



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2021034020

Datum 7 oktober 2021  
Betreft Vervolgadvies voorwaardelijke toelating ataluren (Translarna) bij  
spierdystrofie van Duchenne

**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**  
2021034020

Geachte staatssecretaris Blokhuis,

Op basis van ons advies van 24 november 2020<sup>1</sup> heeft u ataluren (Translarna®) voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder 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 VT<sup>2</sup> 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 voor 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 ataluren. Wij adviseren u daarom om ataluren voor een periode van 2,5 jaar voorwaardelijk toe te laten tot het basispakket voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder en de regelgeving dienaangaande te wijzigen.

Er zullen naar verwachting maximaal 21 patiënten in Nederland in aanmerking komen voor behandeling met ataluren. Gezien er geen Nederlandse patiënten kunnen worden opgenomen in het lopende internationale hoofdonderzoek, zal er aanvullende data van deze Nederlandse patiënten worden verzameld in een nevenonderzoek. De deelnemende behandelcentra zijn het Leiden Universitair Medisch Centrum (LUMC) en het RadboudUMC.

<sup>1</sup> <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2020/11/24/advies-over-kandidaat-voorwaardelijke-toelating-ataluren-translarna>

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

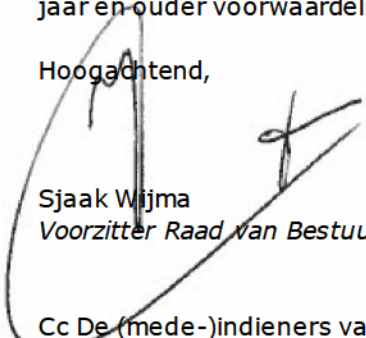
**Datum**  
7 oktober 2021

**Onze referentie**  
2021034020

Als het Zorginstituut aan het einde van de periode van de VT concludeert dat ataluren 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 ataluren uit het basispakket stop worden gezet.

In de bijlage vindt u de toelichting die ten grondslag ligt aan het advies om ataluren voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder 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 ataluren

In het opgestelde convenant komen de voorwaarden, genoemd in uw kaderbrief VT<sup>1</sup> 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 ataluren voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder. In de initiële beoordeling van ataluren is door het Zorginstituut geconcludeerd dat dit middel niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk op basis van onvoldoende bewijs.

- 1. Adresseert het voorgestelde hoofdonderzoek de benoemde evidence gap?*

Het VT-traject sluit aan op lopende internationale onderzoeken naar de effectiviteit en veiligheid van ataluren voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder. In het hoofdonderzoek (de 041) studie wordt de effectiviteit van ataluren vergeleken met placebo. Alle patiënten in het hoofdonderzoek worden behandeld met ataluren of placebo. De primaire uitkomstmaat in het hoofdonderzoek is de 6 minuten loop afstand (6MWD). De voor de beoordeling mogelijke cruciale secundaire uitkomstmaten zijn gericht op verschillende tijd-functie testen. Naast het hoofdonderzoek lopen er ook een observationele registerstudie (de 025 studie) en twee studies waarin de farmacodynamische aanname dat ataluren het ribosoom over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul laat heenlezen verder wordt onderzocht (de 045 en 046 studie). Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat het hoofdonderzoek in combinatie met deze nevenonderzoeken antwoord gaat 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 een nevenonderzoek.
- 2. Welk verschil in effect wordt door betrokken partijen als klinisch relevant beschouwd?*

Er is sprake van een klinisch relevant effect indien de score op de 6MWD in de 041 studie tenminste een verbetering van 30 meter laat zien waarbij er ten minste ook bevestiging moet komen van de effectiviteit in de snelle achteruitgang en stabiele fase patiënten. Volgens de behandelaren kan er momenteel nog geen matrix gegeven worden met de meest relevante eindpunten (en eventueel MCIDs) voor de stabiele en versnelde achteruitgangsfase. Daarom is het van belang om in de loop van het onderzoek inzicht te krijgen in wat men een klinisch relevante verbetering acht bij patiënten in deze fasen. Wanneer nieuwe wetenschappelijke inzichten rondom klinische relevantie grenzen zich aandienen tijdens de periode van de VT, welke worden gedragen door de Nederlandse behandelaren, zal het Zorginstituut deze meewegen in de eindbeoordeling van ataluren.

Zorginstituut Nederland  
Zorg  
Geneesmiddelen

**Datum**  
7 oktober 2021

**Onze referentie**  
2021034020

3. *Wordt er een nevenonderzoek opgezet?*  
Er wordt een nevenonderzoek opgezet voor de Nederlandse patiënten die momenteel niet meer kunnen deelnemen aan de lopende internationale hoofdonderzoeken maar wel een indicatie hebben voor de behandeling. De onderzoeksduur van het nevenonderzoek is tot en met het einde van het VT-traject.
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 en het RadboudUMC de zorg gaan 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. *Exit-criteria en exit strategie*  
Er is een communicatieplan opgesteld waarin staat beschreven hoe patiënten worden voorgelicht over dat de behandeling met ataluren een tijdelijke vergoeding in onderzoekverband betreft. De betrokken partijen committeren zich in het convenant aan het meewerken aan uitstroom uit de voorwaardelijke toelating na afloop van het voorwaardelijke toelatingstraject, in het geval van een negatief besluit over pakkettoelating.
7. *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 indicatiestelling wordt onafhankelijk gecontroleerd door de aangestelde indicatiecommissie.

Concluderend geven de gemaakte afspraken voldoende vertrouwen om het VT-traject te starten. Het Zorginstituut verwacht binnen 2,5 jaar duidelijke conclusies te kunnen trekken over de stand van de wetenschap en praktijk van ataluren bij de behandeling van patiënten met spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder.