

Vastgesteld d.d.
9 mei 2019

**Openbaar verslag van de 923^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 20 februari 2019 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-05-2019	Eerste versie openbaar verslag	1
25-08-2020	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 3, 7.a, 10.a, 10.b, 10.c, 10.e, 10.f, 10.h, 10.k, 10.l en 10.m.	definitief

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
- 6 **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1 **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2 **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7 **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a
Cynamza
ramucirumab
Oncologie
- 8 **Bezwaarschriften**
- 9 **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10 **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a
Amfotericine B SUN
amfotericine B
Infectieziekten
- 10.b
Benlysta
belimumab
Orthopedie / Auto-immuunziekten



CBG-MEB: member of the European network of medicines authorities

www.cbg-meb.nl

10.c	Diovan valsartan Cardiovasculair
10.d	Agendapunt vervallen
10.e	Imnovid pomalidomide Oncologie
10.f	Lucentis ranibizumab Oogheelkunde
10.g	Ondexxya andexanet alfa Cardiovasculair
10.h	Radicava edaravone Neurologie
10.i	Talzenna talazoparib Oncologie
10.j	Ultomiris ravulizumab Hematologie
10.k	Zinforo ceftaroline fosamil Infectieziekten
10.l	Hydrocortison hydrocortison Endocrinologie
10.m	Staquis crisaborol Dermatologie
11	<i>Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken</i>
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.c	PRAC-verslag 11-14 februari 2019
13	Zaken ter informatie
13.1	Zaken door voorzitter afgehandeld
13.2	Actiepuntenlijst
13.3	Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken

-
- 13.8 **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14 **Rondvraag**
- 15 **Sluiting**

-
- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 923^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 10.b dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitsbeleid wordt besloten dat sprake is van een belangenconflict. Dhr. De Boer zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van agendapunt 10.b is Collegelid De Graeff voorzitter.
Collegelid Sonke meldt ten aanzien van agendapunt 10.i dat hij betrokken is bij een studie met een concurrerend geneesmiddel. Op basis van het integriteitsbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Sonke mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunten 1 t/m 5 volgen agendapunten 10.i, 10.e en 7.a. Hierna volgen agendapunten 10.a, 10.k en 10.l. Vervolgens agendapunten 10.c, 10.d, 10.g en 10.j. Tot slot volgen agendapunten 10.b, 10.f, 10.h en 10.m. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 10.d (Evenity) is komen te vervallen. Naar aanleiding hiervan wordt opgemerkt dat beide Rapporteurs nog steeds negatief zijn, maar om verschillende redenen. Daar staat tegenover dat de *ad hoc expert group* een positief advies heeft gegeven. Volgende week geeft de firma een *oral explanation*. Dit onderwerp zal terugkomen in de Collegevergadering van maart. Belangrijk is de vraag of er een patiëntenpopulatie te identificeren valt met een hoog risico op fracturen en een laag risico op cardiovasculaire bijwerkingen.
- Agendapunt 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

Agendapunt 7

Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a

Cyramza

Productnaam	Cyramza
Werkzaam bestanddeel	ramucirumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentratie voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC21
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = IJsland
RVG-nummer	114206
Zaaknummer	673495

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Cyramza monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with advanced or unresectable hepatocellular carcinoma who have an alpha fetoprotein (AFP) of ≥ 400 ng/mL, and who have been previously treated with ~~after prior~~ sorafenib therapy.”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 913^e Collegevergadering (d.d. 27 september 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de *benefit/risk* balans negatief. De klinische relevantie van de aangetoonde OS winst is discutabel, de geschiktheid van de dosering is onvoldoende gerechtvaardigd en de externe validiteit van de studieresultaten is niet gewaarborgd.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In onderhavige ronde zijn geen nieuwe data beschikbaar gekomen, de firma herhaalt voornamelijk zijn argumentatie uit de vorige ronde. Volgens het College zijn de bezwaren uit de vorige ronde onvoldoende geadresseerd. De *benefit/risk* balans blijft negatief.

De studieresultaten wijzen op een klein, statistisch significante verbetering in *Overall Survival* (OS) in de tweedelijns behandeling van hepatocellulair carcinoom. Vergeleken met de klinische praktijk gaat het om een relatief selecte groep patiënten waarbij het effect is aangetoond. Tevens is sprake van een relevante associatie tussen blootstelling en respons, waaruit blijkt dat bij 50% van de patiënten de behandeling met ramucirumab geen effect had. Het betrof hier de patiënten met een blootstelling die onder de mediane blootstelling lag. Voorgaande zaken leiden er mogelijk toe dat in de klinische praktijk alleen de minder fitte patiënten worden behandeld (in tegenstelling tot de fittere studiepopulatie), waardoor het daadwerkelijke OS voordeel in de klinische praktijk mogelijk nog lager ligt dan nu aangetoond bij de studiepopulatie. Bovendien zijn er twee andere goedgekeurde behandelopties beschikbaar in deze setting. Dit betekent dat de helft van de patiënten die in de

klinische praktijk behandeld zouden worden met ramucirumab een effectievere behandeling mislopen.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde blijven van toepassing.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS

Agendapunt 10.a Amfotericine B SUN

Productnaam	Amfotericine B SUN
Werkzaam bestanddeel	amfotericine B
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 50 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J02AA01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	123722
Zaaknummer	681289

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Liposomal amphotericin B is indicated in adults and children aged 1 month to 18 years old for:*

- *the treatment of severe systemic and/or deep mycoses*
- *the treatment of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients including both adults and children*
- *the empirical treatment of presumed fungal infections in febrile neutropenic patients, where the fever has failed to respond to broad spectrum antibiotics and appropriate investigations have failed to define a bacterial or viral cause.*

Infections successfully treated with liposomal amphotericin B include: disseminated candidiasis, aspergillosis, mucormycosis, chronic mycetoma, cryptococcal meningitis and visceral leishmaniasis.

Liposomal amphotericin B should not be used to treat the common clinically inapparent forms of fungal disease which show only positive skin or serologic tests.”

Dit is een generieke aanvraag met Ambisome als referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit

Major objections zijn geformuleerd over de fysisch-chemische vergelijking van Amfotericine B SUN en het referentiegeneesmiddel, de dissolutiemethode, de kwaliteit van de lipidencomponenten en de houdbaarheid.

Non-klinische en Klinische onderzoeken

- Op non-klinisch gebied is de farmacokinetiek (PK), toxicologie en farmacodynamiek (PD) van Amfotericine B SUN onvoldoende vergeleken met die van het referentiegeneesmiddel.
- Verder is een bio-equivalentiestudie uitgevoerd, die wordt opgevoerd als zijnde een pilotstudie. In principe wijzen de resultaten van deze studie uit dat Amfotericine B SUN bio-equivalent is met het referentiegeneesmiddel, maar een aantal zaken behoeven opheldering.
- De firma heeft onvoldoende onderbouwd waarom kan worden volstaan met alleen een pilot bio-equivalentiestudie. Daarnaast zorgen een aantal aspecten van deze studie voor twijfel over de betrouwbaarheid van de positieve uitkomst. Zo blijkt de eliminatiehalfwaardetijd van beide producten 10 uur te verschillen. Dit lijkt te wijzen op relevante kwalitatieve verschillen tussen de producten. De firma wordt

verzocht aan te tonen dat het referentiegeneesmiddel dat in deze bio-equivalentiestudie is gebruikt qua compositie identiek is aan het Duitse referentiegeneesmiddel.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is bio-equivalentie onvoldoende aangetoond.

Agendapunt 10.b

Benlysta

Productnaam	Benlysta
Werkzaam bestanddeel	belimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen/spuit: 200 mg
Indicatiegebied	Orthopedie / Auto-immuunziekten
ATC-code	L04AA26
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	---
Zaaknummer	698013

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "*Belimumab is indicated as add-on therapy in ~~adult~~ patients aged 5 years and older with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) with a high degree of disease activity (e.g., positive anti-dsDNA and low complement) despite standard therapy.*" Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een fase II studie waarin de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek (PK) van belimumab + standaard achtergrondtherapie is onderzocht bij 93 patiënten in de leeftijd van 5 tot 17 jaar met actieve Systemische Lupus Erythematosus (SLE). Het primaire eindpunt was de respons op basis van de *Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI)*. De resultaten wijzen op een 53% SRI respons voor de patiënten die waren behandeld met belimumab, versus een 44% SRI respons voor de placebogroep. Verder lag het percentage patiënten met minimaal één ernstige *flare* lager voor de belimumab groep lager (23%) dan voor de placebogroep (43%).

- De PK van volwassenen en de oudere pediatrie patiëntenpopulatie (>12 jaar) komt voldoende overeen om de werkzaamheid te kunnen extrapoleren van volwassenen naar kinderen >12 jaar. Voor deze leeftijdsgroep is de *benefit/risk* balans positief.
- De extrapolatie naar kinderen waarbij SLE zich op vroegere leeftijd openbaart (5 tot 11 jaar) is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende gerechtvaardigd. De etiologie en pathogenese bij deze leeftijdsgroep wijkt af van de etiologie en pathogenese bij volwassenen. SLE bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 11 jaar gaat vaak gepaard met een verhoogde gevoeligheid voor infecties. In de studie waren slechts 13 patiënten in de leeftijd van 5 tot 11 jaar geïncludeerd, waarvan er 10 werden behandeld met belimumab. Op basis van deze overwegingen wordt de firma middels een *major objection* verzocht te bediscussiëren waarom voor de patiënten in de leeftijdsgroep van 5 tot 11 jaar de *benefit/risk* balans positief zou zijn.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Voor kinderen >12 jaar is de werkzaamheid en veiligheid voldoende onderbouwd, maar op basis van de huidige beschikbare data is onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de *benefit/risk* balans ook positief is voor patiënten in de leeftijd van 5 tot 11 jaar.

Agendapunt 10.c

Diovan

Productnaam	Diovan
Werkzaam bestanddeel	valsartan
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 40 mg, 80 mg, 160 mg en 320 mg drank: 3 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C09CA03
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	32167, 26939, 26940, 34472, 107481
Zaaknummer	667950

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “*Treatment of hypertension in children and adolescents 6-1 to less than 18 years of age.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit

Een aantal *other concerns* is geformuleerd rondom de vraag in hoeverre de formuleringen geschikt zijn voor toepassing bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar.

& Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van valsartan is onderzocht bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 5 jaar met hypertensie.

- De RMS komt tot de conclusie dat de *benefit/risk* balans in principe positief is bij de voorgestelde patiëntenpopulatie, wanneer de geformuleerde *other concerns* voldoende worden geadresseerd. Het College deelt deze zienswijze.
- Er zit een factor twee verschil in blootstelling tussen de tabletten en de drank. Daarom dient voor beide formuleringen een andere doseringsaanbeveling (waaronder de startdosering) te worden gedaan. Om verwarring te voorkomen dient in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van de tabletten en de drank duidelijk onderscheid te worden gemaakt tussen het doseringsvoorschrift van de tabletten en die van de drank.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de openstaande *other concerns* voldoende worden geadresseerd. In de SmPC's dient een duidelijk onderscheid te worden gemaakt in de doseringsvoorschriften van de tabletten en die van de drank.

Agendapunt 10.e

Imnovid

Productnaam	Imnovid
Werkzaam bestanddeel	pomalidomide
Farmaceutische vorm en sterkte	harde capsules: 1 mg, 2 mg, 3 mg en 4 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L04AX06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Engeland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	112284-7
Zaaknummer	669691

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Imnovid in combination with dexamethasone is indicated in the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM) who have received at least two prior treatment regimens, including both lenalidomide and bortezomib, and have demonstrated disease progression on the last therapy.*

Imnovid in combination with bortezomib and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior treatment regimen, including lenalidomide.” Toe te voegen tekst is onderstreept. De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 914^e Collegevergadering (d.d. 10 oktober 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De betrouwbaarheid van de schatting van de effectgrootte, en de klinische relevantie van de aangetoonde PFS winst staan ter discussie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- In onderhavige ronde is een bijgewerkte werkzaamheidsanalyse beschikbaar gekomen, bestaande uit o.a. 11 maanden follow-updata. *De Progression Free Survival (PFS)* data zijn in lijn met de primaire analyse uit de vorige ronde; deze wijzen op een PFS winst van ruim vier maanden voor de combinatie pomalidomide + bortezomib + dexamethason ten opzichte van combinatie + bortezomib + dexamethason. Dit maakt de zorgen omtrent de robuustheid van de effectschatting op gebied van PFS minder. Verder werd in de vorige ronde opgemerkt dat *Overall Survival (OS)* data niet interpreteerbaar zullen zijn aangezien voor 40% van de patiënten in de controle arm de eerstvolgende lijn van therapie pomalidomide monotherapie is. De beschikbaar gekomen bijgewerkte analyse wijst nu op een positieve trend op gebied van (de nog immature) *Overall Survival (OS)*. Op basis van deze overwegingen en gelet op de biologische rationale acht het College het klinische voordeel van pomalidomide + bortezomib + dexamethason in deze setting nu voldoende onderbouwd. Het veiligheidsprofiel is hanteerbaar.
- Er zijn nog onduidelijkheden omtrent de impact van *censoring* gedurende de studie. De baseline kenmerken wijzen echter uit dat de patiënten waarbij geen *censoring* werd toegepast geen slechtere prognose hadden dan de gecensureerde patiënten.

- Inmiddels is aan rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) toegevoegd dat de combinatie met bortezomib wordt gegeven totdat progressie of onacceptabele toxiciteit optreedt. Dit is in lijn met het Collegecommentaar uit de vorige ronde.
- In de vorige ronde werd voorgesteld aan de *Scientific Advisory Group* (SAG) de vraag voor te leggen of voor dit indicatiegebied een goedkeuring op basis van alleen PFS, *Overall Response Rate* (ORR), en *Duration of Response* (DOR) data mogelijk is. Dit voorstel is uiteindelijk niet overgenomen. Besloten wordt deze vraag opnieuw te formuleren wanneer de kans zich voordoet tijdens een vergelijkbare procedure.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de resterende *other concerns* voldoende worden geadresseerd. Op basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat de combinatie pomalidomide + bortezomib + dexamethason een klinisch voordeel heeft. In combinatie met het hanteerbare veiligheidsprofiel zorgt dit voor een positieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 10.f

Lucentis

Productnaam	Lucentis
Werkzaam bestanddeel	ranibizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01LA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	73103
Zaaknummer	698388

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Lucentis is indicated in adults for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD), visual impairment due to choroidal neovascularisation (CNV), visual impairment due to diabetic macular oedema (DME), and visual impairment due to macular oedema secondary to retinal vein occlusion (branch RVO or central RVO).*

Lucentis is indicated in adults for the treatment of moderately severe to severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) and proliferative diabetic retinopathy (PDR).” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van ranibizumab is vergeleken met die van laserbehandeling bij 394 patiënten met Proliferatieve Diabetische Retinopathie (PDR), met of zonder Diabetisch Macula-Oedeem (DME). De werkzaamheid werd vastgesteld aan de hand van een verbetering of verslechtering van de *Diabetic Retinopathy Severity Score* (DRSS). De resultaten wijzen uit dat ranibizumab na 1 jaar en na 2 jaar niet-inferieur is aan laserbehandeling. Na vijf jaar is de werkzaamheid van beide behandelingen vergelijkbaar. Ook het veiligheidsprofiel is vergelijkbaar.

- Volgens de Rapporteurs is op basis van de huidige beschikbare data de *benefit/risk* balans positief voor de PDR indicatie, en negatief voor de NPDR indicatie aangezien voor deze groep patiënten beperkte data beschikbaar zijn.
- Het College deelt de zienswijze van de Rapporteurs ten aanzien van de negatieve *benefit/risk* balans voor de NPDR indicatie. Het College is het er echter niet mee eens dat de data voor de PDR indicatie voldoende robuust zijn om conclusies te kunnen trekken. Er wordt op gewezen dat meer dan 50% van de patiënten in de comparator-arm ook werden behandeld met ranibizumab. De firma wordt verzocht te bediscussiëren welke impact dit heeft op de betrouwbaarheid van de effectschatting.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Voor de NPDR-indicatie is de aangeleverde onderbouwing te beperkt. Daarnaast worden vraagtekens gezet bij de robuustheid van de data voor de PDR-indicatie.

Agendapunt 10.g

Ondexxya

Productnaam	Ondexxya (voorheen: Indexxa)
Werkzaam bestanddeel	andexanet alfa
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oplossing voor infusie: 200 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	V03AB
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Spanje
RVG-nummer	119837
Zaaknummer	544592

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*For adult patients treated with a direct Factor Xa (FXa) inhibitor (apixaban, rivaroxaban, or edoxaban) when reversal of anticoagulation is needed due to life-threatening or uncontrolled bleeding.*” Edoxaban is in onderhavige ronde verwijderd uit de aangevraagde indicatie.

De 3^e ronde van de aanvraag is eerder besproken in de 898^e Collegevergadering (d.d. 14 februari 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans van dit geneesmiddel met deze indicatie. Het totaal aan beschikbare data wijst erop datandexanet alfa de farmacodynamische eigenschappen bezit die vereist zijn voor een DOAC antidotum, maar er zijn resterende onzekerheden over het fabricageproces en op klinisch gebied.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De Rapporteurs komen tot de conclusie dat dit geneesmiddel in aanmerking komt voor een *Conditional Approval (CA)*, mede gelet op de grote *medical need*. Het College deelt deze zienswijze, met de kanttekening dat de huidige doseringsaanbevelingen nog steeds onvoldoende zijn onderbouwd. Het is niet duidelijk of de startdosering en de infusieduur optimaal zijn gekozen. Een optimale dosering is vereist om het risico op trombogeniciteit te minimaliseren. Een CA kan alleen van toepassing worden wanneer men voldoende is overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans. Daarom kan in de context van een CA niet om een gerandomiseerde, *standard-of-care*-gecontroleerde studie worden gevraagd. Een dergelijke studie zal echter alsnog worden uitgevoerd aangezien de *Food and Drug Administration (FDA)* dit heeft geëist.

De voorgestelde voorwaarden voor een CA bestaan voornamelijk uit een verzoek om meer documentatie. Er is geen enkele garantie dat een naleving van deze voorwaarden zal leiden tot een meer inzicht in de optimale dosering. Daarom is het College van mening dat het voorstel voor een CA en de bijbehorende voorwaarden grondiger moeten worden bediscussieerd. Ook dienen de onzekerheden omtrent de dosering uitvoeriger te worden beschreven in de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC).

Conclusie

Het College zou **positief** kunnen zijn ten aanzien van een CA voor dit geneesmiddel, op voorwaarde dat er voorwaarden worden vastgesteld die daadwerkelijk leiden tot meer

inzicht in de dosering. Ook dienen de onzekerheden omtrent de dosering uitvoeriger te worden beschreven in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

Agendapunt 10.h

Radicava

Productnaam	Radicava
Werkzaam bestanddeel	edaravone
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 0,3 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	123204
Zaaknummer	656821

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of Amyotrofe Laterale Sclerosis (ALS)*”.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 911^e Collegevergadering (d.d. 30 augustus 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De klinische relevantie van het aangetoonde effect is niet duidelijk, de studieresultaten kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar de Europese patiëntenpopulatie en er ontbreken data over de veiligheid op de lange termijn.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De bezwaren uit de voorgaande ronde zijn niet opgelost.

- De klinische relevantie van het aangetoonde effect moet beter worden onderbouwd. Het aantonen van de werkzaamheid op basis van ALSFRS-R (*revised ALS functional rating scale*) alleen wordt niet als voldoende robuust beschouwd, er moet ook een effect op de overleving worden aangetoond. Bevestigende data zijn vereist. De Rapporteurs stellen voor het verkrijgen van deze data te formuleren als voorwaarde aan de handelsvergunning, indien er een voorwaardelijke goedkeuring zou volgen. Volgens het College is het echter duidelijk dat de voorgestelde registerstudie de onzekerheden met betrekking tot het gebruik van edaravone in een brede Europese ALS-populatie niet zal oplossen, waardoor op basis van een registerstudie niet kan worden voldaan aan de voorgestelde voorwaarde voor een eventuele voorwaardelijke toelating. De voorkeur van het College gaat uit naar een additionele gerandomiseerde placebogecontroleerde studie, maar het is de vraag of dit haalbaar is.
- De Rapporteurs stellen voor de indicatie te beperken tot een patiëntenpopulatie die in lijn is met de inclusiecriteria van de pivotal studie. Het College vraagt zich af of bij een dergelijke beperkte indicatie sprake is van een positieve *benefit/risk* balans, en wijst op de resterende onzekerheden over de veiligheid van edaravone bij chronisch gebruik. Ook de neurotoxische bevindingen op non-klinisch gebied blijven een punt van zorg. Deze zaken dienen door de firma te worden bediscussieerd, voordat kan worden gesproken over eventuele wijzigingen in de aangevraagde indicatie.

- Een *Scientific Advisory Group* (SAG) zal worden geconsulteerd over de klinische relevantie van het aangetoonde effect, en over de vraag in hoeverre met een registerstudie de benodigde data kunnen worden gegenereerd.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De klinische relevantie van het aangetoonde effect blijft onduidelijk, de zorgen op gebied van veiligheid over de lange termijn zijn niet weggenomen, en het is de vraag in hoeverre met een registerstudie de benodigde data kunnen worden gegenereerd.

Agendapunt 10.i

Talzenna

Productnaam	Talzenna
Werkzaam bestanddeel	talazoparib
Farmaceutische vorm en sterkte	capsules: 0,25 mg en 1 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XX60
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = IJsland
RVG-nummer	123198
Zaaknummer	656674

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Talzena is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with germline breast cancer susceptibility gene (BRCA) mutated human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer who have been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or advanced setting unless clinically contraindicated. Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should not be considered appropriate to receive endocrine-based therapy in the advanced setting.”* Het onderstreepte deel is in onderhavige ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 911^e Collegevergadering (d.d. 30 augustus 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. In principe kan de *benefit/risk* balans positief zijn, maar er resteren een aantal vragen die o.a. betrekking hebben op de betrouwbaarheid van de effectschatting. Verder moet de indicatie aan worden gepast zodat deze beter weergeeft welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De *major objection*, die in de vorige ronde werd geformuleerd over de disbalans tussen de behandelarmen in de studie, is in onderhavige ronde opgelost. Middels additionele analyses heeft de firma voldoende aannemelijk gemaakt dat de disbalans niet van invloed is op de betrouwbaarheid van de data.
- De firma heeft de voorgestelde indicatie aangepast, maar deze is nog steeds onvoldoende in lijn met de onderzochte patiëntenpopulatie. Om de indicatie in lijn te brengen met de onderzochte patiëntenpopulatie dient deze als volgt te worden aangepast: *“Talazoparib is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients ~~patients with breast cancer susceptibility gene (BRCA) mutated human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer who have been treated with chemotherapy in the neoadjuvant, adjuvant, or advanced setting unless clinically contraindicated.~~ with germline BRCA1/2- mutations who have received no more than three lines of chemotherapy for HER2 negative metastatic breast cancer and have previously been treated with an anthracycline and a taxane in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting (see section 5.1) unless patients were not suitable for these treatments. Patients with hormone receptor (HR)-positive breast cancer should also have progressed on*

or after prior endocrine therapy or be considered inappropriate for endocrine therapy.”

Deze bewoording is in lijn met de indicatie van het vergelijkbare Lynparza (olaparib) waarvoor nu een variatie lopende is. Tevens vervalt met deze bewoording het bezwaar uit de vorige ronde over het ontbreken van een platinum chemotherapie als behandelarm in de klinische studie.

- In de vorige ronde verzocht het College de firma te bediscussiëren waarom patiënten met somatische BRCA mutaties niet zijn opgenomen in de indicatie, aangezien het aannemelijk is dat ook deze patiënten baat hebben bij behandeling met talazoparib. Inmiddels heeft de *Scientific Advisory Group (SAG)* erop gewezen dat in de indicatie specifiek kiemlijnmutaties moeten worden vermeld omdat alleen bij deze patiënten werkzaamheid is aangetoond.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals aangegeven.

Agendapunt 10.j

Ultomiris

Productnaam	Ultomiris
Werkzaam bestanddeel	ravulizumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 300 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	L04AA43
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	123410
Zaaknummer	669004

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Ultomiris is indicated in the treatment of adult patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH). Evidence of clinical benefit is demonstrated, regardless of transfusion history, both in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, as well as in patients who have been treated with eculizumab for at least 6 months.”* Het onderstreepte deel is in onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 915^e Collegevergadering (d.d. 25 oktober 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren op gebied van kwaliteit, en voor een adequate beoordeling van de *benefit/risk* balans zijn de resultaten van de extensiefase van de klinische studies vereist. Verder dient de indicatie in lijn te worden gebracht met de patiëntenpopulatie waarbij werkzaamheid is aangetoond.”

Kwaliteit

- De bezwaren die in de vorige ronde werden geformuleerd ten aanzien van de *Good Manufacturing Practice* (GMP) status van een aantal productielocaties, de stabiliteit van de referentiestandaarden, en over beschrijving van het productieproces van het eindproduct, zijn in onderhavige ronde voldoende geadresseerd.
- De geclaimde *New Active Substance* (NAS) status is nog een punt van discussie. Het College vraagt zich af of de verschillen in aminozuursequentie tussen ravulizumab en eculizumab voldoende betekenisvol zijn om ravulizumab te kunnen beschouwen als NAS. Dit wordt intern verder uitgezocht.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de vorige ronde gaf het College aan dat in de indicatie moet worden verduidelijkt bij welke specifieke patiënten een klinisch voordeel is aangetoond. In onderhavige ronde heeft de firma dit gedaan, alleen de bewoording van de toegevoegde tekst is nog een punt van discussie. De Rapporteurs stellen voor de bewoording als volgt aan te passen: *“ (...) Evidence of clinical benefit is demonstrated in patients with haemolysis with clinical symptom(s) indicative of high disease activity, regardless of transfusion history as well as in patients who have been treated with eculizumab for at least 6 months and*

in patients who are clinically stable after having been treated with eculizumab for at least the past 6 months (see section 5.1).

Aanvankelijk overweegt het College voor te stellen om “(...) *been treated with eculizumab for at least 6 months*” te vervangen door: “ (...) *responded to treatment with eculizumab (see section 5.1)*”, aangezien ‘*clinically stable*’ te vaag wordt bevonden. Uiteindelijk wordt besloten toch het indicatievoorstel van de Rapporteurs te steunen, omdat erkend wordt dat ‘*clinically stable*’ één van de inclusiecriteria was, en ‘*responded to*’ niet helemaal in lijn is met de studieresultaten, aangezien ravulizumab ook werkzaamheid vertoont bij non-responders. Bovendien houdt ‘*clinically stable*’ min of meer in dat de patiënt reageert op behandeling met eculizumab.

Tot slot wordt opgemerkt dat de resultaten van de extensiefase van de klinische studies, waar het College in de vorige ronde om vroeg, *post-approval* zullen worden ingediend. De firma is hiervoor een *commitment* aangegaan. Het College vindt dit acceptabel.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de bewoording van de indicatie wordt aangepast in lijn met het voorstel van de Rapporteurs.

Agendapunt 10.k

Zinforo

Productnaam	Zinforo
Werkzaam bestanddeel	ceftaroline fosamil
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentratie voor oplossing voor infusie: 600 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J01DI02
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Estland
RVG-nummer	109267
Zaaknummer	692325

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Zinforo is indicated for the treatment of the following infections in ~~adults and children from the age of 2 months~~ neonates, infants, children, adolescents and adults (see sections 4.4 and 5.1):*

- *Complicated skin and soft tissue infections (cSSTI)*
- *Community-acquired pneumonia (CAP)*

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van een open-label studie waarin de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van ceftaroline fosamil is onderzocht bij pasgeborenen en jonge kinderen (<60 dagen) met *Late-Onset Sepsis* (LOS). Ceftaroline werd gecombineerd met ampicilline en aminoglycoside was optioneel. Uiteindelijk is de studie uitgevoerd met 11 van de oorspronkelijk geplande 24 patiënten. Het College heeft een aantal bezwaren.

- cSSTI en CAP komen erg weinig voor bij de leeftijdsgroep waarnaar de firma de indicatie wil uitbreiden. LOS komt vaker voor bij deze patiënten en daarom heeft de firma in de analyses de aandacht verlegt naar de werkzaamheid deze aandoening. Op basis van de huidige beschikbare data kunnen geen uitspraken worden gedaan over de werkzaamheid bij LOS, gelet op de beperkte *sample size*, het lage aantal premature baby's en het toegestane gelijktijdige gebruik van andere antibiotica. Los hiervan kunnen de onderzoeksresultaten die nu specifiek gericht zijn op LOS niet als onderbouwing dienen voor de huidige indicatie (cSSTI en CAP).
- De data op gebied van farmacokinetiek (PK) wijzen uit dat de voorgestelde dosering bij premature neonaten en zuigelingen met nierinsufficiëntie leidt tot een 48% toename in blootstelling. De firma wordt verzocht de blootstelling bij andere doseringen te onderzoeken.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data bieden onvoldoende onderbouwing voor de aangevraagde indicatie-uitbreiding.

Agendapunt 10.1

Hydrocortison

Productnaam	Hydrocortison
Werkzaam bestanddeel	hydrocortison
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Endocrinologie
ATC-code	H02AB09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Verenigd Koninkrijk
RVG-nummer	124208, 124209
Zaaknummer	701556

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: *“Hydrocortisone Tablets are indicated for replacement therapy in congenital adrenal hyperplasia in children. Hydrocortisone tablets are also used for the emergency treatment of severe bronchial asthma, drug hypersensitivity reactions, serum sickness, angioneurotic oedema and anaphylaxis in adults and children.”*

Dit is een generieke aanvraag met ‘Hydrocortisone tablets 10 mg and 20 mg’ als referentiegeneesmiddel. De huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel is: *“For use as replacement therapy in primary, secondary, or acute adrenocortical insufficiency.*

Pre-operatively, and during serious trauma or illness in patients with known adrenal insufficiency or doubtful adrenocortical reserve.”

De aangevraagde indicatie voor onderhavige geneesmiddel wijkt dus af van de goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het College heeft een aantal bezwaren.

- De veiligheid van de gekozen formulering (tabletten) is niet aangetoond bij kinderen <4 jaar.
- Bij kinderen in de leeftijd van 0-4 jaar leidt de voorgestelde dosering hoogstwaarschijnlijk tot chronische overdosering. Het is bekend dat overdosering van hydrocortison leidt tot vertraagde groei. Ook is de 20 mg dosering niet acceptabel voor de toepassing bij kinderen.
- Oraal toegediende hydrocortison wordt niet geschikt geacht in een spoedeisende setting bij acute systemische allergische reacties. De werkzaamheid en veiligheid van hydrocortison tabletten is bij deze indicatie niet onderbouwd, en deze indicatie is ook niet goedgekeurd voor andere hydrocortison tabletten. Wel zijn er intraveneuze hydrocortison formuleringen goedgekeurd voor de spoedeisende setting. Over het algemeen is het zo dat in de spoedeisende setting bij acute systemische allergische reacties de voorkeur uitgaat naar intraveneuze behandeling met glucocorticoiden of intramusculair toegediende epinefrine.

Deze bezwaren zijn geformuleerd als *major objections*.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De indicatie is niet lijn met de huidige goedgekeurde indicatie van het referentiegeneesmiddel. In de indicatie is een spoedeisende setting opgenomen waar de aangevraagde formulering niet geschikt voor is. Ook is de veiligheid van de formulering voor kinderen <4 jaar niet onderbouwd, en leidt de voorgestelde dosering bij deze leeftijdsgroep tot chronische overdosering.

Agendapunt 10.m

Staquis

Productnaam	Staquis
Werkzaam bestanddeel	crisaborol
Farmaceutische vorm en sterkte	zalf: 20 mg/g
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH06
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	123181
Zaaknummer	655914

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Staquis (crisaborole) is indicated for treatment of mild to moderate atopic dermatitis in paediatric patients 2 years of age and older and adults.*” De onderstreepte tekst is in onderhavige ronde aan de indicatie toegevoegd.

De 1^e ronde van de aanvraag is besproken in de 911^e Collegevergadering (d.d. 30 augustus 2018). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De werkzaamheid is marginaal, het mogelijke risico van de hoge gehalten van metaboliet AN8323 is onvoldoende in kaart gebracht, de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen en de werkzaamheid bij langdurig intermitterend gebruik zijn onvoldoende onderbouwd, en er is beperkte informatie beschikbaar over het percentage *Body Surface Area* (BSA) dat werd behandeld, en over de werkzaamheid en veiligheid bij de meer gevoelige huiddelen. “

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

- De *major objection* over de werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen is in onderhavige ronde opgelost.
- De bezwaren die eerder werden geformuleerd over de beperkte informatie met betrekking tot het percentage behandelde *Body Surface Area* (BSA), de werkzaamheid en veiligheid van crisaborol bij toepassing op de meer gevoelige delen van de huid, en de werkzaamheid bij langdurig intermitterend zijn nog onvoldoende geadresseerd. Gelet op de openstaande bezwaren wordt de firma verzocht te bediscussiëren in hoeverre de voordelen opwegen tegen de risico's van behandeling crisaborol.
- Er is een actief gecontroleerde studie lopende die naar verwachting meer inzicht zal geven in de plaatsbepaling van dit geneesmiddel. De resultaten van deze studie zijn niet voor afronding van deze procedure beschikbaar. Volgens het College vormt dit geen probleem, aangezien de resultaten van deze studie niet vereist zijn voor het opmaken van een adequate *benefit/risk* balans.

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De firma wordt verzocht te bediscussiëren in hoeverre de voordelen van behandeling met crisaborol opwegen tegen de nadelen.

-
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 11-14 februari 2019**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Er zijn geen agenda's of verslagen geagendeerd.
-

Agendapunt 14

Rondvraag

Er zijn geen punten voor de rondvraag.

Agendapunt 15

Sluiting

De voorzitter sluit de vergadering en bedankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

Actiepuntenlijst

Er zijn geen actiepunten voortgekomen uit deze vergadering.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Prof. dr. ir. H. Boersma

Prof. dr. P.A. de Graeff

Mw. prof. dr. G.M.M. Groothuis

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Mw. prof. dr. J.M.W. Hazes

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma