

Vastgesteld d.d.

7 mei 2020

**Openbaar verslag van de 948^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 5 maart 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
28-05-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
29-09-2022	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.b, 10.b, 10.c, 10.d, 13.7.a, en 13.7.b. Voor de volgende agendapunten is nog geen definitief besluit genomen: 7.e en 10.a.	2

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 943^e Collegevergadering d.d. 19 december 2019
 - 5.b Conceptverslag 944^e Collegevergadering d.d. 9 januari 2020
 - 5.c Conceptverslag 945^e Collegevergadering d.d. 22 januari 2020
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Lareb signaal - Flucloxaciline en slokdarmklachten
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Baclofen Xiromed
baclofen
Neurologie
 - 7.b Doxylamine
doxylamine
Neurologie
 - 7.c Zolgensma
onasemnogene abeparvovec
Spierziekten
 - 7.d Zovirax Duo
aciclovir en hydrocortison



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

www.cbg-meb.nl

- 7.e Herpes labialis
Discussie over producten met *humaan normaal immunoglobuline* als werkzaam bestanddeel en ATC codes J06BA01, J06BB04, J06BB01, J06BB02, J06BB03, waarmee deze vallen onder de klasse *immunoglobulins*. Deze variatie verloopt via de nationale procedure.
- 7.f Livsane
xylometazoline
Keel, Neus en Oorheelkunde
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 9.a Update beleidsdocument 'MEB 6 etikettering van farmaceutische producten'
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *povidon jodium* als werkzaam bestanddeel en ATC-code R02AA15, waarmee deze valt onder de klasse *throat preparations*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 10.b Trimbow
beclomethasone, formoterol en glycopyrronium
Luchtwegen
- 10.c Vascepa (*tussentijds gewijzigd in Vazkepa*)
icosapent ethyl
Cardiovasculair
- 10.d Xofluza
baloxavir marboxil
Infectieziekten
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.c PRAC-agenda 9-12 maart 2020
- 13 Zaken ter informatie**
- 13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld**
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- 13.3.a Juridisch Overzicht
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.7.a Libmeldy
autologous cd34+
metachromatic leukodystrophy (MLD)
- 13.7.b Sibnaya
potassium citrate + potassium hydrogen carbonate

Distal renal tubular acidosis

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

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 948^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 10, eerste lid, aanhef en onder d van de WOB worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van agendapunt 7.d dat hij in het verleden subsidie heeft ontvangen van de betreffende firma. Op basis van het integriteitbeleid 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 7.d is Collegelid De Graeff voorzitter.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na agendapunt 4 volgen de agendapunten 6.1.a, 12, 7.c, 7.b, 7.d, 7.f, 9.a. De agenda wordt vervolgd met 10.a t/m d en 7.a en 7.e. De agenda wordt afgesloten met agendapunt 5. Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

De Collegeleden Bouvy, Deneer en Van Marum zijn verhinderd.

Dhr. Van Galen gekozen als nieuwe voorzitter *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)*

Op 2 maart jl. is dhr. Van Galen gekozen als de nieuwe voorzitter van de HMPC. Dhr. Van Galen is sinds 2004 al lid van het HMPC en tot eind januari was hij vicevoorzitter. Het College feliciteert dhr. Van Galen met deze benoeming.

Stand van zaken Coronavirus

- Op dit moment zijn er wereldwijd ruim 95.000 besmettingen vastgesteld. Op 4 maart waren er in Nederland 38 bevestigde gevallen. Inmiddels is bekend dat de incubatieperiode waarschijnlijk 3-7 dagen bedraagt, hoewel ook een periode van 27 dagen is gerapporteerd.
- De transmissie lijkt voornamelijk te geschieden via symptomatische personen, maar asymptomatische transmissie lijkt ook mogelijk. Verder lijkt de kans op een fatale afloop groter te zijn bij oudere personen met onderliggend lijden.
- Er wordt veel onderzoek gedaan naar mogelijke therapeutische middelen. In een maand tijd zijn 125 studies geregistreerd/gestart met verschillende geneesmiddelen, waarvan 1/3 een antiviraal middel is. Onder deze middelen zijn:
 - Remdesivir, een anti-ebolamiddel waarvan is aangetoond dat het in vitro activiteit heeft.
 - Hydroxychloroquine en chloroquine, anti-malariamiddelen welke ook in vitro activiteit vertonen. De werkzaamheid van deze middelen bij Chikungunya, influenza en dengue is echter twijfelachtig.

- Kaletra (lopinavir/ritonavir), een anti-HIV middel. Hiernaar loopt een studie waarvan de resultaten binnenkort worden verwacht.
- De *World Health Organisation* (WHO) heeft een *master protocol* opgesteld. In dat protocol wordt gestart met een studie naar Remdesivir. Indien blijkt dat andere middelen ook mogelijk werkzaam zouden kunnen zijn, dan kunnen deze aan de studie worden toegevoegd.
- Er is nog geen vaccin beschikbaar. Vaccins zijn in ontwikkeling, waarvan er een aantal spoedig in fase I studies zouden kunnen worden onderzocht. De ontwikkeling van assays en diermodellen heeft nu de prioriteit. Een zorg omtrent de ontwikkeling van vaccins is dat er ook sprake van kan zijn dat een vaccin de ziekte verergert. Daarom kan niet zomaar van fase I naar de klinische praktijk worden overgegaan. Goede fase III studies zijn nodig om een duidelijk beeld te krijgen van de veiligheid. Mondiaal is er overleg tussen regulatoire autoriteiten om vereisten en verwachtingen te harmoniseren.
- Vanuit de *European Medicines Agency* (EMA) is een *task force* opgericht. Het aCBG is hierbij betrokken via de *Vaccines Working Party* (VWP) en de *Infectious Diseases Working Party* (IDWP). Verder vindt er op 18 maart een bijeenkomst van de *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* (ICRMA) plaats over de ontwikkeling van vaccins. Ook daar is het aCBG bij aangesloten.
- Inmiddels is er door het RIVM een behandelprotocol gepubliceerd. Dit wordt door ziekenhuizen gehanteerd. Eerste keuze behandeling voor opgenomen patiënten is Chloroquine gedurende vijf dagen. Wanneer dit door contra-indicaties niet kan dan is de tweede keuze lopinavir/ritonavir. Het bewijs voor de werkzaamheid van zowel chloroquine als lopinavir/ritonavir is op dit moment beperkt, waardoor dit niet in alle ziekenhuizen op deze manier wordt toegepast. Intensive care patiënten kunnen op basis van *compassionate use* met Remdesivir worden behandeld. Opgemerkt wordt dat het eigenlijk niet wenselijk is dat kwetsbare IC-patiënten worden behandeld met een ongeregistreerd geneesmiddel waarvan het veiligheidsprofiel nog niet bekend is. Er moet zo snel mogelijk duidelijkheid komen over de veiligheid van Remdesivir. In reactie hierop wordt opgemerkt dat er wel beperkte veiligheidsdata zijn, afkomstig uit studies met ebolapatiënten. Daar was echter geen placebogroep in meegenomen. Verder kwamen er uit fase I studies met gezonde vrijwilligers geen veiligheidssignalen naar voren.
- Gewezen wordt op middelen die interleukines/cytokines remmen. Deze zijn nu niet in het behandelprotocol opgenomen. Mogelijk is dit een groep middelen die bij IC-patiënten kan worden ingezet ter voorkoming van longschade door cytokines.
- Er zijn zorgen over de landelijke beschikbaarheid van beschermingsmiddelen (o.a. mondkapjes) en testmiddelen.
- De Coronacrisis heeft mogelijk ook gevolgen voor de continuïteit van het College. Ziekenhuizen maken continuïteitsplannen die gericht zijn op een situatie waarin een substantieel deel van de medewerkers ziek is. Hierdoor kan het in de nabije toekomst voorkomen dat Collegeleden niet aanwezig kunnen zijn bij een Collegevergadering, omdat hun aanwezigheid in het ziekenhuis vereist is. Het aCBG zal zich voorbereiden op dit scenario.

Update - Verontreiniging met nitrosamines in geneesmiddelen

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 946^e Collegevergadering (d.d. 6 februari 2020). Toen werd toegelicht dat het onderzoek naar de mogelijke verontreiniging van metformine met nitrosamines nog loopt, zowel in Nederland als in Europa, en dat nog niet duidelijk is wanneer de resultaten kunnen worden verwacht. De huidige stand van zaken wordt toegelicht.

- In de EU zijn tot nu toe alleen NDMA waarden boven de afgesproken limiet aangetoond in metformine eindproducten. In het werkzame bestanddeel zijn de waarden beneden de limiet of is geen NDMA aangetoond.
- Voor wat betreft Nationale registraties en producten waarvoor Nederland de *Reference Member State* (RMS) is, zijn er tot nu toe twee meldingen binnengekomen van firma's waarbij de NDMA waarden boven de limiet uitkomen. Het gaat hier om Metformine van Teva en om Glucient van Consilient Health. Dit treft nog geen batches die op de Nederlandse markt zijn. Deze moeten nog worden getest. Voor de Glucient is de verwachting dat ook de Nederlandse batches boven de limiet uit zullen komen, aangezien alle tot nu toe geteste batches voor de 500 mg tabletten op de markt in Engeland boven de limiet zaten. De batch vrijgifte voor de 500 mg tabletten is stopgezet. Het gaat hier om een product met een klein marktaandeel. De mogelijke oorzaak van deze verontreiniging is de hulpstof microcrystalline cellulose (MCC). Er zou een interactie optreden tussen dimethylamine uit de metformine en nitriet verontreiniging in de MCC. MCC wordt wel gebruikt voor de 500 mg tabletten en niet voor de 750 en 1000 mg tabletten, welke geen NDMA waarden boven de limiet hadden. Voor de marktleiders op de Nederlandse markt moeten de testresultaten van met name de eindproducten nog binnenkomen.
- Van de achttien centrale producten hebben alle werkzame bestanddelen NDMA waardes beneden de limiet, of wordt er geen NDMA aangetoond. Voor één product liggen de waarden boven de limiet in het eindproduct. Het betreft Jentaducto van Boehringer, waarvoor Nederland Rapporteur is.
- Met de andere EU-lidstaten is een aantal afspraken gemaakt. Zo gebeurt de limietstelling binnen de EU nu op basis van de goedgekeurde maximale dagelijkse dosering voor het product, wordt alleen een beoordelingsrapport opgesteld voor producten waarbij de NDMA waarden de limiet overschrijden, en wordt geen rapport opgesteld als er geen NDMA wordt aangetroffen of als dit beneden de limiet zit.
- Op de EMA-website is op 3 maart een update gepubliceerd. Op korte termijn zal ook op de CBG-website een vergelijkbare update gepubliceerd.

Europese Executive Steering Group - coronacrisis

Op 4 maart was er een bijeenkomst van de Europese *Executive Steering Group on Shortages caused by major events*. Deze groep hield zich onder een andere naam eerder bezig met het in kaart brengen van de mogelijke gevolgen van een no-deal Brexit, maar gaat zich nu richten op het managen van de gevolgen van de coronacrisis. De groep wordt voorgezeten door de Europese Commissie (EC), en bestaat uit vertegenwoordigers van het *European Medicines Agency* (EMA), de *Heads of Medicines Agencies* (HMA) en de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human en Veterinary* (CMDh en CMDv). De grootste prioriteit wordt gelegd bij het managen van mogelijke schaarste problematiek, en de hieruit voortvloeiende solidariteitsvraagstukken.

aCBG opnieuw ISO gecertificeerd

Jaarlijks wordt door de certificerende instelling Certiked een controle onderzoek gehouden om na te gaan of het aCBG nog aan de kwaliteitseisen van ISO 9001 voldoet. Er waren dit jaar geen aanmerkingen. Het aCBG voldoet aan de ISO- eisen en de certificering is weer gegarandeerd voor een jaar. Certiked had expliciet waarderende woorden voor de medewerkers van het agentschap om hun grote betrokkenheid bij het aanpakken van problemen. Ook het programma Goed Gebruik

kon rekenen op complimenten van Certiked, waarbij werd opgemerkt dat dit programma erg goed in elkaar steekt.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 943^e Collegevergadering d.d. 19 december 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 944^e Collegevergadering d.d. 9 januari 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

Agendapunt 5.c

Conceptverslag 945^e Collegevergadering d.d. 22 januari 2019

Het verslag wordt ongewijzigd goedgekeurd.

-
- Agendapunt 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 6.1.a** **Lareb signaal - Flucloxaciline en slokdarmklachten**
- Bij Bijwerkingcentrum Lareb zijn tweeëntwintig meldingen van slokdarmklachten binnengekomen die worden geassocieerd met flucloxacilline. De klachten wisselden van een pijnlijk of brandend gevoel in de slokdarm tot een slokdarmontsteking. Flucloxacilline is een antibioticum voor de behandeling van huid- en luchtweginfecties. In de bijsluiters van flucloxacilline, worden slokdarmklachten niet genoemd als bijwerking. Uit de meldingen blijkt dat flucloxacilline zelf een irritatie geeft. Een aantal patiënten gebruikten een maagbeschermer voor de behandeling van hun slokdarmklachten.
- Het College vindt dit een relevant signaal. Besloten wordt de *Lead Member State (LMS)* te informeren over dit signaal en voorgesteld wordt de firma in de komende *Periodic Safety Update Report (PSUR)* procedure firma te vragen een cumulatieve review uit te voeren en een voorstel te doen voor aanpassing van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).
- Er wordt nog uitgezocht welke rol de osmolariteit van flucloxacilline heeft in dit signaal. Verder wordt opgemerkt dat de bijsluiters kan worden aangescherpt door duidelijkere instructies omtrent de inname op te nemen. Tot slot wordt opgemerkt dat in de bijsluiters staat dat gastro-intestinale bijwerkingen ‘soms’ optreden, maar in de klinische praktijk blijken deze bijwerkingen vaak voor te komen. Besloten wordt deze opmerking ook door te sturen naar de LMS.

Agendapunt 7 Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Agendapunt 7.a Baclofen Xiromed

Productnaam	Baclofen Xiromed
Werkzaam bestanddeel	baclofen
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 25 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	M03BX01
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124488, 124493
Zaaknummer	712123

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Muscular spasms of spinal or cerebral origin*”.

Kwaliteit

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over een specifieke dissolutielimiet die vernauwd moet worden en over stabiliteitsdata die nodig zijn voor het toekennen van de houdbaarheidstermijn. Deze *major objection* is tot op heden niet opgelost.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.b

Doxylamine

Productnaam	Doxylamine
Werkzaam bestanddeel	doxylamine
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 12,5 mg
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	R06AA09
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	126016
Zaaknummer	775790

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: "Kortdurende symptomatische behandeling van incidentele slapeloosheid bij volwassenen."

Deze aanvraag heeft als wettelijke basis 10a (*Well-Established Use, WEU*). De firma dient geen eigen (non-)klinische studies in, maar onderbouwt de werkzaamheid en veiligheid op basis van literatuurgegevens.

Kwaliteit

Een *major objection* resteert over de methode waarmee de dissolutie wordt getest.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Het kader voor slaap gerelateerde producten zoals deze, zijn de "Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia" (EU Slaaprichtlijn) en de "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" (DSM-5). Hierin is uiteengezet hoe aan de voorwaarden en met welk bewijs voldaan kan worden om aan de toelatingsvoorwaarden voor een handelsvergunning te voldoen.

Het College heeft een aantal bezwaren.

- WEU is onvoldoende aangetoond voor de aangevraagde indicatie, en de bridge van de literatuur naar het onderhavige product is niet aangetoond.
- Op basis van de aangeleverde literatuurdata is effectiviteit onvoldoende aangetoond. Dit komt mede door de methodologische tekortkomingen in de oude studies.
- Hoewel de afleverstatus in dit stadium van de procedure nog niet aan de orde is, heeft de firma aangegeven te willen opteren voor een niet-receptplichtige (NR) afleverstatus. Volgens het College is de NR-afleverstatus niet verenigbaar met de aangevraagde indicatie.
- Naast de werkzaamheid zet het College ook zijn vraagtekens bij de veiligheid, gelet op bijwerkingen als suïcidaliteit en sufheid.

Over deze zaken zijn *major objections* geformuleerd.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. WEU is onvoldoende aangetoond, de bridge van de literatuur naar het onderhavige product is niet aangetoond, de literatuur biedt onvoldoende onderbouwing voor de werkzaamheid en het veiligheidsprofiel is ongunstig.

Agendapunt 7.c

Zolgensma

Productnaam	Zolgensma
Werkzaam bestanddeel	onasemnogene abeparvovec
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor infusie: 2 x 10 ¹³ vg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	M09AX09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	123942
Zaaknummer	690362

Het betreft de 4^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Zolgensma is indicated for the treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to either 2 or 3 SMN2 copies of the SMN 2 gene, or a clinical diagnosis of type 1 SMA less than 2 years. The benefit/risk profile of onasemnogene abeparvovec in patients with advanced SMA and irreversible motor neuron loss and kept alive through permanent ventilation is not established.”* Weergegeven zijn de wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 3^e ronde van de aanvraag is besproken in de 941^e Collegevergadering (d.d. 21 november 2019). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: *“De beschikbaar gekomen non-klinische veiligheidsdata zijn aanleiding voor een major objection, aangezien niet bekend is wat de mogelijke klinische implicaties zijn van de non-klinische bevindingen.”*

Kwaliteit

Het College kan zich vinden in de *specific obligations* (SOB) die zijn geformuleerd in het kader van de beoogde *Conditional Marketing Authorisation* (CMA). De SOB betreffen een her-evaluatie van de specificaties van het eindproduct, en de controle van de integriteit van het vectorgenoom.

Non-klinische & Klinische onderzoeken

- Inmiddels is duidelijk geworden dat de non-klinische bevindingen, waarover in de vorige ronde een *major objection* werd geformuleerd, geen klinische implicaties hebben. Daarmee is dit bezwaar opgelost.
- Er zijn meer klinische data beschikbaar gekomen. Het betreft data over o.a. presymptomatische kinderen met twee SMN2 kopieën. De prognose van deze kinderen is dusdanig goed dat op basis daarvan wordt besloten dat dit kan worden geëxtrapoleerd naar kinderen met andere hoeveelheden SMN2 kopieën (1 of 3).
- De firma wordt verzocht de indicatie als volgt te verwoorden: *“Zolgensma is indicated for the treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with*
 - *a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and a clinical diagnosis of SMA type 1,*
 - and for patients with 5q SMA with*
 - *a bi-allelic mutation in the SMN1 gene and up to 3 copies of the SMN2 gene.”*

Reden voor dit voorstel is o.a. de constatering dat het niet in elke lidstaat mogelijk is het aantal SMN2 kopieën vast te stellen.
- Op klinisch gebied zijn in het kader van de beoogde CMA verschillende SOB geformuleerd die worden gesteund door het College. Het gaat hier o.a. om studies

waarin de werkzaamheid en veiligheid van onasemnogene abeparvovec in kaart moet worden gebracht bij patiënten met SMA type 1a en 1b, en waarin de uitkomsten bij patiënten met de diagnose SMA over langere termijn worden gevolgd. Het College benadrukt dat de firma de *commitment* moet aangaan om in de komende jaren data te blijven aanleveren, zodat de behandelde patiënten langdurig kunnen worden gemonitord.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** over een goedkeuring in het kader van een CMA, in lijn met de geformuleerde SOB en op voorwaarde dat de indicatie wordt aangepast zoals voorgesteld. Er is sprake van aanzienlijke werkzaamheid bij een patiëntenpopulatie met een hoge medische noodzaak.

Gedurende de bespreking van agendapunt 7.d is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.

Agendapunt 7.d Zovirax Duo

Productnaam	Zovirax Duo
Werkzame bestanddelen	aciclovir en hydrocortison
Farmaceutische vorm en sterkte	crème: 50 mg/g en 10 mg/g
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	D06BB53
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	120048
Zaaknummer	749541

Het betreft een variatie via de nationale procedure voor een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Apotheek (UA) naar Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD). De huidige goedgekeurde indicatie is: "Behandeling van vroegtijdige tekenen en symptomen van recidiverende herpes labialis (koortslip) om de progressie van koortsblaasjes tot ulceratieve laesies bij immunocompetente volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder) te verminderen."

Aciclovir als koortslipcrème (zonder hydrocortison) heeft de Algemeen Verkrijgbaar (AV-) afleverstatus en Hydrocortison-crèmes hebben de Uitsluitend Recept (UR-) afleverstatus. De UA status voor Zovirax Duo is in 2017 door het College verleend. Daarbij was van belang dat de UR-afleverstatus voor hydrocortison-crèmes onderbouwd kon blijven. Het belangrijkste argument voor de UR-afleverstatus van hydrocortison-crèmes is dat de tussenkomst van een arts noodzakelijk is om te bepalen of een huidaanandoening veroorzaakt wordt door een micro organisme. Ook zijn er zorgen om potentiële complicaties (o.a. systemische bijwerkingen, irritatie en verdunning van de huid) bij met name overmatig en langdurig gebruik op grote huidoppervlakken, of onder occlusie.

Voor de onderhavige aanvraag beargumenteert de firma dat de UA afleverstatus niet noodzakelijk is.

- Het risico op schade als gevolg van interacties en bijwerkingen wordt verwaarloosbaar geacht. Het betreft kortdurend gebruik op een klein huidoppervlak, en in bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) en patiëntenbijsluiters wordt voldoende gewaarschuwd voor de risico's. Tevens minimaliseert de kleine verpakking (2 gram) het risico op schade door aanbrengen op grote huidoppervlakken en langdurig gebruik.
- Met aciclovir koortslip crème is er al uitgebreide ervaring in het AV-kanaal.
- Hoewel in Nederland alle 1% hydrocortison crèmes momenteel de UR-afleverstatus hebben, is het bijwerkingen/interactieprofiel van deze crèmes bekend en relatief mild.
- Op basis van postmarketing data zijn er geen aanwijzingen dat 'Over The Counter' (OTC) gebruik leidt tot problemen die additionele voorlichting of begeleiding bij terhandstelling noodzakelijk maakt om schade door oneigenlijk gebruik te voorkomen.
- De tussenkomst van een apotheker bij het maken van een keuze is niet nodig. Het maakt niet veel uit of de patiënt voor Zovirax Duo of Zovirax (mono) kiest aangezien de werkzaamheid en veiligheid min of meer vergelijkbaar zijn.

Op basis van deze argumentatie vindt het College de aangevraagde afleverstatus acceptabel.

Conclusie

Het College **besluit** het geneesmiddel de UAD-afleverstatus toe te kennen. Benadrukt wordt dat dit besluit uitsluitend betrekking heeft op de Zovirax combinatie voor deze specifieke indicatie/toepassing als koortslip crème in verpakkingsgrootte van maximaal 2 gram en maximale behandelduur van 5 dagen.

Agendapunt 7.e

Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 7.f

Livsane

Productnaam	Livsane
Werkzaam bestanddeel	xylometazoline
Farmaceutische vorm en sterkte	neusspray, oplossing: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Keel, Neus en Oorheelkunde
ATC-code	R01AA07
Procedure	Nationaal
RVG-nummer	diversen
Zaaknummer	66996

Dit agendapunt is tegelijk met agendapunt 9.a besproken.

De firma Brocacef heeft een verzoek gedaan tot aanpassing van het logo binnen de Livsane-huisstijl voor het gehele Livsane-pakket. De aanpassing bestaat uit de toevoeging van de tekst 'apothekmerk' onder LIVSANE.

Aan dit verzoek is een eerdere aanvraag voorafgegaan. Op 24 augustus heeft Brocacef een verzoek gedaan tot aanpassing van de huisstijl, waarbij toen Livsane Neusspray Xylometazoline HCl 1 mg/ml neusspray als voorbeeld verder werd uitgewerkt. In een eerder overleg met Brocacef had het aCBG al aangegeven de toevoeging 'Apothekmerk' niet meer acceptabel te vinden, maar tegen die mededeling had niet de mogelijkheid van bezwaar en beroep opengestaan. In de 920^e Collegevergadering (d.d. 10 januari 2019) heeft het College de aanvraag tot wijziging van de Livsane-huisstijl, specifiek met betrekking tot het als voorbeeld ingediende geneesmiddel Livsane Neusspray Xylometazoline geweigerd.

Brocacef is tegen dit besluit in bezwaar gegaan, zich onder andere op het standpunt stellende dat het College op grond van het Etiketteringsbeleid eerder wel logo's had toegestaan waarin de termen 'apotheker' of 'apothek' werden gebruikt. Het zou in strijd zijn met het gelijkheidsbeginsel als deze aanvraag van Brocacef nu niet zou worden toegestaan, terwijl er nooit een duidelijke en voor het publiek kenbare beleidswijziging had plaatsgevonden. In de 935^e Collegevergadering (d.d. 29 augustus 2019) verklaarde het College dit bezwaar gegrond: op enig moment is het College weliswaar tot een ander standpunt gekomen, in die zin dat verwijzingen naar apotheken/apothekers niet meer acceptabel worden geacht, maar deze wijziging is tot op heden nooit met de buitenwereld gecommuniceerd. Het College heeft het besluit tot weigering herroepen en vervangen door een goedkeuringsbesluit, waarbij wel uitdrukkelijk is aangegeven dat de goedkeuring uitsluitend gold voor het product dat in de procedure als voorbeeld was gebruikt en niet voor de volledige huisstijl.

Dit heeft ertoe geleid dat er in oktober 2019 een nieuwe aanvraag is ingediend voor het gehele Livsane-pakket. Dat is de aanvraag die nu voorligt.

- Inhoudelijk heeft het College nog steeds dezelfde bedenkingen als bij de vorige aanvraag. De term 'apothekmerk' is niet relevant voor patiënten en de term wordt door het College als wervend gezien. Het kan door patiënten als betrouwbaarder opgevat worden en daardoor afzetbevorderend werken. In een voorgenomen weigering is dit gecommuniceerd naar de firma.
- In reactie op de voorgenomen weigering heeft Brocacef een schriftelijke zienswijze ingediend. Het belangrijkste standpunt van Brocacef is dat er sinds de beslissing op bezwaar van september 2019 nog altijd geen beleidswijziging bekend is gemaakt,

waardoor ook deze aanvraag goedgekeurd dient te worden op basis van het gelijkheids- en rechtszekerheidsbeginsel.

- De zienswijze heeft de bedenkingen van het College niet weggenomen. Inhoudelijk is er in de zienswijze niets nieuws aangevoerd. Procedureel geldt dat Brocacef ten tijde van indiening van deze aanvraag wist dat verwijzingen naar apotheek/apotheker(s) niet meer toelaatbaar worden geacht en zich in deze procedure dus niet succesvol kan beroepen op het rechtszekerheids-/vertrouwensbeginsel. Dat er nog geen aangepast beleidsdocument is vastgesteld en gepubliceerd doet daaraan niet af.

Conclusie

Het College **besluit** de aanvraag tot wijziging voor de huisstijl te weigeren. De term 'apotheekmerk' is niet relevant voor patiënten en wordt door het College als wervend gezien. Dit is niet acceptabel.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Update beleidsdocument 'MEB 6 etikettering van farmaceutische producten'

Dit agendapunt is tegelijk met agendapunt 7.f besproken. Het betreft een update van het beleidsdocument 'MEB 6 Etikettering van farmaceutische producten' i.v.m. een uitwerking van het beleid. Eén van de voorgestelde wijzigingen is de toevoeging van de conclusie van het College in de 935^e Collegevergadering (d.d. 29 augustus 2019) over de zaak Livsane apotheekmerk van registratiehouder Brocacef (zie ook agendapunt 7.f in dit verslag). Het College is een aantal jaar geleden tot de overtuiging gekomen dat termen als 'apotheek', 'apotheker' en 'apotheekmerk' niet meer toegestaan zouden moeten worden, omdat dit als aanprijzend/wervend gezien kan worden. Dit beleid is niet eerder schriftelijk vastgelegd en is niet algemeen naar buiten toe bekend gemaakt. Op verzoek van het College is dit beleid nu vastgelegd in MEB 6.

De voorgenomen uitwerking van dit beleid heeft opengestaan voor Publieke consultatie. Tijdens de publieke consultatie heeft registratiehouder Brocacef van Livsane inhoudelijk gereageerd op de hierboven genoemde voorgenomen uitwerking. Brocacef kan zich niet vinden in de redenering van het College en verwijst hierbij naar de argumenten die Brocacef reeds meerdere malen naar voren heeft gebracht bij het aCBG in de discussie over Livsane apotheekmerk. Daarbij vindt Brocacef van belang dat de uitwerking geen grond vindt in de huidige wet- en regelgeving en er bovendien geen wijziging heeft plaatsgevonden van de wet- en regelgeving op dit punt ten opzichte van het oude beleidsdocument. Gezien de College conclusie van 29 augustus 2019, ook relevant in het kader van de voorgenomen weigering van de nog lopende aanvraag voor wijziging Livsane huisstijl (zie agendapunt 7.f), heeft het commentaar van Brocacef niet geleid tot heroverweging van het gewijzigde Etiketteringsbeleid. Behalve het ingekomen commentaar van Brocacef over de toegevoegde passage over apotheekmerk, waren de overige ontvangen commentaren veelal tekstueel van aard. Deze commentaren zijn meegenomen in het nu voorliggende document en gaven geen reden tot een heroverweging van de uitwerking van het beleid.

Gaat het College **akkoord** met de voorgestelde wijzigingen.

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

Agendapunt 10.a Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.

Agendapunt 10.b

Trimbow

Productnaam	Trimbow
Werkzame bestanddelen	beclomethason, formoterol, glycopyrronium
Farmaceutische vorm en sterkte	Geregistreerd - aërosol, oplossing: 87 microgram/5 microgram/9 microgram Aangevraagd - 172 microgram/5 microgram/9 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AL09
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland
RVG-nummer	120061, 125665
Zaaknummer	761021

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie en een nieuwe sterkte: *“Trimbow 87/5/9: COPD - Maintenance treatment in adult patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or a combination of a long-acting beta2-agonist and a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptoms control and prevention of exacerbations see section 5.1).*

Trimbow 87/5/9 & 172/5/9: Asthma - Maintenance treatment in adult patients with asthma who are not adequately treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist or who are already treated by a combination of an inhaled corticosteroid and a long-acting beta2-agonist plus a long-acting muscarinic antagonist (for effects on symptoms control and prevention of exacerbations see section 5.1).

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Dit is een vaste combinatie van drie bekende werkzame bestanddelen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De variatie wordt onderbouwd met de resultaten van twee fase III studies. In elk van de studies is één van de sterktes onderzocht. De resultaten studie met de 87/5/9 sterkte wijzen uit dat deze een betere FEV1 (*Forced expiratory volume in 1 second*) geeft dan comparator Foster (beclomethason + formoterol). Ook hebben patiënten die zijn behandeld met de 87/5/9 sterkte van Trimbow minder astmaexacerbaties dan patiënten behandeld met Foster. In de studie met de 172/5/9 sterkte werd het klinisch primaire eindpunt niet behaald. De afname in astmaexacerbaties was niet statistisch significant. Er wordt wel een verschil in het co-primaire eindpunt (FEV1) gezien ten opzichte van Foster.

Het College heeft een aantal bezwaren.

- In de studie met de 87/5/9 sterkte leidt de toevoeging van glycopyrronium tot een effect, maar de klinische relevantie van dit effect is niet duidelijk. Ook lijkt de verbeterde longfunctie niet aan te houden over langere termijn. Bij de hogere sterkte leidt de toevoeging van glycopyrronium niet tot een effect. Er wordt een *major objection* geformuleerd waarin de vraagtekens worden gezet bij de klinische

relevantie van de toevoeging van glycopyrronium aan beclomethason en formoterol, bij de voorgestelde indicatie.

- De Rapporteur vraagt de firma te bediscussiëren of een patiëntenpopulatie kan worden geïdentificeerd die onvoldoende onder controle kan worden gebracht met medium gedoseerd Inhalatiecorticosteroid (ICS)/ *Long-Acting Beta-Agonists* (LABAs), en die meer baat zou hebben bij toevoeging van een *Long-Acting Muscarinic Antagonist* (LAMA), in plaats van een ophoging van de ICS dosering. Het College erkent dat het antwoord op deze vraag informatief kan zijn, maar vindt dit geen *major objection*. Dit aangezien de huidige studie-opzet in lijn is met de *guideline on fixed dose combinations* en akkoord werd bevonden in een eerder afgegeven wetenschappelijk advies door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP).
- Over de aangevraagde substitutie/switch indicatie (voor beide sterktes) is een *major objection* geformuleerd, aangezien deze geen goede afspiegeling is van de onderzochte patiëntenpopulatie.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie en deze sterkte voor dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de werkzaamheid en de formulering van de substitutie/switch indicatie.

Agendapunt 10.c

Vascepa

Productnaam	Vascepa (<i>tussentijds gewijzigd in Vazkepa</i>)
Werkzaam bestanddeel	icosapent ethyl
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 1 g
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>tussentijds gewijzigd in C10AX</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Estland PRAC Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	125958
Zaaknummer	773315

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“To reduce cardiovascular risk as an adjunct to statin therapy in adult patients with elevated triglyceride levels and other risk factors for cardiovascular disease.”*

Kwaliteit

Icosapent ethyl is een *New Active Substance* (NAS).

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van icosapent ethyl is vergeleken met placebo bij patiënten waarbij de LDL-C met statines onder controle is, maar waarbij de triglyceriden verhoogd zijn. De resultaten wijzen op een indrukwekkend effect van icosapent ethyl bovenop statine, ten opzichte van placebo. Dit effect is consistent tussen de verschillende componenten van het primaire eindpunt en tussen verschillende subgroepen patiënten. Het College heeft een aantal bezwaren.

- Als placebo is minerale olie gebruikt. Mogelijk heeft minerale olie een direct of indirect negatieve effect op cardiovasculaire uitkomstmaten. Zo kan sprake zijn van invloed op absorptie van statines, antihypertensiva en andere geneesmiddelen die worden ingezet bij cardiovasculaire preventie. Om deze redenen kan niet worden uitgesloten dat een vergelijking met minerale olie als placebo leidt tot een onbetrouwbare effectschatting. Hierover is een *major objection* geformuleerd.
- Er is een groot effect aangetoond, maar de resultaten zijn afkomstig van één studie en het is niet duidelijk wat het werkingsmechanisme is. Ook vanuit dit oogpunt wordt de firma verzocht de robuustheid van de resultaten verder te onderbouwen.
- De geclaimde indicatie is te breed en moet worden beperkt tot hoogrisico patiënten, aangezien alleen die patiënten in de klinische studie waren opgenomen. Verder moet *“(…) as an adjunct to optimal statin therapy”* aan de indicatie worden toegevoegd.
- Met betrekking tot de veiligheid wordt opgemerkt dat een aantal veiligheidsaspecten (waaronder bloedingen en atriumfibrilleren) beter moet worden opgenomen in de productinformatie. Ook wordt de firma verzocht te

bediscussiëren welk werkingsmechanisme ten grondslag ligt aan de bijwerking atriumfibrilleren, zodat dit risico beter kan worden beoordeeld. Dit zijn *other concerns*.

- Tussen de groep patiënten van <65 jaar en de groep van ≥ 65 jaar wordt een verschil in behandelingseffect gezien. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht dit op te helderen.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* resteren over de invloed van de gekozen placebo op de betrouwbaarheid van de effectschatting, en over de indicatie.

Agendapunt 10.d

Xofluza

Productnaam	Xofluza
Werkzaam bestanddeel	baloxavir marboxil
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 20 mg en 40 mg
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J05AX25
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	125918, 125919
Zaaknummer	771555

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Xofluza is indicated for the treatment of influenza in patients aged 12 and above, including patients at high risk of developing influenza-related complications. Xofluza is indicated for the post-exposure prophylaxis of influenza in individuals aged 12 and above.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De behandelindicatie wordt onderbouwd met twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studies waarin de werkzaamheid en veiligheid van baloxavir marboxil is vergeleken met die van placebo en oseltamivir, bij kinderen (≥ 12 jaar) en volwassenen met ongecompliceerde influenza. De resultaten wijzen uit dat oseltamivir significant beter werkt dan placebo, en dat de werkzaamheid vergelijkbaar is met oseltamivir. Ook worden bij patiënten die zijn behandeld met baloxavir marboxil minder complicaties gezien.

De profylaxe indicatie wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van baloxavir marboxil is vergeleken met placebo in de setting van *post-exposure* profylaxe. De studie is uitgevoerd met de huishoudelijke contacten van met influenza geïnfecteerde indexpatiënten die binnen 48 uur symptomen begonnen te vertonen. Bij de huishoudelijke contacten wijzen de resultaten op een klinisch relevante reductie van 90% in het ontwikkelen van influenza.

- De indicaties zijn in principe voldoende onderbouwd. Opgemerkt wordt dat in de twee klinische studies alleen patiënten met een laag risico op complicaties waren opgenomen. Daarom valt te verwachten dat het effect van baloxavir marboxil sterker zal zijn bij patiënten met een hoog risico op complicaties. Verder heeft baloxavir marboxil een ander werkingsmechanisme dan andere neuraminidaseremmers, waardoor het kan worden beschouwd als een waardevolle toevoeging aan het behandelarsenaal voor influenza. Dit weegt ook op tegen de antivirale resistentie die relatief vaak wordt gezien bij baloxavir marboxil.
- De Co-Rapporteur vindt het indicatiedeel *“(…) including patients at high risk of developing influenza-related complications”* onvoldoende onderbouwd omdat de patiënten die in de studie waren opgenomen niet voldoende representatief waren

voor de verschillende soorten patiënten met een hoog risico op complicaties. Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur hierover formuleert.

- Aangezien de werkzaamheid en veiligheid van baloxavir marboxil alleen is onderzocht bij patiënten met ongecompliceerde influenza, dient in beide indicaties '*uncomplicated influenza*' te worden opgenomen. De firma wordt middels een *major objection* verzocht dit te doen. Het College steunt deze *major objection*.

Vertrouwelijke informatie is weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel, op voorwaarde dat de indicaties worden aangepast in lijn met de opgeworpen *major objections*.

-
- 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-agenda 9-12 maart 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda 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**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch Overzicht**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Twaalf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Libmeldy**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.7.b** **Sibnaya**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- 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)

Mw. dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma

Dr. A.M. Bosch

Prof. dr. O.M. Dekkers

Prof. dr. P.A. De Graeff

Prof. dr. H.J. Guchelaar

Dr. C. Van Nieuwkoop

Mw. dr. J.M.L. Van Rensen

Prof. dr. F.G.M. Russel

Dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma