



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

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

2023000582

Datum 1 maart 2023
Betreft Voortgangsrapportage voorwaardelijke toelating
weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals

Onze referentie
2023000582

Geachte heer Kuipers,

Hierbij ontvangt u de *Voortgangsrapportage van de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals* van verslagjaar 2022.

Met de procedure voorwaardelijke toelating (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, die vanwege onvoldoende bewijs nog niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op de stand van de wetenschap en praktijk, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

Eén keer per jaar wordt er per VT-traject een bijeenkomst georganiseerd om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen van het VT-traject te bespreken. Naar aanleiding van dit jaarlijkse monitoringsmoment beoordeelt het Zorginstituut de voortgang op basis van onder meer de patiëntinclusie en haalbaarheid van het onderzoekstraject. Hierover brengt het Zorginstituut een rapport uit waarin ook wordt geadviseerd over eventuele aanpassing of beëindiging van de VT-trajecten.

De VT-procedure is sinds oktober 2019 van kracht. Sinds oktober en november 2021 zijn de eerste drie VT-trajecten gestart voor vier geneesmiddelen. Omdat deze trajecten nu allemaal minimaal één jaar lopen, brengt het Zorginstituut de eerste voortgangsrapportage uit.

Het Zorginstituut adviseert om alle drie de VT-trajecten voort te zetten. De verwachting is dat het Zorginstituut in 2023 zal beoordelen of entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®) voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het VT-traject van deze middelen zal dan mogelijk voortijdig kunnen worden afgerond. Het VT-traject van rhPTH 1-84 (Natpar®) zal dit jaar voortijdig eindigen, aangezien behandelaren vanwege de naderende productiestop het jaar 2023 gebruiken om hun patiënten over te zetten op een alternatief. Hierover informeerden wij u op 2 november 2022 (onze referentie:

202204285). Het VT-traject van ataluren (Translarna®) zal uiterlijk 1 februari 2024 aflopen, wat betekent dat het Zorginstituut in 2023 zal starten met beoordelen of het middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Aangezien het Zorginstituut over meerdere middelen met partijen in gesprek is, verwacht het Zorginstituut u het komende jaar verschillende potentiële kandidaten voor te leggen en enkele VT-trajecten te starten. Daarnaast wil het Zorginstituut internationaal meer aandacht vragen voor deze proactieve vorm van pakketbeheer. Het Zorginstituut zal daarom de komende tijd investeren in het uitwisselen van ervaringen met andere Europese landen, zodat ook in de toekomst patiënten met een ernstige aandoening en een nog on vervulde behandelbehoefte in aanmerking komen voor een behandeling met een veelbelovend geneesmiddel.



Datum
1 maart 2023

Onze referentie
2023000582



Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals

Voortgangsrapportage verslagjaar 2022

Datum	1 maart 2023
Status	Definitief

Colofon

Volgnummer	2022050821
	Mw. Dr. F. van Heesch
Afdeling Team	Zorg Geneesmiddelen
Uitgebracht aan	Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Inhoud

Colofon—1

Samenvatting—5

Inleiding—7

1 Totstandkoming voortgangsrapportage—9

2 De voorwaardelijke toelatingstrajecten—11

- 2.1 Inleiding—11
- 2.2 Entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®)—11
 - 2.2.1 Voortgang dataverzameling—11
 - 2.2.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—12
 - 2.2.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—12
 - 2.2.4 Onvervulde behandelbehoefte—13
 - 2.2.5 Conclusie m.b.t. de voortgang—13
- 2.3 Ataluren (Translarna®)—13
 - 2.3.1 Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoeken—13
 - 2.3.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—14
 - 2.3.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—15
 - 2.3.4 Onvervulde behandelbehoefte—15
 - 2.3.5 Conclusie m.b.t. de voortgang—15
- 2.4 Recombinant humaan parathyreoïdhormoon 1-84 (rhPTH 1-84) (Natpar®)—15
 - 2.4.1 Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek—15
 - 2.4.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur—16
 - 2.4.3 Commentaar van de onderzoeksgroep—16
 - 2.4.4 Onvervulde behandelbehoefte—16
 - 2.4.5 Conclusie m.b.t. de voortgang—16

3 Conclusie—17

Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten—19

Samenvatting

De procedure voorwaardelijke toelating (VT) weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* is opgezet om bepaalde, veelbelovende geneesmiddelen onder voorwaarden tijdelijk toe te laten tot het basispakket. De VT heeft als doel om te zorgen voor een gecontroleerde toegang tot het geneesmiddel voor patiënten die volgens de geregistreerde indicatie voor behandeling in aanmerking komen. Een ander doel is om de effectiviteit en mogelijkheden tot bevordering van doelmatige inzet van deze geneesmiddelen te onderzoeken. Zo bevordert het Zorginstituut middels proactief pakketbeheer passende zorg.

Sinds september 2021 zijn de eerste voorwaardelijke toelatingstrajecten van start gegaan. Dit rapport bevat de voortgangsrapportages van de drie voorwaardelijke toelatingstrajecten die in 2022 gaande waren. Het gaat om 4 geneesmiddelen die de minister ten minste tot en met 31 december 2022 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

- 1 **Entrectinib (Rozlytrek®)** en **larotrectinib (Vitrakvi®)** voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen (van 12 jaar en ouder) met solide tumoren die een neurotrofe tyrosine kinase (NTRK)-genfusie vertonen,
 - die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
 - die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer,
 - die geen bevredigende behandelopties hebben.
- 2 **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.
- 3 Recombinant humaan parathyroïdhormoon 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.

Per VT-traject is een klankbordgroep samengesteld – bestaande uit een vertegenwoordiging van de betrokken registratiehouder, onderzoeksgroep, beroepsvereniging en patiëntenvereniging – die één keer per jaar bijeenkomt. In de bijeenkomst, waarbij het Zorginstituut als toehoorder aanwezig is, wordt de voortgang van en bijzonderheden in de uitvoering van het/de onderzoek(en) besproken met alle betrokken partijen. Voor dit rapport heeft het Zorginstituut gebruik gemaakt van input van de verschillende betrokken partijen die voorafgaand aan of gedurende de klankbordgroep bijeenkomsten is opgehaald.

Het Zorginstituut adviseert om alle drie de VT-trajecten voort te zetten. De verwachting is dat het VT-traject van entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®) in 2023 wordt afgerond. Het VT-traject van rhPTH 1-84 (Natpar®) zal dit jaar eveneens eindigen, aangezien behandelaars vanwege de naderende productiestop het jaar 2023 gebruiken om hun patiënten over te zetten op een alternatief. Het VT-traject van ataluren (Translarna®) zal uiterlijk 1 februari 2024 aflopen met een eindbeoordeling van het Zorginstituut.

Inleiding

Sinds september 2021 zijn de eerste voorwaardelijke toelatingstrajecten van start gegaan. Dit rapport bevat de voortgangsrapportages van de drie voorwaardelijke toelatingstrajecten die in 2022 gaande waren. Deze drie trajecten hebben betrekking op vier geneesmiddelen die voorwaardelijk worden vergoed vanuit het basispakket.

Bijna alle nieuwe geneesmiddelen stromen al dan niet na een expliciete beoordeling door het Zorginstituut of zorgverzekeraars het basispakket in. In incidentele gevallen vindt instroom niet plaats, bijvoorbeeld vanwege gebrek aan wetenschappelijk bewijs omtrent effectiviteit, waardoor de zorg (nog) niet voldoet aan het wettelijke criterium Stand van de Wetenschap en Praktijk (SWP). Dit zien we o.a. bij geneesmiddelen die versneld, en daarmee op basis van een nog niet volledig doorlopen onderzoeksprogramma, voorlopig zijn toegelaten tot de markt door de EMA. Dit speelt o.a. bij weesgeneesmiddelen, *conditionals* (geneesmiddelen die met voorwaarden tot de markt zijn toegelaten) en *exceptionals* (geneesmiddelen die onder exceptionele omstandigheden tot de markt zijn toegelaten). Voor deze middelen kan het moeilijker zijn voor onderzoekers (snel) bewijs te verzamelen over effectiviteit, vanwege de kleine patiëntpopulaties en/of het langzame, progressieve en heterogene verloop van ziekte. In oktober 2019 is een procedure voor voorwaardelijke toelating (VT) van weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* (hierna benoemd als VT) door het Zorginstituut en VWS opgesteld en geïntroduceerd. Hierdoor kunnen patiënten, mits er aan de voorwaarden van de VT voldaan wordt, toch nog in aanmerking komen voor vergoeding van deze veelbelovende geneesmiddelen vanuit het basispakket, ondanks dat de middelen nog niet voldoen aan SWP. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op de SWP, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

In 2022 werden vier geneesmiddelen voorwaardelijk vergoed vanuit het basispakket. Mochten wij bij een traject stagnatie in de voortgang van het onderzoek of relevante ontwikkelingen signaleren die een succesvolle afloop van het VT-traject (kunnen) belemmeren, dan zullen wij daarvan melding maken en, zo nodig, daarop toegesneden voorstellen tot besluitvorming doen.

In Hoofdstuk 1 bespreken wij hoe de voortgangsrapportage tot stand is gekomen. In hoofdstuk 2 gaan wij per VT-traject in op de voortgang, eventuele bijzonderheden en trekken wij een conclusie over de voortgang van het VT-traject. Indien noodzakelijk, geven wij tevens de minister een advies over het al dan niet continueren of verlengen van de duur van een VT-traject. In hoofdstuk 3 is de overkoepelende conclusie weergegeven.

1 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de 3 VT-trajecten die in 2022 gaande waren. Het gaat om 4 geneesmiddelen die de minister ten minste tot en met 31 december 2022 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

- 1 **Entrectinib (Rozlytrek®)** en **larotrectinib (Vitrakvi®)** voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen (van 12 jaar en ouder) met solide tumoren die een neurotrofe tyrosine kinase (NTRK)-genfusie vertonen,
 - die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
 - die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer,
 - die geen bevredigende behandelopties hebben.^{1,2}
- 2 **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.
- 3 Recombinant humaan parathyroïdhormoon 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.

Per VT-traject is een klankbordgroep samengesteld die één keer per jaar op uitnodiging van de onderzoeksgroep bijeenkomt. In de bijeenkomst wordt met alle betrokken partijen de voortgang van en bijzonderheden in de uitvoering van het/de onderzoek(en) besproken. Voor dit rapport hebben wij gebruik gemaakt van de van iedere onderzoeksgroep ontvangen verslagen van de klankbordbijeenkomsten. Daarnaast hebben wij aan de onderzoeksgroep gevraagd om tekst aan te leveren voor de paragrafen 'ontwikkelingen in de internationale literatuur', 'commentaar van de onderzoeksgroep' en 'onvervulde behandelbehoefte'. Vervolgens is aan de registratiehouders gevraagd om een inhoudelijk check uit te voeren op de paragrafen die gaan over de voortgang van hun eigen product in de VT. Deze commentaren hebben wij verwerkt.

In het hiernavolgende hoofdstuk komen per VT-traject de volgende punten kort aan bod:

- aanduiding van interventie en indicatie, periode van VT en achtergrondinformatie;
- informatie over de voortgang van het hoofdonderzoek en eventueel nevenonderzoek;
- ontwikkelingen in de internationale literatuur;
- commentaar van de onderzoeksgroep;

¹ Entrectinib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen

- die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en
- die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer,
- die geen toereikende behandelopties hebben.

² Larotrectinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen,

- die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
- die geen bevredigende behandelopties hebben.

- on vervulde behandelbehoefte;
- conclusie en advies aan de minister.

Verder hebben wij in **bijlage 1** meer informatie over de aandoening en het hoofd- en nevenonderzoek opgenomen. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft de voortgangsrapportage vastgesteld en uitgebracht aan de minister voor Medische Zorg en Sport.

2 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de 3 VT-trajecten die in 2022 gaande waren. Dit betreft de voorwaardelijke toelating van 4 geneesmiddelen.

2.2 Entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®)

Entrectinib en larotrectinib zijn vanaf 1 oktober 2021 tot 1 januari 2025 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Entrectinib en larotrectinib zijn tumor-agnostische geneesmiddelen. Ze worden gebruikt voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosine kinase (NTRK)-genfusie vertonen, ongeacht waar de tumor zit.^{3,4}

Er is veel onzekerheid over het aantal patiënten in Nederland dat in aanmerking komt voor behandeling met een NTRK-remmer, omdat de diagnostiek rondom de NTRK-genfusies nog verder georganiseerd moet worden. Momenteel wordt slechts een klein deel van de kankerpatiënten getest op een NTRK-genfusie. Er wordt geschat dat de incidentie 50 tot 203 patiënten per jaar betreft indien alle patiënten in Nederland zouden worden getest op NTRK-genfusies. Als realistische schatting voor de huidige Nederlandse situatie, waarin de diagnostiek nog verder moet worden georganiseerd, wordt 10-20 patiënten per jaar genoemd.

Omdat het bestaande beoordelingskader van het Zorginstituut nog niet toereikend is voor tumor-agnostische middelen, kan er nog niet worden vastgesteld of deze middelen voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom is het beleidskader voor de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* specifiek voor tumor-agnostische geneesmiddelen verruimd in 2021. Dit houdt in dat er een fase plaatsvindt (fase 1) voorafgaand aan het reguliere traject (fase 2) van de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. In fase 1 staat het ontwikkelen van een passende onderzoeksmethodiek en bijbehorend beoordelingskader door het Zorginstituut centraal. Daarnaast vindt in deze fase dataverzameling plaats van Nederlandse patiënten die behandeld worden met de betreffende geneesmiddelen via het DRUG Access platform (DAP).

2.2.1 Voortgang dataverzameling

Er zijn in totaal elf patiënten aangemeld bij het DRUG Access studieteam, welke allemaal zijn goedgekeurd voor behandeling. Drie patiënten kwamen echter niet aan behandeling toe, omdat zij ofwel klinisch te snel achteruitgingen (twee patiënten) of weloverwogen afzagen van behandeling (één patiënt). Twee van de acht patiënten zijn kort na het starten van de behandeling gestopt (<1 maand behandeld). Eén van de twee vanwege een *serious adverse event*. Bij de ander was dat niet het geval.

³ Entrectinib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen

- die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en
- die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer,
- die geen toereikende behandelopties hebben.

⁴ Larotrectinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen,

- die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en
- die geen bevredigende behandelopties hebben.

Zes patiënten zijn nog *on-study*. Alle patiënten worden behandeld met larotrectinib.

2.2.2

Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Entrectinib

- In april 2022 is een geüpdatete analyse van ALKA-372-001, STARTRK-1 (fase 1 studies) en STARTRK-2 (fase 2 studie) gepubliceerd (Demetri *et al.*, Clin Cancer Res, 2022). Daarmee is de gepubliceerde dataset toegenomen van N=54 naar N=121. De resultaten liggen in lijn met de eerder gepubliceerde resultaten. Daarnaast is de SmPC geüpdatete (150 patiënten van 12 jaar of ouder en 5 patiënten jonger dan 12 jaar). In oktober 2022 is een analyse van STARTRK-NG (fase 1/2 studie) gepubliceerd waarin bij kinderen en jongvolwassen (<22 jaar) met solide NTRK-fusie positieve tumoren of ROS1-fusie positieve tumoren de werkzaamheid van entrectinib is onderzocht (Desai *et al.*, 2022).
- Recentelijk is een studie gepubliceerd welke inzicht geeft in de kosteneffectiviteit van entrectinib in de Nederlandse setting (Huygens *et al.*, 2022). Hierin concluderen de auteurs dat indien de testkosten *niet* worden meegenomen de incrementele kosten-effectiviteitsratio (ICER) €36.290/QALY is. Worden de testkosten *wel* meegenomen, dan is het geneesmiddel niet meer kosteneffectief (ICER = €169.957/QALY). Hierbij merken we op dat de testkosten niet enkel zijn toe te schrijven aan de NTRK-remmers, aangezien uit het testresultaat kan blijken dat een patiënt een mutatie heeft waarvoor een andere doelgerichte therapie aangewezen is.
- De CieBOM bracht in februari 2022 een voorlopig positief advies uit in afwachting van de *peer-reviewed* publicaties van de door de EMA gevraagde aanvullende analyses.

Larotrectinib

- Er is sinds september 2021 (start van het VT-traject) een MAIC-analyse gepubliceerd (Carsten *et al.*, 2023). De analyse suggereert een langere algehele overleving met larotrectinib vergeleken met non-TRK-inhibitor *standard of care* bij patiënten met TRK-fusie-positieve tumoren. Daarnaast wordt jaarlijks de SmPC geüpdatete (225 patiënten) en zijn er drie publicaties verschenen die rapporteren over de effectiviteit en veiligheid van larotrectinib binnen specifieke tumorlocaties:
 - TRK-fusiepositief schildkliercarcinoom (Waguespack *et al.*, 2022);
 - TRK-fusiepositieve longkankers (Drilon *et al.*, 2022);
 - TRK-fusiepositief speekselklierkanker (Le *et al.*, 2022).
- Ook is recentelijk een studie gepubliceerd welke inzicht geeft in de kosteneffectiviteit van larotrectinib in de Nederlandse setting (Michels *et al.*, 2022). Hierin concluderen de auteurs dat, indien de testkosten *niet* worden meegenomen, de ICER €41.424/QALY is.
- De CieBOM bracht in februari 2022 een voorlopig positief advies uit in afwachting van de *peer-reviewed* publicaties van de door de EMA gevraagde aanvullende analyses.

Er zijn twee indirecte vergelijkingen gepubliceerd waarbij de effectiviteit en veiligheid van larotrectinib en entrectinib bij NTRK-fusie kanker met elkaar zijn vergeleken (Garcia-Foncillas *et al.*, 2022 en Carlson *et al.*, 2022).

2.2.3

Commentaar van de onderzoeksgroep

De inclusie van patiënten loopt achter op de verwachting. Dit komt voornamelijk doordat testen geen verzekerde zorg is en daardoor niet op grote schaal wordt toegepast. In samenwerking met het Zorginstituut wordt in het 'Uitvoeringstraject Moleculaire diagnostiek' gekeken naar de effectiviteit en plaatsbepaling van

moleculair testen, waarbij rekening wordt gehouden met de toegankelijkheid en implementatie in de praktijk. Inmiddels zijn alle centra open en de NVMO en NVALT hebben hun leden geïnformeerd over de voorwaardelijke toelating van larotrectinib en entrectinib.

Alle patiënten in de VT zijn behandeld met larotrectinib. Het is onduidelijk wat hier de reden voor is. Het is aan de lokale behandelaar om de keuze te maken met welke NTRK-remmer een patiënt behandeld zal gaan worden. Vanuit het DRUG Access studieteam wordt niet gestuurd op gebruik van één van de twee NTRK-remmers. Daarnaast blijkt dat in het Prinses Máxima Centrum al verschillende patiënten <12 jaar *off-label* met entrectinib zijn behandeld, met name als er sprake is van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel.

2.2.4 *Onvervulde behandelbehoefte*

Er loopt in Nederland een studie met een nieuwe NTRK-remmer, namelijk reprotrectinib. Deze studie richt zich vooral op ROS1-translocatie en daarnaast op TRK en ALK. Entrectinib en larotrectinib zijn op dit moment de enige geregistreerde producten voor de behandeling van solide tumoren met een NTRK-genfusie. Een aanvraag voor een indicatie-uitbreiding van entrectinib voor pediatrische patiënten wordt verwacht in april 2023. Er lopen geen registratie-aanvragen voor nieuwe geneesmiddelen gericht op de behandeling van TRK-fusiekanker. Kortom, er is nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte.

2.2.5 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Tijdens de voorwaardelijke toelating hebben acht patiënten toegang gekregen tot een NTRK-remmer. Dit is minder dan de verwachte 10-20 patiënten per jaar (gelet op het huidige testlandschap). Sinds de zomer zijn alle expertisecentra open en in september 2023 komt er duidelijkheid over de vergoeding van testen. Als de vergoeding van de testen die nodig zijn om te bepalen of een patiënt in aanmerking kan komen voor een NTRK-remmer geregeld is, is het de verwachting dat het aantal patiënten dat behandeld zal worden met een NTRK-remmer, zal toenemen.

Een onderdeel van dit VT-traject is dat het Zorginstituut een nieuw beoordelingskader ontwikkelt voor tumor-agnostische middelen. Het concept-beoordelingskader is eind 2022 ter consultatie rondgestuurd aan partijen. Indien er in de definitieve versie van het beoordelingskader geen grote wijzigingen ten opzichte van de conceptversie plaatsvinden, is de verwachting dat het Zorginstituut na publicatie van het beoordelingskader in 2023 kan overgaan tot de eindbeoordeling van beide geneesmiddelen. Het Zorginstituut zal beoordelen of larotrectinib en entrectinib voldoen aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en wat de budget impact is. Indien uit deze beoordeling blijkt dat larotrectinib en entrectinib voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk, dan zal het VT-traject waarschijnlijk vroegtijdig eindigen (2023 i.p.v. 2024).

2.3 **Ataluren (Translarna®)**

Ataluren is vanaf 1 november 2021 tot 1 februari 2024 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen (nmDMD), bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder. Het aantal Nederlandse patiënten dat binnen de periode van de voorwaardelijke toelating met ataluren behandeld wordt, werd geschat op 21.

2.3.1 *Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoeken*

Hoofdonderzoek: In het gerandomiseerde, dubbelblinde-placebo-gecontroleerde onderzoek van 72 weken, gevolgd door een open-label periode van 72 weken

(studie 041) worden de langetermijneffecten van ataluren op de ziekteprogressie gekarakteriseerd. De dubbelblinde fase is inmiddels afgerond (ataluren: n=183 en placebo: n=176). Het onderzoek zal – inclusief de open label-fase – naar verwachting worden afgerond in december 2023. Er kunnen geen patiënten vanuit Nederland worden geïncloseerd. Het *Clinical Study Report* (van de dubbelblinde fase) is gedeeld met het Zorginstituut.

Nevenonderzoek 1: In het STRIDE-register (studie 025o) worden langetermijngegevens verzameld van nmDMD-patiënten die worden behandeld met ataluren in combinatie met de standaardzorg. Werkzaamheidsresultaten voor STRIDE-patiënten werden vergeleken met een *matched controlled natural history* populatie die alleen met standaardzorg werd behandeld (CINRG populatie). De maximale follow-up periode is 5 jaar. Omdat de inclusie bij aanvang van de voorwaardelijke toelating reeds gesloten was konden Nederlandse patiënten niet meer meedoen met de 025o studie. Bij een *cut-off* datum in januari 2022 waren 261 patiënten behandeld met ataluren. Hiervan is echter nog geen nieuwe *peer-reviewed* publicatie beschikbaar.

Nevenonderzoek 2: Nevenonderzoeken 2A en 2B zijn twee fase 2 studies die zijn opgezet om de farmacodynamische bevestiging te verkrijgen van de aanname dat ataluren het ribosoom over het nonsense stopcodon in het mRNA molecuul laat heenlezen. Nederlandse patiënten konden niet meedoen aan deze studies.

Nevenonderzoek 2A: In deze open-label, eenarmige fase 2-studie (045) wordt gekeken naar de verandering versus baseline in het niveau van dystrofine in biopten van spiercellen van 20 ambulante patiënten met nmDMD na 40 weken behandeling met ataluren. Het *Clinical Study Report* is gedeeld met het Zorginstituut.

Nevenonderzoek 2B: In deze single-site fase 2 studie werden twee assays gevalideerd die werden gebruikt voor de meting van dystrofine-niveaus in onderzoek 045 (nevenonderzoek 2A). Het *Clinical Study Report* is gedeeld met het Zorginstituut.

Nevenonderzoek 3: Dit onderzoek is opgezet om toegang tot ataluren via de voorwaardelijke toelating voor Nederlandse nmDMD-patiënten mogelijk te maken. Daartoe verstrekken het LUMC en het Radboud UMC (samen Duchenne Centrum Nederland (DCN)) 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 (plus reden voor stop) en bijkomende gemiddelde leeftijden, gemiddelde toe- of afname op de cruciale en belangrijke effectiviteitsparameters en een overzicht van de belangrijkste veiligheidsparameters. De geaggregeerde data komen voort uit het Elektronisch Patiënten Dossier (EPD). Het LUMC en Radboud UMC 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*). In totaal zijn 15 patiënten aangemeld voor het onderzoek en beoordeeld door de commissie. Alle 15 aanmeldingen zijn goedgekeurd door de indicatiecommissie (conform startcriteria). Bij twee patiënten adviseerde de indicatiecommissie om de behandeling met ataluren te stoppen. Eén patiënt stopte vanwege verlies van het loopvermogen. Bij de andere patiënt besloten de ouders tot stop met de behandeling vanwege tandenknarsen. Volgens de onderzoeksgroep was deze bijwerking niet gerelateerd aan de behandeling met ataluren.

2.3.2

Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Nieuwe resultaten van onderzoek 019, een multicenter, open-label internationaal onderzoek zijn in 2022 gepubliceerd (McDonald *et al.*, 2022). Het hoofddoel van onderzoek 019 is het beoordelen van de veiligheid op lange termijn bij patiënten die eerder waren blootgesteld aan ataluren in een door de registratiehouder gesponsord

klinisch onderzoek buiten de Verenigde Staten. De resultaten van dit onderzoek leidden niet tot aanpassing van de start- en stopcriteria.

2.3.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Er is nog geen *minimal clinical important difference* (MCID) voor de veranderingshelling in 6MWD vastgesteld. Literatuur is niet eenduidig in de groottes van de relevante MCIDs. Het is onduidelijk of er verschillende MCID's zijn per fase van het ziekteverloop. De registratiehouder gaat hierover in gesprek met relevante partijen, zodat hier in het finale dossier meer informatie over gegeven kan worden.

2.3.4 *Onvervulde behandelbehoefte*

Er is in de tussentijd geen nieuwe, alternatieve behandeling beschikbaar gekomen die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Deflazacort is sinds 1 januari 2023 beschikbaar op de Nederlandse markt. Aangezien dit middel voorheen conform de richtlijn *off-label* gebruikt en geïmporteerd werd, heeft dit geen invloed op het VT-traject van ataluren. Er is nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte.

2.3.5 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Vijftien Nederlandse patiënten kregen via voorwaardelijke toelating toegang tot ataluren. De inclusieperiode van het hoofdonderzoek is gestopt. De onderzoeksgroep zal het eindverslag met daarin de resultaten van dit onderzoek en een actuele systematische review van de internationale literatuur bij de registratiehouder en het Zorginstituut inleveren, zodat de registratiehouder vóór augustus 2023 een finaal vergoedingsdossier bij het Zorginstituut kan inleveren. Het Zorginstituut zal – binnen een half jaar daarna – beoordelen of ataluren bij de patiëntengroep voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'. Het Zorginstituut ziet geen aanleiding om het VT-traject van ataluren aan te passen of vroegtijdig te stoppen.

2.4 **Recombinant humaan parathyreoïdhormoon 1-84 (rhPTH 1-84) (Natpar®)**

Recombinant humaan parathyreoïdhormoon 1-84 (rhPTH 1-84) is vanaf 1 november 2021 tot 1 januari 2025 onder voorwaarden toegelaten tot het basispakket. Het middel is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met alleen standaardtherapie. Er zullen naar verwachting 100 patiënten in Nederland in aanmerking komen voor behandeling met rhPTH 1-84 via voorwaardelijke toelating.

2.4.1 *Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoek*

Hoofdonderzoek: De internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde SPH634-401 fase 4 studie is voltooid met 'Last Subject Out' op 19 mei 2022. De databasevergrendeling werd gerealiseerd op 4 augustus 2022. 93 van de beoogde 92 patiënten werden geïnccludeerd. Zeven patiënten staakten de studie voortijdig. Er wordt gestreefd om het *Clinical Study Report* tegen het einde van 2022 gereed te hebben.

Nevenonderzoek: De (Natpar®) Monitor is opgezet om Nederlandse patiënten die niet meer kunnen deelnemen aan het hoofdonderzoek via de voorwaardelijke toelating toch toegang te geven tot rhPTH 1-84. Er zijn in totaal 19 patiënten geïnccludeerd. Zestien patiënten werden doorverwezen vanuit de BALANCE studie. Eén van deze 16 patiënten werd niet goedgekeurd voor Natpar® omdat deze naast rhPTH 1-84 andere medicatie gebruikte. Eén van de 15 patiënten die wel werd goedgekeurd, is uiteindelijk niet gestart met de behandeling. Daarnaast beoordeelde de indicatiecommissie 9 nieuwe aanmeldingen. Daarvan zijn 7 patiënten

goedgekeurd. Twee van deze 7 patiënten konden de behandeling echter niet starten gezien het staken van de productie van Natpar®. Omdat er nog geen patiënten zijn die langer dan een jaar Natpar® gebruiken binnen de monitor zijn er tot nu toe nog geen patiënten herbeoordeeld.

2.4.2 *Ontwikkelingen in de internationale literatuur*

In het afgelopen jaar zijn er geen nieuwe publicaties verschenen over de (kosten)effectiviteit van rhPTH 1-84 bij de behandeling van therapieresistente hypoparathyreoïdie.

2.4.3 *Commentaar van de onderzoeksgroep*

Tot nu toe zijn 19 van de beoogde 100 Nederlandse patiënten via voorwaardelijke toelating behandeld met rhPTH 1-84. Deelname aan de Monitor werd beperkt door leveringsproblemen van rhPTH 1-84 die eerder dit jaar ontstonden. Tijdens de klankbordbijeenkomst gaven de behandelaren aan dat hun patiënten baat hebben bij het gebruik van rhPTH 1-84.

2.4.4 *Onvervulde behandelbehoefte*

Momenteel is palopegteriparatide (TransCon PTH®) – een ander langwerkend PTH middel – in ontwikkeling. Het is de verwachting dat TransCon PTH® in 2023 wordt geregistreerd. Verder zijn er geen vergelijkbare middelen in ontwikkeling. Gezien de leveringsproblemen met rhPTH 1-84, wordt er wereldwijd meer overgestapt op *off-label* teriparatide (kortwerkend), ondanks dat dit in de Europese richtlijn niet wordt aanbevolen. Kortom, er is geen alternatieve behandeling beschikbaar gekomen die voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk'. Er is daarom nog altijd sprake van een onvervulde behandelbehoefte.

2.4.5 *Conclusie m.b.t. de voortgang*

Op 4 oktober 2022 maakte fabrikant Takeda bekend dat de productie van rhPTH 1-84 eind 2024 wereldwijd wordt stopgezet vanwege leveringsproblemen die niet kunnen worden opgelost. Daarom zullen er geen nieuwe patiënten behandeld worden met rhPTH 1-84. Omdat het middel van de markt gehaald zal worden, zal rhPTH 1-84 na afloop van de voorwaardelijke toelating het pakket niet kunnen instromen. Daarom zal het Zorginstituut zoals eerder aangekondigd geen pakketbeoordeling uitvoeren. Aangezien rhPTH 1-84 een *unmet medical need* vervulde, zijn er op dit moment (nog) geen adequate alternatieven beschikbaar. Patiënten zullen daarom hoogstwaarschijnlijk ontregeld raken en bijbehorende klachten ervaren. Om die reden willen de behandelaren met de patiënt samen beslissen welk moment voor het overzetten naar een alternatief het meest geschikt is. Het Zorginstituut adviseerde het ministerie van VWS daarom op 2 november 2022 om het voorwaardelijke toelatingstraject van rhPTH 1-84 voort te zetten, totdat alle Nederlandse patiënten die nu met rhPTH 1-84 worden behandeld, verantwoord zijn overgestapt op een alternatief (onze referentie: 2022042285).

3 Conclusie

Het Zorginstituut adviseert om alle drie de VT-trajecten voort te zetten. De verwachting is dat het VT-traject van entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®) in 2023 wordt afgerond. Het VT-traject van rhPTH 1-84 (Natpar®) zal dit jaar eveneens eindigen, aangezien behandelaars vanwege de naderende productiestop het jaar 2023 gebruiken om hun patiënten over te zetten op een alternatief. Het VT-traject van ataluren (Translarna®) zal uiterlijk 1 februari 2024 aflopen.

Bijlage 1: Achtergrondinformatie VT-trajecten

VT-traject 1		Entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®) voor solide tumoren met NTRK-genfusie	
1 Achtergrondinformatie			
Aandoening		Volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een neurotrofe tyrosine receptor kinase (NTRK)-genfusie vertonen.* * Entrectinib is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen van 12 jaar en ouder met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen - die lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte hebben of bij wie operatieve resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit, en - die niet eerder zijn behandeld met een NTRK-remmer, - die geen toereikende behandelopties hebben. Larotrectinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met solide tumoren die een NTRK-genfusie vertonen, - die een ziekte hebben die lokaal gevorderd of gemetastaseerd is of waarbij de kans groot is dat chirurgische resectie leidt tot ernstige morbiditeit, en - die geen bevredigende behandelopties hebben.	
Te onderzoeken geneesmiddel		Entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®)	
Start tot einde VT		1 oktober 2021 tot 1 januari 2025	
Indienende registratiehouders		Roche Nederland B.V. (entrectinib) en Bayer (larotrectinib)	
Deelnemende centra		Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam UMC, Erasmus MC, Leiden UMC, Maastricht UMC, Prinses Maxima Centrum, Radboud UMC, UMC Groningen, UMC Utrecht.	
Overige betrokken partijen		- Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) - Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) - Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) - Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten (NFK) - Nederlands Kanker Instituut Antoni van Leeuwenhoek (NKI AVL)	
2 Informatie over VT onderzoek			
Dataverzameling		In fase 1 staat het ontwikkelen van een passende onderzoeksmethodiek en bijbehorend beoordelingskader door het Zorginstituut centraal. Daarnaast vindt in deze fase dataverzameling plaats van Nederlandse patiënten die behandeld worden met de betreffende geneesmiddelen via het DRUG Access platform. De dataverzameling van de Nederlandse patiënten die behandeld worden met de larotrectinib en entrectinib vindt plaats via het DRUG Access platform.	

Primaire uitkomstmaat	Algeheel respons percentage (<i>Objective Response Rate: ORR</i>)
Secundaire uitkomstmaten	- duur van de respons (Duration of the Response: DoR); - Het percentage van patiënten met een complete respons (CR), partiële respons (PR) hierbinnen en de patiënten met stabiele ziekte (stable disease: SD); - time to respons; - progressie vrije overleving (Progression Free Survival: PFS); - algehele overleving (Overall Survival: OS); - ongunstige effecten; - diagnostiek (uitgevoerde diagnostische test(s); lab waar deze zijn uitgevoerd (locatie); - details over het gevonden NTRK-gen: type test(s), naam lab(s), NTRK-gen (1, 2 of 3), NTRK-fusiegen partner; - voorgaande behandellijnen (globaal, niet protocolair); - duur van de respons (DoR) en/of progressie vrije overleving (PFS) op voorgaande behandellijnen.
Hypothese	In DAP hebben we geen hypothese, anders dan dat we in een real life patiënten cohort het dagelijkse gebruik van beide medicijnen en de uitkomsten evalueren en vergelijken met de eerder gepubliceerde studies.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Totaal aantal geïncludeerde patiënten per centrum: 3 in het NKI-AvL, 2 in het UMCU, 2 in het Radboud UMC, 1 in het Prinses Maxima Centrum voor een totaal van 8 in periode van 1 oktober 2021 tot en met 31 december 2022.

VT-traject 2		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 geneesmiddel		Ataluren (Translarna®)	
Start tot einde VT		1 november 2021 tot 1 januari 2024	
Indienende registratiehouders		PTC Therapeutics International Limited (PTC)	
Deelnemende centra		LUMC en Radboud UMC; werken samen in het Duchenne Centrum Nederland (DCN)	
Overige betrokken partijen		• Duchenne Centrum Nederland (DCN) • Stichting Duchenne Parent Project (SDPP) • Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)	
2 Informatie over VT onderzoek			
Dataverzameling		Het hoofdonderzoek (STUDIE 1) betreft een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van 72 weken, gevolgd door een open-label periode van 72 weken. Het doel is om de langetermijneffecten van ataluren op de ziekteprogressie te karakteriseren.	
Primaire uitkomstmaat		Veranderingshelling in <i>6 minute walking distance</i> (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 loopt een 'Real World' 025o observationele registerstudie met een maximale follow-up periode 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 lopen twee fase 2 studies waarin dystrofie-niveaus 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: 15 patiënten die via VT toegang kregen tot ataluren (Translarna®) in periode van 1 november 2021 tot en met 31 december 2022.

VT-traject 3		rhPTH 1-84 (Natpar®)
1 Achtergrondinformatie		
Aandoening	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. 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. 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. 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. Natpar® kan worden gebruikt als aanvullende behandeling van volwassen patiënten met chronische hypoparathyreoïdie wiens toestand onvoldoende onder controle kan worden gebracht met standaardtherapie.	
Te onderzoeken geneesmiddel	Recombinant humaan parathyreoïd hormoon 1-84 (rhPTH 1-84) (Natpar®)	
Start tot einde VT	1 november 2021 tot 1 januari 2025	
Indienende registratiehouders	Takeda Nederland B.V., zijnde de Nederlandse vertegenwoordiger van de registratiehouder 'Shire Pharmaceuticals Ireland Limited'	
Deelnemende centra	Leiden UMC, Amsterdam UMC, UMC Groningen	
Overige betrokken partijen	• BoNe werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (dr. N.M. Appelman) • Nederlandse Internisten Vereniging • Schildklier Organisatie Nederland	
2 Informatie over VT onderzoek		
Dataverzameling	Het hoofdonderzoek betreft 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. De effectiviteit van rhPTH 1-84 zal vergeleken worden met placebo.	
Primaire uitkomstmaat	De verbetering in symptomen van hypoparathyreoïdie gemeten met het hypoparathyreoïdie symptoom dagboek (HPT-SD).	
Secundaire uitkomstmaten	De belangrijkste secundaire uitkomstmaten zijn:	

	• moeheid gemeten met de Functionele Assessment van Chronische Ziekte Therapie- Vermoeidheid (FACIT-Fatigue) vragenlijst; • de fysieke component samenvatting (PCS) score, verkregen uit de 36-item Short Form Health Survey versie 2 (SF-36v2). De voor de beoordeling cruciale secundaire uitkomstmaten zijn: • kwaliteit van leven (QoL): de fysieke component samenvatting (PCS) score, verkregen uit de 36-item Short Form Health Survey versie 2 (SF-36v2); • zorgconsumptie: het aantal extra polikliniekbezoeken, ≥ 1 spoedeisende hulp bezoeken per jaar of ≥ 1 ziekenhuisopnames per jaar gerelateerd aan de ziekte.
Hypothese	Behandeling met rhPTH(1-84) kan resulteren in superieure verbeteringen in de symptomen van hypoparathyreoïdie zoals beoordeeld door het Hypoparathyreoïdie Symptoom Dagboek (HPT-SD) symptoom-subschaal vergeleken met standaardtherapie.
Nevenonderzoek	Er wordt aanvullende data van de Nederlandse patiënten verzameld in het nevenonderzoek de 'Natpar monitor'. Hierin wordt informatie opgenomen over het gebruik van vitamine D, calcium en thiazidediuretica, therapietrouw en effect van de standaardtherapie op de toestand van de patiënt.
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	In het nevenonderzoek (NATPAR Monitor): 11 (LUMC) en 9 (AUMC). In de periode van 1 november 2021 tot en met 31 december 2022.