



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Staatssecretaris van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

2021030514

Datum 6 oktober 2021
Betreft Vervolgadvies voorwaardelijke toelating van rhPTH 1-84 (Natpar) bij hypoparathyreoïdie

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55
Contactpersoon
mw. M. de Vries
T +31 (0)6 110 489 80

Onze referentie
2021030514

Geachte staatssecretaris Blokhuis,

Op basis van ons advies van 21 december 2020¹, heeft u recombinant humaan parathyreoïd hormoon 1-84 (rhPTH 1-84) (Natpar®) voor gebruik als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen als potentiële kandidaat aangemerkt voor voorwaardelijke toelating (VT) tot het basispakket van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Partijen hebben in het vervolg daarop in een convenant afspraken gemaakt over de aan VT gekoppelde aanvullende dataverzameling en over de afwikkeling na afloop van de VT periode.

Wij hebben vastgesteld dat alle voorwaarden, genoemd in uw kaderbrief VT² in het convenant zijn opgenomen en dat alle relevante partijen het convenant hebben ondertekend. Het is onze inschatting dat de gemaakte afspraken voldoende garanties bieden om het VT-traject zorgvuldig en succesvol te laten verlopen. Wij gaan er vanuit dat aan het einde van de periode van de voorwaardelijke toelating het mogelijk is om op basis van de data uit het lopende internationale onderzoek een conclusie te trekken over de stand van de wetenschap en praktijk van rhPTH 1-84. Wij adviseren u daarom rhPTH 1-84 voor een periode van 3,5 jaar voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket voor gebruik als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie alleen en de regelgeving dienaangaande te wijzigen.

Er zullen naar verwachting 100 patiënten in Nederland in aanmerking komen voor behandeling met rhPTH 1-84. Gezien er naar verwachting geen Nederlandse patiënten meer kunnen worden opgenomen in het lopende internationale hoofdonderzoek, zal er aanvullende data van de Nederlandse patiënten worden verzameld in een nevenonderzoek. Het deelnemende behandelcentrum is het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC). Wij raden u aan om het mogelijk te

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2020/12/21/advies-over-kandidaat-voorwaardelijke-toelating-natpar>

² <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2019/10/22/kamerbrief-over-beleidskader-voorwaardelijke-toelating-geneesmiddelen>

maken, als de convenantpartijen dit in de toekomst verzoeken, om een extra behandelcentrum aan dit VT-traject toe te voegen.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Als het Zorginstituut aan het einde van de VT periode concludeert dat rhPTH 1-84 niet voldoet aan het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk', dan betekent dit dat het middel na afloop van de VT periode niet meer mag worden vergoed uit de basisverzekering. Betrokken partijen hebben in het convenant vastgelegd dat zij zich aan deze uitspraak zullen conformeren. In deze situatie zal de financiering van rhPTH 1-84 uit het basispakket stop worden gezet. Partijen hebben in artikel 6 van het convenant aanvullende afspraken hierover vastgelegd. De registratiehouder zal het geneesmiddel na het stoppen van de voorwaardelijke toelating nog maximaal 3 maanden *om niet* (gratis) ter beschikking blijven stellen voor de patiënten die nog op behandeling staan op het moment dat door het Zorginstituut een negatief advies is uitgebracht. Op deze manier worden behandelaren in staat gesteld rhPTH 1-84 op verantwoorde wijze af te bouwen. Indien bij individuele patiënten een langere periode van afbouwen van de rhPTH 1-84 dosering noodzakelijk is, zal de behandelaar daarover contact opnemen met de registratiehouder.

Datum
6 oktober 2021

Onze referentie
2021030514

In de bijlage vindt u de toelichting die ten grondslag ligt aan het advies om 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 voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket.

Hoogachtend,



Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Cc De (mede-)indieners van de aanvraag

Bijlage 1. Toelichting advies rhPTH 1-84

In het opgestelde convenant komen de voorwaarden, genoemd in uw kaderbrief VT¹ van 22 oktober 2019, aan de orde. Hieronder gaan wij kort in op die onderdelen van het convenant die cruciaal zijn voor het welslagen van het aan de VT te koppelen onderzoek.

De interventie betreft 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. Naar aanleiding van een vooroverleg kwam naar voren dat de onderzochte studiepopulatie uit de registratiestudies niet aansloot bij de pakketvraag van het Zorginstituut. Met de op dat moment beschikbare data zou niet kunnen worden voldaan aan het wettelijke criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' op basis van onvoldoende bewijs.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
6 oktober 2021

Onze referentie
2021030514

- 1. Adresseert het voorgestelde hoofdonderzoek de benoemde evidence gap?*
Tijdens het VT-traject zal een internationaal onderzoek (de 401 studie) naar de effectiviteit van rhPTH 1-84 bij patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wier toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie worden uitgevoerd. De effectiviteit van rhPTH 1-84 zal vergeleken worden met placebo. Alle patiënten in het hoofdonderzoek worden behandeld met rhPTH 1-84 of placebo. De primaire uitkomstmaat in dit hoofdonderzoek is de verbetering in symptomen van hypoparathyreoïdie gemeten met het hypoparathyreoïdie symptoom dagboek (HPT-SD). De voor de beoordeling cruciale secundaire uitkomstmaten zijn gericht op de kwaliteit van leven (QoL) en zorgconsumptie: de fysieke component samenvatting (PCS) score, verkregen uit de 36-item Short Form Health Survey versie 2 (SF-36v2) en de vermindering van de zorgconsumptie gemeten met het aantal extra polikliniekbezoeken, ≥ 1 spoedeisende hulp bezoeken per jaar of ≥ 1 ziekenhuisopnames per jaar gerelateerd aan de ziekte. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat het onderzoek antwoord zal geven op de vraag gesteld in de 'evidence gap'. Aan het hoofdonderzoek zullen naar verwachting geen Nederlandse patiënten meer kunnen deelnemen, daarom wordt er aanvullende data van de Nederlandse patiënten verzameld in het nevenonderzoek de 'Natpar monitor'.
- 2. Welk verschil in effect wordt door betrokken partijen als klinisch relevant beschouwd?*
Er is sprake van een klinisch relevant effect indien de score van de HPT-SD een verschil van ten minste 0,4 eenheden laat zien. Dit komt overeen met een effectgrootte van 0,67 wat weer overeenkomt met een intra-individuele afname van ongeveer 1 punt op de 7-puntsschaal van de Patient Global Impression of Severity voor hypoparathyreoïdie vragenlijst. Deze 1 punt afname in de score komt overeen met een verandering in de ernst van de hypoparathyreoïdie, zoals gescoord door de patiënt, van 'gemiddeld' naar 'mild' of van 'ernstig' naar 'gemiddeld'. Momenteel is er nog onvoldoende data beschikbaar om een precieze afkapwaarde of *Minimal Clinically Important Difference* vast te stellen. In de 401 studie zullen data worden verzameld en zal de waarde en betrouwbaarheid van de HPT-SD vragenlijst worden geëvalueerd. Zodoende kan na afloop van

het VT-traject een nauwkeuriger afkapwaarde voor de HPT-SD score worden gedefinieerd.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

3. *Exit-criteria en exit strategie*

Er is een communicatieplan opgesteld waarin staat beschreven hoe patiënten worden voorgelicht over dat de behandeling met rhPTH 1-84 een tijdelijke vergoeding in onderzoeksverband betreft. De betrokken partijen committeren zich in het convenant aan het meewerken aan uitstroom uit de voorwaardelijke toelating na afloop van het voorwaardelijke toelatingstraject, ook in het geval van een negatief besluit over pakkettoelating.

Datum
6 oktober 2021

Onze referentie
2021030514

4. *Is het duidelijk wie de zorg gaan leveren in het kader van de voorwaardelijke toelating en is er toestemming verkregen van de medisch-ethische commissie voor uitvoering van het nevenonderzoek?*
In het convenant is vastgesteld dat het LUMC de zorg gaat bieden in het kader van het nevenonderzoek. Het nevenonderzoek is niet-WMO plichtig.

5. *Zijn de gemaakte afspraken m.b.t. monitoring van de voortgang van het onderzoek voldoende?*

In het convenant is vastgelegd wat het tijdschema zal zijn van de genoemde onderzoeken binnen de VT periode. Het Zorginstituut monitort de voortgang van het onderzoek nauwgezet en zal u hiervan jaarlijks verslag doen. Indien tijdens de VT periode blijkt dat het tijdschema niet wordt gevolgd of er andere relevante ontwikkelingen zijn, zal het Zorginstituut u zo nodig adviseren de VT voortijdig te beëindigen.

6. *Start- en stop-criteria*

De criteria voor het starten en stoppen van de behandeling met het geneesmiddel zijn in lijn met de criteria van het label. De behandeling met rhPTH 1-84 dient enkel gestart te worden wanneer er is aangetoond dat de toestand van de patiënt niet adequaat kan worden gecontroleerd met de standaardtherapie uit de Nederlandse richtlijn. Voortzetten van de behandeling dient enkel te geschieden bij een verbetering op de kwaliteit van leven of een afname in het zorggebruik. De indicatiestelling wordt onafhankelijk gecontroleerd door de aangestelde indicatiecommissie.

Concluderend heeft het Zorginstituut er vertrouwen in dat het VT-traject van rhPTH 1-84 tot het basispakket succesvol kan verlopen. Hiermee bereiken we dat binnen 3,5 jaar duidelijke conclusies getrokken kunnen worden over de stand van de wetenschap en praktijk van 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.