der natürlichen Progression der SMA zu erwarten ist (mittlere Veränderung nach 1 Jahr: -0,6 Punkte; nach 2 Jahren: -2,0 Punkte).

SUNFISH Teil 2

SUNFISH Teil 2 ist der randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Teil der SUNFISH-Studie mit 180 nicht-gefähigen Patienten mit Typ-2- (71 %) oder Typ-3-SMA (29 %). Die Patienten erhielten nach Randomisierung im Verhältnis 2:1 entweder EVRYSDI in der therapeutischen Dosierung (siehe Rubrik «Dosierung/Anwendung») oder Placebo. Die Randomisierung war nach Altersgruppen stratifiziert (2 bis 5, 6 bis 11, 12 bis 17 und 18 bis 25 Jahre).

Das mediane Alter der Patienten bei Behandlungsbeginn betrug 9,0 Jahre (2-25 Jahre); die mediane Zeitspanne vom Auftreten der ersten SMA-Symptome bis zum Behandlungsbeginn betrug 102,6 Monate (1-275 Monate). Von den 180 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren 51 % weiblich, 67 % waren kaukasischer und 19 % asiatischer Abstammung. Bei Baseline lag bei 67 % der Patienten eine Skoliose vor (bei 32 % eine schwere Skoliose). Der mittlere Baseline-MFM32-Score der Patienten betrug 46,1, der mittlere RULM-Score (Revised Upper Limb Module) 20,1.

Die demographischen Baseline-Merkmale der Patienten waren insgesamt ausgewogen zwischen der EVRYSDI- und der Placebogruppe mit Ausnahme einer Unausgewogenheit bei Patienten mit Skoliose (63,3 % der Patienten in der EVRYSDI- und 73,3 % in der Placebogruppe).

Die primäre Analyse in SUNFISH Teil 2, die Veränderung des MFM32-Gesamtscores in Monat 12 gegenüber Baseline, ergab einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Unterschied zwischen den mit EVRYSDI behandelten Patienten und denen, die Placebo erhielten. Die Ergebnisse der Primäranalyse und der wichtigsten sekundären Endpunkte sind in nachfolgender Tabelle und Abbildung zusammengefasst.

Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn nach 12-monatiger Behandlung (SUNFISH Teil 2):

Endpunkt	EVRYSDI (N = 120)	Placebo (N = 60)
<i>Primärer Endpunkt</i>		
Veränderung des MFM32-Gesamtscores ¹ nach 12 Monaten vs. Baseline LS-Mittelwert (95 %-KI)	1,36 (0,61; 2,11)	-0,19 (-1,22; 0,84)
Unterschied zu Placebo Schätzwert (95 %-KI) p-Wert ²	1,55 (0,30; 2,81)	0,0156
<i>Sekundäre Endpunkte</i>		
Anteil Patienten mit Veränderung des MFM32-Gesamtscores ¹ um 3 oder mehr nach 12 Monaten vs. Baseline (95 %-KI)	38,3 % (28,9; 47,6)	23,7 % (12,0; 35,4)
Odds Ratio für das Gesamtansprechen (95 %-KI) Angepasster (unangepasster) p-Wert ^{3,4}	2,35 (1,01; 5,44) 0,0469 (0,0469)	
Veränderung des RULM-Gesamtscores ⁵ nach 12 Monaten vs. Baseline LS-Mittelwert (95 %-KI)	1,61 (1,00; 2,22)	0,02 (-0,83; 0,87)
Unterschied zu Placebo, Schätzwert (95 %-KI) Angepasster (unangepasster) p-Wert ^{2,4}	1,59 (0,55; 2,62) 0,0469 (0,0028)	

LS = Least Squares

¹ Gemäß der Regel für fehlende Daten beim MFM32 wurden 6 Patienten von der Analyse ausgeschlossen (EVRYSDI n = 115; Placebo-Kontrolle n = 59).

² Datenanalyse nach einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen mit Baseline-Gesamtscore, Behandlung, Termin, Altersgruppe, Behandlung-nach-Termin und Baseline-Wert-nach-Termin.

³ Datenanalyse mittels logistischer Regression für Baseline-Gesamtscore, Behandlung und Altersgruppe.

⁴ Der angepasste p-Wert wurde für die in die hierarchischen Tests einbezogenen Endpunkte ermittelt und auf der Grundlage aller p-Werte von Endpunkten in der hierarchischen Reihenfolge bis zum aktuellen Endpunkt abgeleitet. Unangepasste p-Werte wurden auf 5 %-Signifikanzniveau getestet.

⁵ Gemäß der Regel für fehlende Daten beim RULM wurden 3 Patienten von der Analyse ausgeschlossen (EVRYSDI n = 119; Placebo-Kontrolle n = 58).

Bei den Patienten, die mit EVRYSDI behandelt wurden, waren die in Monat 36 beobachtete Mittelwertverbesserung der MFM32-Gesamtpunktzahl 1,45 [6.71] und in Monat 48 0,84 [6.71]. Die Placebogruppen-Linie endet in Woche 52, da bei dieser Patientengruppe ab diesem Zeitpunkt mit der EVRYSDI-Behandlung begonnen wurde.

Der Prozentsatz der Patienten, bei denen sich der MFM32-Wert gegenüber dem Ausgangswert verbesserte oder stabilisierte, war im Monat 24 ähnlich wie im Monat 12. Dies konnte weiterhin nach 48 Monaten beobachtet werden. 37% der mit EVRYSDI behandelten Patienten konnten eine Stabilisierung (Veränderung von ≥ 0) bis Monat 48 aufweisen (im Vergleich zu 36% nach 24 Monaten). 60% konnten eine Verbesserung (Veränderung von ≥ 3) erleben bis Monat 48, im Vergleich zu 65% in Monat 24.

Die RULM beobachtete Mittelwertverbesserung des RULM-Gesamtwerts blieb erhalten bis zum Monat 36 und Monat 48. Im Monat 48 war die beobachtete Mittelwertverbesserung RULM (2.58 [-6 to 18]).

Studie 3 – JEWELFISH

Chiriboga, Mercuri, Kletzl, and Gorni, “JEWELFISH: 24-month safety, pharmacodynamic and exploratory efficacy data in non-treatment-naïve patients with SMA receiving treatment with risdiplam, 27th World Muscle Society (WMS) congress, 11-15 October 2022., Presentation number.151,” 2022.

Eine einarmige, unverblindete Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit, PK und PD von EVRYSDI bei Patienten mit infantiler SMA oder SMA mit späterem Krankheitsbeginn im Alter von 6 Monaten bis 60 Jahren, die zuvor andere SMA-Therapien erhalten haben.

Zum Stichtag, 31. Juli 2020, waren von den 173 Patienten, die EVRYSDI erhielten, 76 zuvor mit Nusinersen behandelt worden (9 Patienten mit Typ-1-SMA, 43 mit Typ-2-SMA und 24 mit Typ-3-SMA) und 14 Patienten waren zuvor mit Onasemnogen-Abeparvovec behandelt worden (4 Patienten mit Typ-1-SMA und 10 mit Typ-2-SMA). Von den 174 eingeschlossenen Personen waren 36 % (n=63) Erwachsene, 63 % (n=105) hatten bei Studienbeginn einen Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) Score von weniger als 10, was bedeutet, dass ihre Krankheit sehr schwer war, und 83 % (n=139) hatten eine Skoliose.

Ausgeschlossen waren Patienten mit einer gleichzeitigen Teilnahme an einer Studie mit einem Prüfpräparat oder Gerät mit Ausnahme von Studien mit Olesoxim, AVXS-101 oder Nusinersen.

Die SMN-Proteinwerte der Patienten nahmen unabhängig der Vortherapie nach 4-wöchiger Behandlung mit EVRYSDI im Vergleich zu Baseline im Durchschnitt um mehr als das 2-Fache zu.

Die nach 4-wöchiger Behandlung erreichten SMN-Proteinspiegel blieben über zwei Jahre lang erhalten. In allen Behandlungsgruppen kam es nach 24 Monaten Behandlung mit EVRYSDI zu einem raschen und anhaltenden Anstieg des SMN-Proteins.

Eine Abnahme der Müdigkeit wurde durch eine mittlere Veränderung der prozentualen Veränderung der von der ersten bis zur letzten (sechsten) Minute zurückgelegten Strecke von 8,17 % (SD 31,8, n=7) im Monat 24 gegenüber dem Ausgangswert beobachtet.

Kleinkinder, die zuvor mit Nusinersen oder Onasemnogene abeparvovec behandelt wurden und <2 Jahre alt waren, konnten während der 24-monatigen Behandlung mit EVRYSDI die Fähigkeit, ohne Unterstützung zu sitzen, beibehalten oder verbessern.

Die Resultate der JEWELFISH Studie deuten darauf hin, dass EVRYSDI auch bei vorbehandelten Patienten mit Gentherapie eine sichere Therapieoption darstellt; bei 14 Patienten, welche zuvor ZOL-GENSMA erhielten, keine behandlungsbedingten Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Studie 4 – RAINBOWFISH

Finkel and Servais, “RAINBOWFISH: Preliminary efficacy and safety data in risdiplam-treated infants with presymptomatic SMA.,” Mar. 2022.

Eine offene, laufende, einarmige, multizentrische klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von EVRYSDI bei Säuglingen ab Geburt bis zum Alter von 6 Wochen (bei der ersten Dosis) mit genetisch bestätigter jedoch noch asymptomatischer SMA.

Die zum Zeitpunkt des cut-off dates teilnehmenden Säuglinge (0.15mg/kg täglich) wurden im Median 8,7 Monate lang mit EVRYSDI behandelt (Spanne:0,5-22,8 Monate).

- 7 Säuglinge wurden für ≥ 12 Monate behandelt
- 4 Säuglinge wurden für ≥ 6 bis <12 Monate behandelt

- 7 Säuglinge wurden für <6 Monate behandelt

Wesentliche Einschlusskriterien umfassten eine genetische Diagnose von 5q-autosomal rezessiver SMA, das Fehlen von klinischen Anzeichen oder Symptomen von SMA bei der Untersuchung (prä-symptomatisch). Ein Einschluss war bis zu einem Alter von 6 Wochen (42 Tagen) zum Zeitpunkt der ersten Dosis möglich.

Wesentlich Ausschlusskriterien umfassten die gleichzeitige oder frühere Teilnahme an einer Arzneimittel- oder Gerätestudie zu einem beliebigen Zeitpunkt; Gleichzeitige oder frühere Verabreichung eines gegen SMN2 gerichteten Antisense-Oligonukleotids, eines SMN2-Splicing-Modifieurs oder einer Gentherapie entweder im Rahmen einer klinischen Studie oder als Behandlung; Vorhandensein signifikanter gleichzeitiger Syndrome oder Krankheiten; Nach Ansicht des Prüfers unzureichender venöser oder kapillarer Blutzugang für die Studienverfahren.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse waren 18 Patienten mit präsymptomatischer SMA in RAINBOW-FISH eingeschlossen. Die vorläufige Wirksamkeit bei Patienten mit präsymptomatischer SMA wurde bei 7 Patienten untersucht, die mindestens 12 Monate lang mit EVRYSDI behandelt worden waren. Das Durchschnittsalter dieser Patienten bei der ersten Dosis betrug 35 Tage (Bereich: 16 bis 40 Tage), 71 % waren weiblich und 100 % waren kaukasischer Abstammung. Vier Patienten hatten 2 Kopien des SMN2-Gens, 2 Patienten hatten 3 Kopien des SMN2-Gens und 1 Patient hatte 4 oder mehr Kopien des SMN2-Gens.

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse erreichten die Patienten mit 2 oder 3 Kopien von SMN2 im Monat 12 (N = 6) folgende motorische Meilensteine gemäss HINE-2: 6 (100 %) Patienten konnten sitzen (5 Patienten konnten sich drehen/wenden und 1 Patient erreichte ein stabiles Sitzen), 4 (67 %) Patienten konnten stehen (3 Patienten konnten ohne Hilfe stehen und 1 Patient konnte mit Unterstützung stehen) und 3 (50 %) Patienten konnten selbstständig gehen.

Überleben und dauerhafte Beatmung

Per Daten cut off wurden 7 Patienten für ≥12 Monate behandelt. Alle 7 Patienten waren nach 12 Monaten noch am Leben und mussten nicht dauerhaft beatmet werden.

Erreichen der motorischen Meilensteine, wie sie durch die HINE-2 und BSID-III Grobmotorische Skala

Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse erreichten die Patienten im Monat 12 (N=7) folgende motorische Meilensteine, die mit dem HINE-2 gemessen wurden:

- 100% der Patienten konnten sitzen (6 Patienten konnten sich drehen und wenden und 1 Patient erreichte stabilen Sitz)
- 71 % der Patienten konnten stehen (3 Patienten konnten ohne Hilfe stehen und 2 Patienten konnten mit Unterstützung stehen) 57 % der Patienten konnten gehen oder hüpfen (3 Patienten konnten selbstständig gehen und 1 Patient konnte hüpfen; die übrigen Patienten wurden in Monat 12 nicht getestet).

CHOP-INTEND-Gesamtwertung

Die meisten Kinder behandelt mit EVRYSDI für ≥12 Monate (n=7) erreichten einen maximalen CHOP-INTEND score von 64.

Fähigkeit zum Schlucken und zur oralen Nahrungsaufnahme

Alle 7 Säuglinge behielten die Schluckfähigkeit sowie die Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme von festen Nahrungsmitteln bei. Keiner der Kinder musste dauerhaft beatmet oder stationär behandelt werden. Es wurden keine SAEs im Zeitraum von 22.8 Monaten beobachtet.

Sicherheit / Verträglichkeit

Auszug aus der Fachinformation Stand September 2022:

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei Patienten mit infantiler SMA waren die unerwünschten Reaktionen, die im Rahmen der klinischen Studien mit EVRYSDI am häufigsten beobachtet wurden Pyrexie (54,8 %), Ausschlag (29,0 %) und Diarrhoe (19,4 %). Bei Patienten mit einer SMA mit späterem Krankheitsbeginn waren die unerwünschten Reaktionen, die im Rahmen der klinischen Studien mit EVRYSDI am häufigsten beobachtet wurden, Pyrexie (21,7 %), Kopfschmerzen (20,0 %), Diarrhoe (16,7 %) und Ausschlag (16,7 %).

Die oben genannten unerwünschten Reaktionen traten ohne erkennbares klinisches oder zeitliches Muster auf und klangen trotz Fortführung der Behandlung mit EVRYSDI bei den Patienten mit infantiler SMA und SMA mit späterem Krankheitsbeginn im Allgemeinen wieder ab.

[...]

Es liegen begrenzte Daten zu Sicherheit von Neugeborenen und Säuglingen mit einer präsymptomatischen SMA aus der Studie RAINBOWFISH vor. RAINBOWFISH ist eine weiterhin laufende, offene, einarmige Studie. Zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse umfasste die Studie 18 Patienten, die bei der ersten Verabreichung zwischen 16 und 40 Tage alt waren. Das Gewicht lag zwischen 3,1 und 5,7 kg. Die mediane Expositionsduer betrug 8,7 Monate (Bereich: 0,5 bis 22,8 Monate) (siehe Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen, klinische Wirksamkeit»). Basierend auf den Interim Sicherheitsdaten scheint das Sicherheitsprofil von EVRYSDI in präsymptomatischen Patienten vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil in Patienten mit symptomatischer infantiler SMA und mit SMA mit späterem Krankheitsbeginn zu sein. Es liegen noch keine Langzeitdaten vor.

Sicherheitsprofil bei vorbehandelten SMA-Patienten

Das Sicherheitsprofil von EVRYSDI bei nicht-therapienaiven Patienten in der Studie JEWELFISH deckt sich mit dem Sicherheitsprofil bei therapienaiven SMA-Patienten, die in den Studien FIREFISH (Teil 1 und Teil 2), SUNFISH (Teil 1 und Teil 2) und RAINBOWFISH mit EVRYSDI behandelt wurden. In die JEWELFISH-Studie wurden 76 mit Nusinersen und 14 mit Onasemnogene Abeparvovec vorbehandelte Patienten aufgenommen (siehe Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen», Klinische Wirksamkeit).

Nicht klinische Auswirkungen

Die im Abschnitt «Präklinische Daten» beschriebenen nicht-klinischen Auswirkungen auf die Netz-hautstruktur, das Epithelgewebe und hämatologische Parameter wurden in klinischen Studien mit SMA bislang nicht beobachtet.

QT-Verlängerung

Eine pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse ergab keine Hinweise auf eine Verlängerung der QTc-Zeit durch EVRYSDI bei einem Expositions niveau im therapeutischen Bereich; für Expositi-onsniveaus oberhalb des therapeutischen Bereichs liegen keine entsprechenden Daten vor.

Unerwünschte Wirkungen aus der Postmarketingphase

Kutane Vaskulitis wurde nach der Markteinführung festgestellt. Nach dem dauerhaften Absetzen von EVRYSDI bildeten sich die Symptome zurück. Inzidenzrate und Häufigkeitskategorie können anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden.

[...]

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 ≥ 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).

Um bestehende motorische Funktionen so weit wie möglich zu erhalten, wird empfohlen so früh wie möglich mit deiner Behandlung anzufangen. Dies insbesondere für Patienten, bei denen ein schwerer Verlauf zu erwarten ist (Typ I und II oder zwei bis drei SMN2-Kopien – der Patientenpopulation von ZOLGENSMA) (Koelbel and Mueller-Felber 2020).

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

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

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Es liegen signifikante Wirksamkeitsdaten für die Anwendung bei Patienten mit SMA Typ I-III vor. Neu liegen Daten der Verlängerungsstudien über 36 und 48 Monate vor, die weiterhin auf ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis von EVRYSDI schliessen lassen.

Es fehlen Direktvergleiche zu einer Therapie mit SPINRAZA. Die vorhandenen (auch historischen) Wirksamkeitsdaten lassen aus Sicht des BAG keine abschliessende Beurteilung zu, ob Risdiplam besser, gleich oder schlechter wirksam als SPINRAZA ist.

Neu liegen positive Studiendaten zu Neugeborenen mit genetisch bestätigter jedoch noch asymptomatischer SMA vor. Der Swissmedic-Indikationswortlaut wurde entsprechend auf pädiatrische Patienten angepasst.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

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

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

EVRYSDI wird einmal täglich eingenommen bzw. verabreicht mit den in der Packung enthaltenen wiederverwendbaren Spritzen für die orale Verabreichung. Die empfohlene Dosis zur Behandlung der SMA richtet sich nach dem Alter und Körpergewicht des Patienten:

- Alter 16 Tage bis 2 Jahre: 0.15 mg/kg
- Alter 2 Monate bis <2 Jahre: 0.20 mg/kg
- Alter \geq 2 Jahre (<20 kg): 0.25 mg/kg
- Alter \geq 2 Jahre (\geq 20 kg): 5 mg

EVRYSDI wird angeboten mit einer Packungsgröße an einer Flasche mit Pulver zur Herstellung von 80 ml Lösung zum Einnehmen (0.75 mg/ml). Die gebrauchsfertige Lösung ist 64 Tage bei Lagerung im Kühlschrank (2-8 °C) haltbar. Bei der angegebenen Dosierung reicht eine Flasche für 12 Tage (5 mg = 6.7 ml) bis **maximal 80 Tage** (3.75 kg KG = 0.75mg = 1 ml pro Tag).

Es liegen zwei Spritzen für die orale Verabreichung bei (Spritzengrösse à 6 und 12 ml) mit einem Dosisvolumen von 1.0 ml - 6.0 ml bzw. 6.2 ml – 6.6 ml. Die Spritzen-Volumenschritte sind 0.1 ml (Dosierung in $\frac{1}{2}$ kg KG-Schritten möglich) bzw. 0.2 ml.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Eine eigenständige wissenschaftliche Begutachtung des eingereichten pädiatrischen Prüfkonzeptes fand durch Swissmedic nicht statt. Es wurde der Entscheid der EMA vom 4. Oktober 2017 (letztmals am 18. März 2020 geändert) über den genehmigten Paediatric Investigation Plan (PIP) EMEA-002070-PIP01-16-M04 und dessen allfällige Auflagen oder Fristen übernommen.

EMA

Es wurde keine neue Beurteilung veröffentlicht. Die Zulassung für die Indikationserweiterung (Neugeborene) ist ausstehend.

FDA

Es wurde keine Beurteilung für die Indikationserweiterung (Neugeborene) veröffentlicht.

Beurteilung ausländischer Institute

HAS (Mis en ligne le 25 mars 2021)

Es liegt keine Beurteilung für Risdiplam vor, jedoch ein nationales Diagnose- und Pflegeprotokoll für die infantile spinale Muskelatrophie. Zu Risdiplam wird folgendes festgehalten:

« *Comme le Nusinersen, cette petite molécule modifie l'épissage du pré-ARN messager du gène SMN2.*

Elle est administrée par voie orale. Seule une étude de phase 1 a été publiée une bonne tolérance ainsi qu'une demi-vie longue. Des études de phase 2 et 3 ont été réalisées mais non encore publiées à ce jour.

Une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue. En France, le traitement est disponible sous couvert d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) selon certaines indications. »

Kanada (CADTH Reimbursement Recommendation, Risdiplam, Mai 2021)

“The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that risdiplam should be reimbursed for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA) in patients 2 months and older only if the conditions listed in Table 1 are met.”

Folgende Bedingungen für die Vergütung wurden aufgelistet:

- Genetic documentation of 5q SMA homozygous gene deletion or compound heterozygote.
- Patients who are symptomatic and either:
 - o Aged between 2 months and 7 months (inclusive), have a body weight greater than the third percentile, and genetic documentation of 2 copies of the SMN2 gene **OR**
 - o Aged 7 months and up to 25 years who are non-ambulatory and have genetic documentation of 2 or 3 copies of the SMN2 gene.
- Patient is not currently requiring permanent invasive ventilation.
- The maximum duration of initial authorization is 12 months.
- Reimbursement of treatment with risdiplam should be discontinued when:
 - o there is no demonstrated achievement in, or maintenance of, motor milestone function (as assessed using an age-appropriate measurement) after treatment initiation in patients aged between 2 months and 2 years at the time of treatment initiation; or
 - o there is no demonstrated maintenance of motor function (as assessed using an age-appropriate measurement) after treatment initiation in patients who were aged between 2 years and 25 years at the time of treatment initiation; or
 - o if permanent invasive ventilation is required.
- The decision to discontinue reimbursement should be based on two assessments separated by no longer than a 12-week interval, each done within six weeks of the annual renewal date.
- Patient must be under the care of a specialist with experience in the diagnosis and management of SMA.
- Risdiplam should not be used in combination with nusinersen or onasemnogene abeparvovec.
- A reduction in price (The economic evidence for SMA Type 1 patients suggests that risdiplam should be priced similarly to nusinersen. A price reduction of 99% for SMA Type 2 and 3 patients still resulted in very high ICER estimates in comparison with best supportive care.) »

G-BA Beschluss vom 21. Oktober 2021

- Es besteht ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-assoziierter spinaler Muskelatrophie (5q-SMA) Typ 1, sowie für Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 2 Monaten mit 5q-SMA Typ 3, für die die intrathekale Applikation von Nusinersen nicht infrage kommt.
- Für die anderen Subgruppen ist kein Zusatznutzen belegt.

NICE Guidance 2021

“Risdiplam is recommended as an option for treating 5q spinal muscular atrophy (SMA) in people 2 months and older with a clinical diagnosis of SMA types 1, 2 or 3 or with presymptomatic SMA and 1 to 4 SMN2 copies. It is recommended only if the conditions of the managed access agreement are followed.”

NCPE 03.2021

“The NCPE recommends that risdiplam not be considered for reimbursement until cost-effectiveness can be improved relative to existing treatments”

TLV 08.2023

“EVRYSDI (risdiplam) for the treatment of spinal muscular atrophy, is not included in the high-cost

cover. TLV assesses that the costs of using EVRYSDI are too high in relation to the benefits the company has shown."

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. Die Lumbalpunktionen sind mit Risiken verbunden, nicht bei allen SMA-Patienten durchführbar (wegen Skoliose oder Implantate in der Lendenwirbelsäule) und sind aufwändig. EVRYSDI wird oral eingenommen und bietet somit eine Therapiealternative. ZOLGENSMA ist bis zu einem Alter von 2 Jahren anwendbar und bietet als Gentherapie den Vorteil einer einmaligen Gabe. Die Langzeitwirksamkeit ist jedoch noch nicht vollständig untersucht, respektive es zeigt sich, dass manche Patienten nach der Gentherapie noch medizinischen Bedarf für eine Behandlung haben. Durch die verfügbaren Therapien wird die Lebensdauer und -qualität verbessert.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der medizinische Bedarf in der Schweiz ist gegeben. In der Schweiz sind zurzeit SPINRAZA (Nusinersen) und seit dem 28. Juni 2021 ZOLGENSMA (Onasemnogen-Abeparvovec) für die Behandlung der SMA zugelassen. Es fehlen Direktvergleiche zu einer Therapie mit SPINRAZA oder ZOLGENSMA. Die vorhandenen (auch historischen) Wirksamkeitsdaten lassen aus Sicht des BAG keine abschliessende Beurteilung zu, ob EVRYSDI besser, gleich oder schlechter wirksam als SPINRAZA ist.

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
Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, 0.75mg/ml, 1 Flasche à 80ml	Fr. 7'956.67	Fr. 8'409.80

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31.01.2027

„EVRYSDI darf nur in Spital-basierten, spezialisierten neuromuskulären Zentren des Netzwerks Myosuisse (siehe z.B. www.fsrmm.ch/projekte/netzwerk-myosuisse) von einem Facharzt der Neurologie/Neuropädiatrie verschrieben werden. Das behandelnde medizinische Personal muss zwingend Erfahrung mit der Diagnostik und der Behandlung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie haben.

Alle mit EVRYSDI 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 folgenden Abständen:

- *Während der ersten 2 Jahren der Behandlung für alle Patienten: alle 4 Monate.*
- *Für Patienten unter 6 Jahren: alle 4 Monate*
- *Für Patienten, die älter als 6 Jahre sind: alle 6 Monate*

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

Es werden pro Behandlungsjahr maximal 33 Packungen EVRYSDI vergütet.

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 ≥ 2 .

Bei SMA-Typ I (infantile Form):

- SMN2-Kopien ≥ 2 .
- Beginn der Symptome und der klinischen Zeichen ≤ 6 Monate (180 Tage).

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

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

Ausgeschlossen sind:

- SMA-Typ 0 und IV sowie alle spinalen und neuralen Muskelatrophien, die nicht auf eine Gen-deletion oder -mutation auf Chromosom 5q zurückzuführen sind;
- EVRYSDI darf nicht vor, nach oder zusammen mit einer für SMA spezifischen Gentherapie angewendet werden. EVRYSDI 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:

- 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 Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet der Invalidenversicherung (resp. subsidiär der Krankenkasse i.S. Art. 27 KVG), auf deren erste Aufforderung hin, für jede bezogene Packung EVRYSDI 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. Ein spezifischer Antrag für Verlängerung der Behandlung nach 12 Monaten ist vom behandelnden Arzt zu erstellen und dem Vertrauensarzt des Krankenversicherers erneut vorzulegen.

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, 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 übertreten);
- EVRYSDI darf nicht vor, nach oder zusammen mit einer für SMA spezifischen Gentherapie angewendet werden. EVRYSDI 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 EVRYSDI 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 EVRYSDI 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 EVRYSDI) 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 Roche Pharma (Schweiz) AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung EVRYSDI einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. 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 EVRYSDI bekannt. Das BAG gibt diese Informationen zudem dem BSV und der ZAS bezüglich Arzneimittel der Geburtsgebrechen-Spezialitätenliste (GG-SL) 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 GG-SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Roche Pharma (Schweiz) AG so weit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.3.6 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 ein vollständiges Neuaufnahmegeresuch für die weitere Listung von EVRYSDI ab dem 01. Februar 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegeresuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuches um Neuaufnahme wird EVRYSDI nicht mehr in der GG-SL aufgeführt werden.
- Sämtliche Anordnungen dieser Verfügung (Kostengutsprache, Rückerstattungen, etc.) gelten entsprechend Artikel 27 KVG sinngemäß auch, wenn die Vergütung der Kosten durch die Invalidenversicherung (IV) erfolgt und die Krankenversicherung (OKP) dabei nur der subsidiäre Kostenträger ist.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Januar 2027.