



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2020050675

Zorginstituut Nederland
Zorg

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Datum 21 december 2020
Betreft Advies potentiële kandidaat voor voorwaardelijke toelating van rhPTH 1-84 (Natpar®) bij chronische hypoparathyreoïdie (procedure: weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*)

Onze referentie
2020050675

Geachte mevrouw van Ark,

Op 23 september 2020 hebben partijen een aanvraag voor de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* bij het Zorginstituut ingediend voor recombinant humaan parathyreoïd hormoon 1-84 (rhPTH 1-84) (Natpar®). rhPTH 1-84 is geregistreerd voor gebruik als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen. Op basis van de gegevens in het dossier en het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deel ik u mee dat het Zorginstituut concludeert dat een behandeling met rhPTH 1-84 bij deze groep van patiënten met hypoparathyreoïdie voldoet aan de criteria voor de voorwaardelijke toelating.

Aanvraag voor voorwaardelijke toelating rhPTH 1-84 (Natpar®)

Het betreft een vroegtijdige indiening. Dit betekent dat rhPTH 1-84 niet eerder door het Zorginstituut is beoordeeld. In juli 2018 heeft naar aanleiding van het indienen van een (regulier) proefdossier een vooroverleg plaatsgevonden bij het Zorginstituut. Tijdens dit overleg kwam naar voren dat de onderzochte studiepopulatie uit de registratiestudies niet aansloot bij de pakketvraag van het Zorginstituut. De geregistreerde indicatie is beperkt tot patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie, maar in de registratiestudies die voor rhPTH 1-84 zijn uitgevoerd zijn patiënten geïncludeerd met chronische hypoparathyreoïdie zonder dat als voorwaarde werd gesteld dat er sprake moest zijn van onvoldoende controle op standaardtherapie. De registratiehouder heeft vervolgens geen definitief dossier bij het Zorginstituut ingediend. In oktober 2019 is de nieuwe voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* gestart. Op 23 september 2020 hebben partijen een dossier voor voorwaardelijke toelating inclusief onderzoeksvorstel ingediend bij het Zorginstituut.

Aandoening en beschikbare effectiviteitsgegevens

De ingediende aanvraag heeft betrekking op rhPTH 1-84 voor gebruik als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen. Dit is een relatief weinig voorkomende

aandoening: voor de ingediende aanvraag gaat het om ongeveer 100 patiënten die in aanmerking komen voor de behandeling tijdens het traject van voorwaardelijke toelating.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
21 december 2020

Onze referentie
2020050675

Hypoparathyreoïdie is een zeldzame endocriene aandoening waarbij de productie van parathyreoïd hormoon (PTH) abnormaal laag of helemaal afwezig is. De medicamenteuze behandeling bestaat momenteel uit actieve vitamine D en calciumsupplementen. Deze standaardbehandeling vertoont tekortkomingen, aangezien het geen fysiologische vervanging is van het ontbrekende endogene bijnierschilddklierhormoon en geen volledige normalisatie van het calcium- en fosfaatmetabolisme mogelijk maakt. Patiënten die onvoldoende onder controle zijn met dergelijke standaardtherapie, ervaren ernstige bijwerkingen, zoals periodieke voorvallen van spierkrampen, tetanische voorvallen en cognitieve gebreken, die de kwaliteit van leven van deze patiënten ernstig kunnen aantasten. Patiënten met hypoparathyreoïdie die standaard worden behandeld, lopen ook het risico op langdurige extra ossale calcificaties, met name van de nieren, hersenen en ooglenzen.

rhPTH 1-84 is volledig identiek aan het 84 aminozuren tellende humane PTH. Daarmee vervangt rhPTH 1-84 het missende hormoon bij patiënten met chronische hypoparathyreoïdie. Hoewel een groot deel van de in totaal ca. 4.250 hypoparathyreoïdie patiënten met gedeeltelijke correctie door de standaardbehandeling voldoende gecontroleerd is, lukt dit bij een deel (ca. 100) van de patiënten niet. Op basis van de onderzoeksresultaten van eerdere studies zijn er aanwijzingen dat rhPTH leidt tot een verbeterde calcium-fosfaathomeostase. Er bestaat op dit moment geen andere behandeling die invloed heeft op de ziekte bij deze groep patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen.

Onderzoeksvoorstel

Het beoogde doel van de aanvullende behandeling met rhPTH 1-84 is vermindering van symptomen van hypo- en hypercalciëmie (en dientengevolge een vermindering van ziekenhuisopnames en spoedeisende hulpbezoeken hiervoor), alsook een verbetering van de kwaliteit van leven, een betere arbeidsparticipatie en het voorkomen van lange termijn complicaties zoals nierinsufficiëntie (doordat een lagere dosering van calciumsupplementen en actief vitamine D te realiseren is).

De indienende partijen hebben een onderzoeksvoorstel voor de voorwaardelijke toelating ingediend op basis van een lopend internationaal onderzoek, de 401-studie. Patiënten met tenminste 12 maanden eerder gediagnostiseerde chronische hypoparathyreoïdie en hypoparathyreoïdie gerelateerde symptomen, die behandeld zijn met actief vitamine D eventueel in combinatie met calciumsupplementen gedurende tenminste 4 maanden, kunnen deelnemen aan deze RCT. De studiepopulatie van de 401-studie sluit aan bij de beoogde populatie voor vergoeding. Er zijn momenteel al genoeg Nederlandse patiënten geïncludeerd in dit lopende onderzoek.

In de procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* is opgenomen dat er een onderzoekverplichting is gekoppeld aan de aanspraak op voorwaardelijk toegelaten zorg. Dit betekent dat patiënten slechts

aanspraak hebben op vergoeding van de zorg als zij deelnemen aan het onderzoek naar de (kosten)effectiviteit ervan. Voor Nederlandse patiënten die niet (meer) kunnen deelnemen aan de 401-studie wordt daarom een register (monitor) opgezet.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
21 december 2020

Onze referentie
2020050675

Beoordeling en conclusies van Zorginstituut Nederland

Op basis van de gegevens in het dossier en het advies van de WAR, concludeert het Zorginstituut dat een behandeling met rhPTH 1-84 voor gebruik als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen voldoet aan de criteria voor de voorwaardelijke toelating¹, namelijk:

- rhPTH 1-84 is door de EMA geregistreerd en heeft de status van weesgeneesmiddel en *conditional*;
- Er is sprake van een *unmet medical need*;
- De registratiehouder is hoofdindieners van het dossier en de mede-indieners zijn een onafhankelijke onderzoeksinstituten, behandelaren en patiënten verenigingen;
- De verwachting is dat met dit onderzoek een antwoord kan worden gegeven op de pakketvraag op basis van de gegevens die met het onderzoek verzameld worden;
- Het Zorginstituut verwacht dat de pakketvraag te beantwoorden is binnen 3,5 tot 4 jaar.

Advies van Zorginstituut Nederland

Op basis van deze conclusies adviseren wij om rhPTH 1-84 als potentiële kandidaat voor de voorwaardelijke toelating aan te merken.

Als u dit advies overneemt, zal fase 2 van de procedure beginnen. Wij vragen de partijen hun plannen verder uit te werken en de afspraken voor een zorgvuldig en succesvol verloop van het VT-traject in een convenant vast te leggen. VWS zal met de registratiehouder tot een financieel arrangement moeten komen. Wanneer fase 2 is afgerond (convenant is opgesteld en een financieel arrangement is afgesloten), ontvangt u van ons een vervolgadvisie waarop u uw definitieve besluitvorming over opname van rhPTH 1-84 in de voorwaardelijke toelating kunt baseren.

Hoogachtend,



Tiana van Grinsven
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

cc De (mede-)indieners van het onderzoeksvoorstel

¹ en overzicht van de criteria voor de VT is te vinden in de meest recente versie van de brief over de procedure voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals. Deze brief is te vinden op onze website via: <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/voorwaardelijke-toelating-weesgeneesmiddelen-conditionals-en-exceptionals>

Bijlage 1. Prijs en dosering rhPTH 1-84 (Natpar®)

Zorginstituut Nederland
Zorg

De apotheekinkoopprijs (AIP) van 1 verpakking Natpar® 25, 50, 75 of 100 mcg per dosis poeder en per oplossing voor injectie bedraagt € 5.638,36 (flat pricing). Een verpakking Natpar® bestaat uit twee patronen met ieder 14 doses.²

Datum
21 december 2020

Onze referentie
2020050675

Natpar® moet eenmaal daags per subcutane injectie worden toegediend in de dij. Patiënten kunnen deze injectie zelf toedienen nadat zij hiervoor een training hebben gehad.³ De registratiehouder geeft aan de pen-injector beschikbaar te stellen aan patiënten.

Met 1 verpakking Natpar® kan 28 dagen behandeld worden. Ieder jaar heeft de patiënt dus 13 verpakkingen nodig. De kosten per patiënt per jaar komen daarmee op $13 \times €5.638,36 = €73.298,68$.

Er wordt hier verder geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen en er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Tabel 1 bevat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar.

Tabel 1: Kosten per patiënt voor toepassing van Natpar® bij chronische hypoparathyreoidie

	Natpar®
Dagelijkse dosering	1 injectie (25, 50, 75 of 100mcg)
Inkoopkosten per verpakking à 28 doses (A.I.P.)	€5.638,36 (gelijk voor 25, 50, 75 of 100 mcg)
Aantal benodigde verpakkingen per jaar	13
Totale kosten per jaar	€73.298,68

² Z-index november 2020

³ SmPC rhPTH 1-84 (Natpar®) 2019