Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland

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
J. Scheffers
warcg@zinl.nl

Onze referentie
2023044344

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

2023044344

Datum 27 februari 2025
Betreft Voortgangsrapportage voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals, en exceptionals

Geachte mevrouw Agema,

In deze brief lichten wij de voortgang toe van de voorwaardelijke toelating (VT) weesgeneesmiddelen, conditionals, en exceptionals van verslagjaar 2024.

Met de procedure VT weesgeneesmiddelen, conditionals, en exceptionals zet het Zorginstituut in op proactief pakketbeheer om passende zorg te bevorderen. Patiënten met een ernstige aandoening en onvervulde behandelbehoefte kunnen middels deze procedure onder voorwaarden in aanmerking komen voor vergoeding van veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat de middelen nog niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk (SWP). Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op SWP, blijft het geneesmiddel na een positieve SWP-beoordeling in het basispakket of stroomt het na een negatieve SWP-beoordeling het basispakket uit.

In 2024 waren twee geneesmiddelen, rhPTH 1-84 (Natpar®) en ataluren (Translarna®), voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket.

rhPTH 1-84 (Natpar®)
Op 2 november 2022 informeerden wij uw voorganger over de onoplosbare productieproblemen bij Takeda, waardoor de productie van rhPTH 1-84 eind 2024 wereldwijd zou worden stopgezet.[1] Aangezien rhPTH 1-84 een *unmet medical need* vervulde en patiënten bij overstappen naar een alternatief hoogstwaarschijnlijk ontregeld raken, pleitte het Zorginstituut er voor om behandelaren en patiënten genoeg ruimte te bieden om over te stappen naar een alternatief. Wij adviseerden uw voorganger om het VT-traject voort te zetten. Het ging om 20 patiënten die waarschijnlijk nog maximaal 1 jaar behandeld zouden worden met rhPTH 1-84. Op 21 februari 2024 adviseerden wij uw voorganger het VT-traject van rhPTH 1-84 vroegtijdig te beëindigen en informeerden wij u dat op dat moment nog 3 patiënten met rhPTH 1-84 werden behandeld.[2] Per 1 mei 2024 is het VT-traject van rhPTH 1-84 vroegtijdig beëindigd. De voortgang van het VT-

[1] Voortgang voorwaardelijk toelatingstraject van rhPTH 1-84 (Natpar®) | Advies | Zorginstituut Nederland

[2] Advies - Vroegtijdige beëindiging van de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen rhPTH 1-84 (Natpar®) en ataluren (Translarna®) | Advies | Zorginstituut Nederland

traject van dit middel, dat eind 2024 van de markt is gehaald, is verder niet meer met partijen besproken.

Ataluren (Translarna®)
Vanwege het negatieve advies van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) (dd 26 januari 2024) over het vernieuwen van de marktauthorisatie van ataluren heeft het Zorginstituut uw voorganger op 21 februari 2024 geadviseerd om het VT-traject van ataluren vroegtijdig te beëindigen indien de Europese Commissie (EC) het CHMP-advies overneemt.[3] Zoals is vastgelegd in de exitstrategie zal de registratiehouder in dat geval stoppen met leveren van ataluren aan patiënten, wat betekent dat patiënten de behandeling zullen moeten staken. In mei 2024 werd duidelijk dat de EC het advies van de CHMP niet overnam. Op 6 augustus 2024 informeerden wij u hierover en adviseerden u om het VT-traject van ataluren met 1 jaar te verlengen.[4] De verwachting was dat het definitieve EC-besluit op basis van de herbeoordeling nog zeker tot eind 2024 op zich laat wachten. In oktober 2024 adviseerde de CHMP definitief negatief over het vernieuwen van de marktauthorisatie van ataluren. Op dit moment is onduidelijk of de EC het CHMP-advies deze keer wel overneemt. Ons advies om het VT-traject van ataluren vroegtijdig te beëindigen indien de EC het CHMP-advies overneemt, geldt nog steeds.

De voortgang van het VT-traject van ataluren is in een bijeenkomst met alle betrokken partijen in december 2024 besproken. Achtergrondinformatie over het VT-traject van ataluren is opgenomen in de bijlage van deze brief.

Vooruitblik 2025

Aangezien het Zorginstituut over meerdere geneesmiddelen met partijen in gesprek is, verwacht het Zorginstituut u dit jaar verschillende (potentiële) kandidaten voor te leggen. Deze maand adviseerden wij u om een VT-traject voor teduglutide (Revestive®) te starten.[5] Atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) was in 2023 reeds aangemerkt als potentiële VT-kandidaat. Het Zorginstituut verwacht voor deze middelen in 2025 nieuwe VT-trajecten te starten, mits de convenantsfase van atidarsagene autotemcel succesvol wordt doorlopen en u ons advies over teduglutide overneemt. De financiële arrangementen van beide middelen zijn reeds succesvol afgesloten. Het valt op dat beide middelen relatief lang geleden zijn aangemerkt als potentiële VT-kandidaat. Het Zorginstituut onderzoekt daarom in 2025 hoe de doorlooptijd van de periode waarin het convenant wordt opgesteld kan worden verkort. Risdiplam (Evrysdi®) is in 2023 aangemerkt als potentiële VT-kandidaat voor een gezamenlijk traject met nusinersen (Spinraza®). De poging om een gecombineerde VT met de twee middelen te starten bleek lastiger dan gedacht. Onlangs informeerden wij u dat een gezamenlijk VT-traject niet door zal gaan. Inmiddels is het Zorginstituut in gesprek met de registratiehouder van risdiplam om de mogelijkheden voor een

[3] Advies - Vroegtijdige beëindiging van de voorwaardelijke toelating van geneesmiddelen rhPTH 1-84 (Natpar®) en ataluren (Translarna®) | Advies | Zorginstituut Nederland

[4] Advies - verleng opnieuw voorwaardelijk toelatingstraject ataluren (Translarna®) | Advies | Zorginstituut Nederland

[5] Advies - voorwaardelijk toelaten teduglutide (Revestive®) voor de behandeling van kortedarmsyndroom | Advies | Zorginstituut Nederland

losstaand VT-traject voor risdiplam voor patiënten met spinale musculaire atrofie die ouder zijn dan 25 jaar en niet behandeld kunnen worden met nusinersen te verkennen.

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg Geneesmiddelen

Datum
27 februari 2025

Onze referentie
2023044344

Bijlage 1. Achtergrondinformatie ataluren (Translarna®)

Titel	**Ataluren (Translarna®)**
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Ataluren is geregistreerd 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. Duchenne is een ernstige, progressieve en zeer zeldzame genetische spierziekte die onder andere leidt tot een snelle achteruitgang van het fysiek functioneren vanaf de vroege kinderjaren. Deze progressieve spierziekte wordt meestal voor het 5e levensjaar ontdekt. Het grootste deel van de patiënten zit voor het 13e jaar in een rolstoel. Tot een leeftijd van ongeveer 7 jaar kunnen door normale motorische ontwikkeling ook bij kinderen met Duchenne motorische functies nog toenemen.
Te onderzoeken interventie	Ataluren (Translarna®)
Start tot einde VT	1 november 2021 tot 1 oktober 2025
Indienende registratiehouder	PTC Therapeutics International Limited (PTC)
Deelnemende centra	LUMC en Radboud UMC; werken samen in het Duchenne Centrum Nederland (DCN)
Overige betrokken partijen	• Stichting Duchenne Parent Project (SDPP) • Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)
2 Informatie over VT onderzoek	
Hoofdonderzoek	Het hoofdonderzoek (STUDIE 1) betreft een afgeronde, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 72 weken, gevolgd door een open-labelperiode van 72 weken. Het doel is om de langetermijneffecten van ataluren op de ziekteprogressie te karakteriseren.
Primaire uitkomstmaat	Veranderingshelling in 6 minute walking distance (MWD) gedurende 72 weken
Secundaire uitkomstmaten	• Verandering van baseline naar week 72 in 6MWD • Verandering van baseline naar week 72 in tijd om te rennen/lopen 10 meter • Verandering van baseline naar Week 72 in tijd om 4 traptreden omhoog te gaan • Verandering van baseline naar Week 72 in tijd om 4 traptreden af te gaan • Verandering van baseline naar week 72 in North Star Ambulatory Assessment (NSAA) totale score • Tijd tot verlies van het loopvermogen gedurende 72 weken • Tijd tot verlies van het vermogen om een trap op te lopen gedurende meer dan 72 weken • Tijd tot verlies van het vermogen om een trap af te gaan gedurende meer dan 72 weken • Risico op verlies van NSAA-items gedurende 72 weken • Aantal bijwerkingen beschouwd als veroorzaakt door het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 72 weken
Hypothese	Er is een significant effect van ataluren op het lopen en uithoudingsvermogen bij proefpersonen met nmDMD bij beoordeling van verschillende uitkomstmaten. Ataluren wordt goed verdragen.

Nevenonderzoeken	Nevenonderzoek 1: Er liep een 'Real World' 025o observationele registerstudie met een maximale follow-upperiode van 5 jaar. Hoewel de studie primair is opgezet om te kijken naar de veiligheid, biedt deze registerstudie wel de mogelijkheid om te kijken naar diverse mijlpaalgebeurtenissen zoals verlies van het loopvermogen. Nevenonderzoek 2: Er liepen twee fase-2-studies waarin dystrofineniveaus worden bepaald bij patiënten met Spierdystrofie van Duchenne (nmDMD). Hiermee kan een farmacodynamische bevestiging worden gevonden van de aanname dat ataluren het ribosoom over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul laat heenlezen. Nevenonderzoek 3: Monitor: LUMC en RADBOUD UMC (DCN) verstrekken op het einde van de VT-periode een analyse waarin tenminste de volgende data in geaggregeerde vorm staan opgenomen: gemiddelde behandelduur, aantal patiënten gestart/gestopt (+reden voor stop) en bijkomende gemiddelde leeftijden, gemiddelde toe- of afname op de cruciale en belangrijke effectiviteitsparameters en overzicht belangrijkste veiligheidsparameters. De geaggregeerde data komen voort uit het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). LUMC en RADBOUD UMC (DCN) zullen specifiek ook aangeven in welke ziektefase de in Nederland behandelde patiënten zich bevonden op het moment van start van de behandeling (stabiele fase/mid-range of rapid decline).
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Nevenonderzoek 3: Van 1 november 2021 tot 31 december 2022 kregen 15 patiënten via VT toegang tot ataluren. Sindsdien zijn er 6 patiënten gestopt met de behandeling, waardoor er nu nog 9 patiënten behandeld worden met ataluren binnen de VT en1 op basis van compassionate use.
Bijzonderheden	De CHMP heeft een definitief, negatief advies uitgebracht over het vernieuwen van de markauthorisatie van ataluren. Dit houdt in dat ataluren van de Europese markt wordt gehaald na overname van het CHMP-advies door de EC. Het Zorginstituut heeft daarom geadviseerd om het VT-traject van ataluren vroegtijdig te beëindigen. De EC heeft het CHMP-advies echter nog niet overgenomen.