



H> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2024004157

Datum 23 mei 2024
Betreft Voortgangsrapportage voorwaardelijke toelating
weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*

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

VTGeneesmiddelen@zinl.nl

Onze referentie

2024004157

Geachte mevrouw D.,

Hierbij ontvangt u de Voortgangsrapportage van de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* van verslagjaar 2023.

Met de procedure voorwaardelijke toelating (VT) weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* zet het Zorginstituut in op proactief pakketbeheer om passende zorg te bevorderen. De VT-procedure is sinds oktober 2019 van kracht. 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 door de onderzoeksgroep en/of de registratiehouder een bijeenkomst georganiseerd om de voortgang en relevante tussentijdse bevindingen van het VT-traject te bespreken met alle betrokken partijen. 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.

Sinds oktober en november 2021 zijn de eerste drie VT-trajecten gestart voor vier geneesmiddelen. Eén van de drie trajecten met twee geneesmiddelen (larotrectinib (Vitrakvi®) en entrectinib (Rozlytrek®)) is succesvol afgerond in 2023. Beide geneesmiddelen worden sinds 1 september 2023 vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering. Het Zorginstituut heeft geadviseerd om de andere twee VT-trajecten van rhPTH 1-84 (Natpar®) en ataluren (Translarna®) vroegtijdig te beëindigen. Hierover informeerden wij uw voorganger reeds op 21 februari 2024 (onze referentie: 2024004174).

Aangezien het Zorginstituut over meerdere geneesmiddelen met partijen in gesprek is, verwacht het Zorginstituut u het komende jaar verschillende

potentiële kandidaten voor te leggen. Teduglutide (Revestive®), atidarsagene autotemcel (Libmeldy®) en risdiplam (Evrysdi®) zijn in 2023 reeds aangemerkt als potentiële VT-kandidaten. Het Zorginstituut verwacht voor deze middelen in 2024 nieuwe VT-trajecten te starten, mits de convenantsfase succesvol wordt doorlopen en er een financieel arrangement wordt afgesloten. Tot slot is het Zorginstituut bezig met de tweede evaluatie van de procedure, welke medio 2024 aan u zal worden aangeboden.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
23 mei 2024

Onze referentie
2024004157

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*

Voortgangsrapportage verslagjaar 2023

Definitief | April 2024

| Van goede zorg verzekerd |

Inhoudsopgave

	Samenvatting	3
	Inleiding	4
1	Totstandkoming voortgangsrapportage	5
2	De voorwaardelijke toelatingstrajecten	7
2.1	Inleiding	7
2.2	Ataluren (Translarna®)	7
2.2.1	Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoeken	7
2.2.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur	8
2.2.3	Commentaar van de beroepsgroep	8
2.2.4	Onvervulde behandelbehoefte	8
2.2.5	Conditionele marktauthorisatie	8
2.2.6	Conclusie m.b.t. de voortgang	8
2.3	Recombinant humaan parathyreoïd hormoon 1-84 (rhPTH 1-84) (Natpar®)	8
2.3.1	Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoeken	9
2.3.2	Ontwikkelingen in de internationale literatuur	9
2.3.3	Commentaar van de beroepsgroep	10
2.3.4	Onvervulde behandelbehoefte	10
2.3.5	Conclusie m.b.t. de voortgang	10
2.4	Entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®)	10
3	Conclusie	12
4	Bijlage 1: achtergrondinformatie lopende VT-trajecten	13
	Colofon	17

Samenvatting

De procedure voorwaardelijke toelating (VT) weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* is opgezet om bepaalde, veelbelovende geneesmiddelen voor aandoeningen met een onvervulde behandelbehoefte onder voorwaarden tijdelijk toe te laten tot het basispakket. Het gaat hierbij dus specifiek om geneesmiddelen die (nog) niet voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk (SWP). 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 2023 gaande waren. Het gaat om 2 geneesmiddelen die de minister ten minste tot en met 31 december 2023 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:

1. **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.
2. **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.

Daarnaast gaat het om 2 geneesmiddelen in één VT-traject, dat in 2023 is beëindigd. Deze middelen zijn inmiddels het basispakket ingestroomd:

3. **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, en
 - die geen bevredigende behandelopties hebben.

Voor dit rapport heeft het Zorginstituut gebruik gemaakt van input van de verschillende betrokken partijen die gedurende de klankbordgroepbijeenkomst van ataluren, welke in 2023 opnieuw heeft plaatsgevonden, is opgehaald. Voor de VT-trajecten van rhPTH 1-84 en de NTRK-remmers is besloten om in 2023 geen klankbordgroepbijeenkomst te laten plaatsvinden, vanwege het stopzetten van de productie van rhPTH 1-84 waardoor er geen nieuwe patiënten meer met rhPTH 1-84 behandeld mochten worden en de afronding van het VT-traject van de NTRK-remmers. Wel hebben de convenantpartijen betrokken bij de VT-trajecten van rhPTH 1-84 en de NTRK-remmers relevante input geleverd voor de voortgangsrapportage op verzoek van het Zorginstituut.

Het Zorginstituut adviseert om de lopende VT-trajecten van rhPTH 1-84 (Natpar®) en ataluren (Translarna®) vroegtijdig te beëindigen. Beide middelen zullen namelijk het basispakket niet kunnen instromen, omdat de productie van rhPTH 1-84 eind 2024 wordt stopgezet en de CHMP een definitieve, negatieve opinie heeft uitgebracht over ataluren, wat de Europese Commissie overigens nog dient te ratificeren. Het Zorginstituut zal dan ook van beide middelen geen pakketbeoordeling uitvoeren. In 2023 is het VT-traject van larotrectinib en entrectinib reeds vroegtijdig afgerond, na een positieve pakketbeoordeling door het Zorginstituut op basis van de resultaten van de verschillende internationale, enkelarmige, registratiestudies met behulp van het geactualiseerde beoordelingskader. Beide middelen worden sinds 1 september 2023 vergoed vanuit het basispakket.



Inleiding

Sinds september 2021 zijn de eerste voorwaardelijke toelatingstrajecten van start gegaan. In 2023 bracht het Zorginstituut de eerste voortgangsrapportage uit over de voorwaardelijke toelatingstrajecten die in 2022 gaande waren. Dit rapport bevat de voortgangsrapportages van de drie voorwaardelijke toelatingstrajecten die in 2023 gaande waren. Deze drie trajecten hebben betrekking op vier geneesmiddelen die voorwaardelijk werden vergoed vanuit het basispakket. Eén traject met twee geneesmiddelen is in 2023 afgerond. Dit betekent dat er eind 2023 nog twee trajecten liepen.

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. Gedurende een VT-traject wordt er een hoofdonderzoek gedaan, waarin cruciale informatie wordt verzameld om de pakketvraag te beantwoorden en daarnaast één of meerdere nevenonderzoek(en) om toegang tot het geneesmiddel voor patiënten die niet aan het hoofdonderzoek mee kunnen doen te waarborgen en aanvullende informatie over bijvoorbeeld gepast gebruik te verzamelen. Nadat er voldoende bewijs is verzameld voor de toets op de SWP, stroomt het geneesmiddel definitief het basispakket in of uit.

In 2023 werden vier geneesmiddelen voorwaardelijk vergoed vanuit het basispakket. In deze voortgangsrapportage informeren wij u over het verloop van deze trajecten. 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. In hoofdstuk 3 is de overkoepelende conclusie van de voortgang van de VT-trajecten in 2023 weergegeven.

1 Totstandkoming voortgangsrapportage

De voortgangsrapportage betreft de 3 VT-trajecten met 4 geneesmiddelen die in 2023 gaande waren.

- Het gaat om 2 geneesmiddelen die de minister ten minste tot en met 31 december 2023 voorwaardelijk heeft toegelaten tot het basispakket, te weten:
 1. 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.
 2. 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.
- Daarnaast gaat het om 2 geneesmiddelen in één VT-traject, dat in 2023 is beëindigd. Deze middelen zijn inmiddels het basispakket ingestroomd:
 3. Entrectinib (Rozlytrek®) en larotrectinib (Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen (*entrectinib*: 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, en
 - die geen bevredigende behandelopties hebben.^{1,2}

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 het nog lopende VT-traject van ataluren kwam de klankbordgroep in 2023 bijeen. Voor dit rapport hebben wij gebruik gemaakt van het verslag van deze klankbordbijeenkomst. Voor de VT-trajecten van rhPTH 1-84 en de NTRK-remmers is besloten om in 2023 geen klankbordgroepbijeenkomst te laten plaatsvinden, vanwege het stopzetten van de productie van rhPTH 1-84 waardoor er geen nieuwe patiënten meer met rhPTH 1-84 behandeld mochten worden en de afronding van het VT-traject van de NTRK-remmers in 2023. In plaats daarvan is de voortgang van de verschillende onderzoeken schriftelijk uitgevraagd. Daarnaast hebben wij aan de onderzoeksgroepen van ataluren en rhPTH 1-84 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 zijn vervolgens verwerkt.

In hoofdstuk 2 komen voor de 2 lopende VT-trajecten 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;
- onvervulde behandelbehoefte;
- conclusie en advies aan de minister.

Tevens staan we in hoofdstuk 2 kort stil bij het reeds afgeronde VT-traject.

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.

Verder is in bijlage 1 meer achtergrondinformatie over de aandoening en het hoofd- en nevenonderzoek opgenomen van de lopende VT-trajecten. De Raad van Bestuur van het Zorginstituut heeft de voortgangsrapportage vastgesteld en uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn & Sport (VWS).

2 De voorwaardelijke toelatingstrajecten

2.1 Inleiding

In dit hoofdstuk bespreken we de voortgang van de 2 VT-trajecten die in 2023 gaande waren. Daarnaast wordt kort stilgestaan bij het VT-traject dat in 2023 is afgerond (2 geneesmiddelen).

2.2 Ataluren (Translarna®)

Ataluren is vanaf 1 november 2021 tot 1 oktober 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 (nevenonderzoek 3).

Verloop van het traject

Op 31 juli 2023 adviseerde het Zorginstituut uw voorganger om de einddatum van het VT-traject van ataluren te wijzigen van 1 februari 2024 naar 1 oktober 2024. Deze verlenging van 8 maanden werd geadviseerd vanwege vertraging van het advies van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de benodigde farmaco-economische (FE)-evaluatie. Het Zorginstituut heeft namelijk in 2023 de criteria voor een vrijstelling van FE-analyse gewijzigd. Door de wijziging van deze criteria zou er ook voor ataluren een FE-evaluatie aangeleverd moeten worden als onderdeel van het vergoedingsdossier. Dit advies heeft uw voorganger op 30 augustus 2023 overgenomen.

2.2.1 Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoeken

Hoofdonderzoek: In het internationale, 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 was reeds afgerond (ataluren: n=183 en placebo: n=176). Inmiddels is ook de open label-fase afgerond (*last patiënt visit: 25 juli 2023*). Het volledige *Clinical Study Report* is inmiddels beschikbaar.

Nevenonderzoek 1: In het internationale STRIDE-register (studie 025o) worden langetermijn gegevens 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 2023 waren 316 patiënten behandeld met ataluren. Dit zijn 55 patiënten meer ten opzichte van de gegevens die beschikbaar waren ten tijde van de voortgangsrapportage van verslagjaar 2022 (*cut-off* datum januari 2022). Er is nog geen *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 RNA 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 in 2022 al gedeeld met het Zorginstituut. Er is echter nog geen *peer-reviewed* publicatie beschikbaar.

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 in 2022 al gedeeld met het Zorginstituut. Er is echter nog geen *peer-reviewed* publicatie beschikbaar.

Nevenonderzoek 3: Dit onderzoek is opgezet om toegang tot ataluren via de voorwaardelijke toelating voor Nederlandse nmDMD-patiënten mogelijk te maken. Het LUMC en het Radboud UMC (samen Duchenne Centrum Nederland (DCN) verzamelen data van Nederlandse patiënten die binnen de VT met ataluren worden behandeld. In totaal zijn 15 Nederlands 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 (in 2022). 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. Sinds de voortgangsrapportage van verslagjaar 2022 zijn er geen nieuwe patiënten behandeld met ataluren en er zijn ook geen extra patiënten gestopt met de behandeling.

2.2.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Sinds de voortgangsrapportage van verslagjaar 2022 is er geen nieuwe relevante literatuur beschikbaar gekomen over de (kosten)effectiviteit van ataluren bij de behandeling van Duchenne.

2.2.3 Commentaar van de beroepsgroep

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.

2.2.4 Onvervulde behandelbehoefte

Volgens de Horizonscan Geneesmiddelen staat weergegeven dat er de komende twee jaar waarschijnlijk meerdere geneesmiddelen op de markt komen voor de ziekte van Duchenne. Er is sinds de vorige voortgangsrapportage echter nog geen nieuwe, alternatieve behandeling beschikbaar gekomen die voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er is dus nog steeds sprake van een onvervulde behandelbehoefte.

2.2.5 Conditionele marktauthorisatie

Op 15 september 2023 adviseerde de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) om de marktauthorisatie van ataluren niet te vernieuwen, onder andere op basis van de resultaten van de dubbelblinde fase van de 041 studie (het hoofdonderzoek van de VT). Op 4 oktober vroeg de registratiehouder van ataluren om een herbeoordeling van de CHMP-opinie. Op 26 januari 2024 adviseerde de CHMP definitief de marktauthorisatie van ataluren niet te vernieuwen. Dit houdt in dat, indien de Europese Commissie het CHMP-advies overneemt, ataluren van de Europese markt wordt gehaald.

2.2.6 Conclusie m.b.t. de voortgang

Vijftien Nederlandse patiënten kregen via voorwaardelijke toelating toegang tot ataluren (nevenonderzoek 3). Het hoofdonderzoek is inmiddels afgerond. Vanwege het definitieve negatieve advies van de CHMP (dd 26 januari 2024) over het vernieuwen van de marktauthorisatie van ataluren heeft het Zorginstituut uw voorganger in de brief van 21 februari 2024 geadviseerd om het VT-traject van ataluren vroegtijdig te beëindigen indien de Europese Commissie het CHMP-advies overneemt. 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.

2.3 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. Sinds de start van het VT-traject zijn er 20 Nederlandse patiënten behandeld met rhPTH 1-84. Bij de aanvang van het traject werd verwacht dat er in totaal 100 Nederlandse patiënten in aanmerking zouden komen voor behandeling met rhPTH 1-84.

Verloop van het traject

Eind april 2022 maakte registratiehouder Takeda bekend dat de hoogste dosering rhPTH 1-84 (100 microgram/dosis) vanaf eind juni 2022 niet meer geleverd kon worden vanwege productieproblemen. Tevens werd door Takeda geadviseerd om geen nieuwe patiënten te behandelen. De duur van de productieproblemen was nog onbekend. Op 4 oktober 2022 maakte Takeda bekend dat de productieproblemen niet kunnen worden opgelost en dat de productie daarom eind 2024 wereldwijd volledig zal worden stopgezet. Vanwege deze productiestop zal rhPTH 1-84 na afloop van de voorwaardelijke toelating het pakket niet kunnen instromen. Om die reden zal het Zorginstituut ook geen pakketbeoordeling uitvoeren. Wel adviseerde het Zorginstituut op 2 november 2022 aan uw voorganger om het VT-traject voort te zetten totdat alle Nederlandse patiënten die met rhPTH 1-84 worden behandeld, verantwoord zijn overgestapt op een alternatief middel. Hierdoor kregen behandelaren en patiënten gedurende 2023 genoeg ruimte om samen te beslissen welk moment het meest geschikt was om over te stappen op een alternatieve behandeling. Omdat rhPTH 1-84 een *unmet medical need* vervulde en er dus (nog) geen adequate alternatieven beschikbaar zijn, was het de verwachting dat patiënten ontregeld zullen raken en bijbehorende klachten zouden ervaren. Patiënten konden worden teruggezet op standaardtherapie met calcium en/of vitamine D, waarop zij eerder onvoldoende controle ervoeren. Patiënten konden ook worden overgezet op *off-label* teriparatide, dat in de Europese hypoparathyreoïdie behandelrichtlijn uit 2015 niet wordt aanbevolen. Verder konden patiënten mogelijk geïncludeerd worden in studies waarin nieuwe behandelingen voor hypoparathyreoïdie worden onderzocht. Het Zorginstituut adviseerde tevens, net als de EMA, om geen nieuwe patiënten te behandelen met rhPTH 1-84.

2.3.1 Voortgang hoofdonderzoek en nevenonderzoeken

Hoofdonderzoek: De internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde SHP634-401 fase 4 (BALANCE) 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 geïncludeerd. Zeven patiënten stakten de studie voortijdig. Resultaten zijn beschikbaar via: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03324880?tab=results>.

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 geïncludeerd. Zestien patiënten werden doorverwezen vanuit de BALANCE studie. Eén van deze 16 patiënten kwam niet in aanmerking voor behandeling met rhPTH 1-84, omdat deze naast rhPTH 1-84 andere medicatie gebruikte. Eén van de 15 patiënten die wel in aanmerking kwam, is uiteindelijk niet gestart met de behandeling. Daarnaast beoordeelde de indicatiecommissie 9 nieuwe aanmeldingen. Daarvan kwamen 7 patiënten in aanmerking voor behandeling met rhPTH 1-84. Twee van deze 7 patiënten konden de behandeling echter niet starten gezien het staken van de productie van rhPTH 1-84.

Sinds de vorige voortgangsrapportage en het nieuws over de productiestop van rhPTH 1-84 zijn geen nieuwe patiënten gestart met rhPTH 1-84. Bijna alle patiënten zijn inmiddels overgestapt op behandeling met actief vitamine D en calciumsupplementen of teriparatide (*off-label*). Enkele patiënten kunnen waarschijnlijk nog worden geïncludeerd in een klinische studie naar de nieuwe PTH-receptoragonist eneboparatide die in januari 2024 van start is gegaan, nadat zij 3 maanden niet met rhPTH-184 zijn behandeld (*wash-out* periode).

2.3.2 Ontwikkelingen in de internationale literatuur

Sinds de voortgangsrapportage van verslagjaar 2022 is er geen nieuwe relevante literatuur beschikbaar over de (kosten)effectiviteit van rhPTH 1-84 bij de behandeling van therapieresistente hypoparathyreoïdie.

2.3.3 Commentaar van de beroepsgroep

In totaal 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 in 2022 ontstonden. Inmiddels zijn bijna alle patiënten weer gestopt met behandeling met rhPTH-84 en overgestapt naar een alternatief. Patiënten die zijn overgestapt op behandeling met calciumpreparaten en actief vitamine D moeten zeer frequent poliklinisch gecontroleerd worden. 3 patiënten zijn zelfs verschillende keren opgenomen of bij de spoedeisende hulp terechtgekomen in verband met hypo- en hypercalciëmie. Patiënten die zijn overgestapt op behandeling met teriparatide hebben aangegeven zich slechter te voelen dan gedurende behandeling met rhPTH 1-84. Ook deze patiënten worden frequenter gecontroleerd in verband met instabiele calciumspiegels.

2.3.4 Onvervulde behandelbehoefte

Inmiddels is palopegteriparatide (Yorvipath®, eerder TransCon PTH genoemd) – een ander langwerkend PTH middel – door de EMA geregistreerd. Van dit middel heeft het Zorginstituut echter nog niet bepaald of het voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk', aangezien de registratiehouder van dit middel nog geen vergoedingsdossier bij het Zorginstituut heeft ingediend. Verder is er een fase-3 studie gestart naar eneboparatide – een PTH-receptoragonist – bij patiënten met chronische hypoparathyreoïdie. Daarom is er op dit moment nog altijd sprake van een onvervulde behandelbehoefte.

2.3.5 Conclusie m.b.t. de voortgang

Inmiddels worden de laatste patiënten die nog met rhPTH 1-84 worden behandeld, overgezet op een alternatief of geïncludeerd in een klinische studie naar een ander geneesmiddel. Patiënten hebben voldoende tijd gekregen om behandeling met rhPTH 1-84 te staken en over te stappen naar een alternatief. Het Zorginstituut heeft daarom in de brief van 21 februari 2024 aan uw voorganger geadviseerd om het VT-traject van rhPTH 1-84 vroegtijdig te beëindigen.

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

Entrectinib en larotrectinib waren vanaf 1 oktober 2021 tot 1 januari 2025 voorwaardelijk toegelaten tot het basispakket. Entrectinib en larotrectinib zijn tumoragnostische 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}. Het VT-traject is inmiddels vroegtijdig beëindigd. De minister besloot om beide middelen vanaf 1 september 2023 te vergoeden vanuit het basispakket.⁵ De add-on voor vergoeding van de NTRK-remmers is per 1 oktober 2023 gewijzigd.⁶

Verloop van het traject

Omdat het bestaande beoordelingskader van het Zorginstituut nog niet toereikend was voor de beoordeling van tumoragnostische middelen, kon nog niet worden vastgesteld of deze middelen voldeden aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom werd het beleidskader voor de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals* specifiek voor tumoragnostische geneesmiddelen verruimd in 2021. Dit houdt in dat er een fase plaatsvond (fase 1) voorafgaand aan het reguliere traject (fase 2) van de voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, *conditionals* en *exceptionals*. In fase 1 stond het ontwikkelen van een passende onderzoeks-methodiek en bijbehorend beoordelingskader door het Zorginstituut centraal. Daarnaast vond in deze fase dataverzameling plaats van Nederlandse patiënten die behandeld worden met de betreffende geneesmiddelen via het DRUG Access platform (DAP).

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.

⁵ [Staatscourant 2023, 24742 | Overheid.nl > Officiële bekendmakingen \(officiëlebekendmakingen.nl\)](https://www.staatscourant.nl/onderzoek-en-publicaties/2023/24742-overheid-nl-officiële-bekendmakingen-officiële-bekendmakingen-nl)

⁶ https://www.zn.nl/app/uploads/2024/04/2024_04_15-Wijzigingen_G-standaard.xlsx

In april 2023 publiceerde het Zorginstituut het geactualiseerde beoordelingskader '*Beoordeling Stand van Wetenschap en Praktijk 2023*' en de bijbehorende '*Module Beoordeling SWP - Voor tumoragnostische geneesmiddelen en voor andere oncologische geneesmiddelen die uitsluitend in enkelarmige studies zijn onderzocht*'. Met behulp van dit ontwikkelde beoordelingskader kon vervolgens op basis van de resultaten van de verschillende internationale, enkelarmige, registratiestudies vroegtijdig worden beoordeeld of entrectinib en larotrectinib voor de eerder genoemde indicaties voldoen aan de stand van wetenschap en praktijk. Daarnaast was er via het DRUG Access platform (DAP) informatie verzameld over de inzet van de NTRK-remmers in de Nederlandse praktijk gedurende het VT-traject. In juli 2023 publiceerde het Zorginstituut het '*Pakketadvies entrectinib en larotrectinib (Rozlytrek® en Vitrakvi®) voor de behandeling van volwassen en kinderen met solide tumoren (kanker) met NTRK-genfusie*⁷, waarin werd geadviseerd om beide middelen voor de genoemde indicatie in het basispakket op te nemen en het VT-traject vroegtijdig te stoppen. De minister besloot om het advies over te nemen en beide middelen vanaf 1 september 2023 te vergoeden.

In 2023 werden 8 nieuwe patiënten binnen de VT behandeld met een NTRK-remmer. In totaal zijn er 16 patiënten behandeld met een NTRK-remmer gedurende het VT-traject, waarvan 15 met larotrectinib en 1 met entrectinib. Dit aantal is lager dan initieel werd verwacht. Dit komt voornamelijk doordat moleculair testen nog geen verzekerde zorg was en daardoor niet op grote schaal werd toegepast. Het Zorginstituut is zich hier van bewust en erkent de uitdagingen. In overleg met de relevante veldpartijen (zoals o.a. de Commissie ter Beoordeling Diagnostiek (CieBOD) en de Commissie Beoordeling Add-On Geneesmiddelen (CieBAG)) wordt een passende oplossing gezocht.⁸

⁷ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/07/27/pakketadvies-entrectinib-en-larotrectinib-rozlytrek-en-vitrakvi>

⁸ [Eindbrief uitvoeringstraject moleculaire diagnostiek | Brief | Zorginstituut Nederland](#)
DEFINITIEF | APRIL 2024 | Voorwaardelijke toelating
weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals

3 Conclusie

In 2023 is het VT-traject van larotrectinib en entrectinib vroegtijdig afgerond, na een positieve pakketbeoordeling door het Zorginstituut met behulp van het geactualiseerde beoordelingskader. Beide middelen worden sinds 1 september 2023 vergoed vanuit het basispakket. Het Zorginstituut heeft verder geadviseerd om de lopende VT-trajecten van rhPTH 1-84 (Natpar®) en ataluren (Translarna®) vroegtijdig te beëindigen.

4 Bijlage 1: achtergrondinformatie lopende VT-trajecten

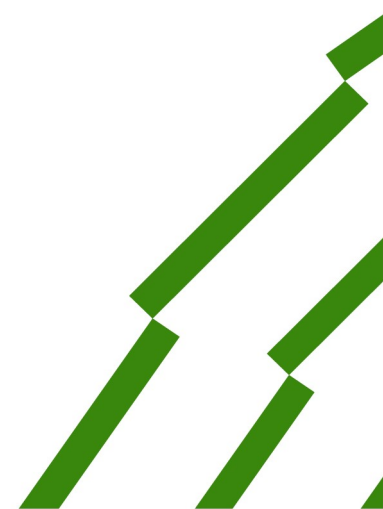
VT-traject 1	Ataluren (Translarna®)
1 Achtergrondinformatie	
Aandoening	Ataluren is geregistreerd voor de behandeling van spierdystrofie van Duchenne als gevolg van een nonsense-mutatie in het dystrofine-gen, bij ambulante patiënten van twee jaar en ouder. Duchenne is een ernstige, progressieve en zeer 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 oktober 2024
Indienende registratiehouder(s)	PTC Therapeutics International Limited (PTC)
Deelnemende centra	LUMC en Radboud UMC; werken samen in het Duchenne Centrum Nederland (DCN)
Overige betrokken partijen	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>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.</p> <p>Nevenonderzoek 2: Er liepen twee fase 2 studies waarin dystrofine-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.</p> <p>Nevenonderzoek 3: Monitor: LUMC en RADOUD 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 RADOUD 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).</p>
3 Voortgang	
Aantal geïncludeerde patiënten	Nevenonderzoek 3: 13 patiënten kregen via VT toegang tot ataluren (Translarna®) in periode van 1 januari 2023 tot en met 31 december 2023. In de voorgaande periode (1 november 2021 tot 31 december 2022) kregen 15 patiënten via VT toegang tot ataluren, maar 2 patiënten stopten met de behandeling in 2022.
Bijzonderheden	De CHMP heeft een definitief, negatief advies uitgebracht over het vernieuwen van de marktovername van ataluren. Dit houdt in dat ataluren van de Europese markt wordt gehaald na overname van het CHMP-advies door de Europese Commissie. Het Zorginstituut heeft daarom geadviseerd om het VT-traject van ataluren vroegtijdig te beëindigen.

VT-traject 2	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 aanvallen van spierkrampen, tetanische aanvallen 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 registratiehouder(s)	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	<ul style="list-style-type: none"> – 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	<p>De belangrijkste secundaire uitkomstmaten zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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). <p>De voor de beoordeling cruciale secundaire uitkomstmaten zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 geïnccludeerde patiënten	NATPAR monitor: 20 patiënten kregen via VT toegang tot rhPTH 1-84 (Natpar®) in (een deel van) de periode van 1 januari 2023 tot en met 31 december 2023. Dit aantal was gelijk aan het aantal dat toegang kreeg in de voorgaande periode (1 november 2021 tot 31 december 2022)

Bijzonderheden	Sinds de vorige voortgangsrapportage van verslagjaar 2022 mochten er geen nieuwe patiënten worden behandeld met rhPTH 1-84 vanwege de productiestop. Inmiddels zijn bijna alle patiënten gestopt met rhPTH 1-84 en overgestapt op een alternatief. Het Zorginstituut heeft geadviseerd op het VT-traject vroegtijdig te beëindigen.
----------------	---



Colofon

Volgnummer 2023053999
Contactpersoon

Afdeling Zorg Geneesmiddelen
Team