

Vastgesteld d.d.  
19 november 2020

**Openbaar verslag van de 964<sup>e</sup> vergadering van het  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,  
donderdag 22 oktober 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
10-12-2020	Eerste versie openbaar verslag	1
01-05-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 7.f, 7.g, 8.a, 7.h, 7.i, 7.j, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d en 13.7.a.	definitief

- 1**                    **Opening**
- 2**                    **Belangenconflicten**
- 3**                    **Vaststellen agenda**
- 4**                    **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5**                    **Collegeverslagen**  
5.a                    Conceptverslag van 961<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 9 september 2020  
5.b                    Conceptverslag van 962<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 24 september 2020
- 6**                    **Geneesmiddelenbewaking**  
**6.1**                    **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**  
6.1.a                    Lareb signaal - Bupropion en Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP)  
6.1.b                    Lareb signaal – desloratadine en depressiviteit/depressieve stemming
- 6.2**                    **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7**                    **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**  
7.a                    Betadine  
                          povidonjodium  
                          Desinfectie  
7.b                    Cardimyn  
                          ubidecarenone  
                          Cardiovasculair  
7.c                    Enhertu  
                          trastuzumab deruxtecan  
                          Oncologie  
7.d                    Kaftrio



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

[www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)

- ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor  
Luchtwegen
- 7.e Ketotifen Horus Pharma  
ketotifen  
Oogheelkunde
- 7.f Opdivo/Cabometyx  
nivolumab  
Oncologie
- 7.g Pemazyre  
pemigatinib  
Oncologie
- 7.h Sarclisa  
Isatuximab  
Oncologie
- 7.i TISSEEL  
aprotinine, factor XIII, fibrinogeen, humaan, thrombine, humaan, calciumchloride  
Weefsellijm
- 7.j Travoprost Mylan  
travoprost  
Oogheelkunde
- 8**
- 8.a **Bezwaarschriften**  
Conceptbeslissing op bezwaarschrift MSD
- 9**
- Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10**
- Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
- 10.a Breyanzi  
lisocabtagene maraleucel  
Oncologie
- 10.b Elzonris  
tagraxofusp  
Oncologie
- 10.c Evryski  
risdiplam  
Spierziekten
- 10.d Fragmin  
dalteparine  
Cardiovasculair
- 11**
- Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12**
- Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP – verslag 12-15 oktober 2020
- 12.b CMDh – verslag 13-14 oktober 2020
- 12.c PRAC-agenda 26-29 oktober 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 22 oktober 2020
- 13.4**                    **Overzicht perscontacten**
- 13.5**                    **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6**                    **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7**                    **Overige zaken**  
13.7.a                COVID-19 Vaccine AstraZeneca  
                          ChAdOx1.SARS-CoV-2-S  
                          Vaccin
- 13.8**                    **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14**                     **Rondvraag**
- 15**                     **Sluiting**

**Agendapunt 1**

**Opening**

De voorzitter opent de 964<sup>e</sup> Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig.

*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 5.1, eerste lid, aanhef en onder d van de Wet open overheid (Woo) worden deze persoonsgegevens niet verstrekt.*

**Agendapunt 2**

**Belangenconflicten**

Collegevoorzitter De Boer meldt ten aanzien van de agendapunt 8.a 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 mag wel deelnemen aan de discussie, maar niet aan de slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt. Gedurende de bespreking van het betreffende agendapunt is Collegelid De Graeff voorzitter.

**Agendapunt 3**

**Vaststellen agenda**

De agendavolgorde is aangepast. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 6.1.a, 6.1.b en 12. Hierna volgen de agendapunten 10.b, 7.c, 7.f, 7.h, 10.a, 8.a, 7.g, 7.d, 7.b, 10.d, 7.a, 10.c, 7.i, 7.e en 7.j. De agenda wordt afgesloten met de agendapunten 5 en 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

**Agendapunt 4**

**Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**

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

**Afmeldingen**

Collegelid Kersting is verhinderd.

**COVID-19 - ontwikkelingen op het gebied van behandelingen en vaccins**

Therapeutica

- *Remdesivir* – De resultaten van de Solidarity studie zijn onlangs gepubliceerd. In deze door de *World Health Organisation* (WHO) geïnitieerde studie is de mortaliteit bij gehospitaliseerde COVID-patiënten, die werden behandeld met remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir +ritonavir, of interferon-β1a, vergeleken met de mortaliteit bij gehospitaliseerde COVID-patiënten die werden behandeld met de *lokale Standard of Care* (SoC). De studie is uitgevoerd bij 11.266 volwassen verdeeld over 405 ziekenhuizen in 30 landen. De resultaten wijzen uit dat er voor geen van de onderzochte behandelingen een verschil is in mortaliteit ten opzichte van SoC. Ook wordt geen verschil gezien in tijd tot start van beademing of duur van de hospitalisatie.

Begin juli is aan remdesivir binnen de Europese Unie (EU) een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) toegekend voor de behandeling van adolescenten vanaf 12 jaar en volwassenen met pneumonie die extra zuurstof toegediend krijgen. De data die daaraan ten grondslag (ACTT-1) lagen, wezen op een kortere hospitalisatieduur bij COVID-patiënten die werden behandeld met remdesivir ten

opzichte van placebo. De Solidarity studie bevestigt dit effect op de duur van hospitalisatie niet. De recent gepubliceerde mortaliteitsdata uit de ACTT-1 studie laten geen significant verschil in mortaliteit zien tussen gehospitaliseerde covid-patiënten die werden behandeld met remdesivir danwel placebo. De *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) vraagt de resultaten van de Solidarity studie op en zal deze beoordelen, evenals de nieuwe data uit de ACTT-1 studie. Deze beoordeling kan gevolgen hebben voor de toepassing van remdesivir bij gehospitaliseerde COVID-patiënten.

- Het *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) signaal, dat is besproken in de 963<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 7 oktober 2020), wordt opnieuw besproken in de PRAC-vergadering van december. Aanleiding voor dit signaal zijn 450 meldingen van acuut nierfalen die worden geassocieerd met remdesivir.
- *Tocilizumab* – In een *press-release* is de uitkomst van de Empacta studie gepresenteerd. Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van tocilizumab is vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 389 gehospitaliseerde COVID-patiënten met een zuurstofsaturatie van <94% zonder mechanische beademing. Volgens de *press-release* hebben gehospitaliseerde COVID-patiënten die zijn behandeld met tocilizumab 44% minder kans op progressie naar noodzakelijke mechanische beademing of overlijden. Het is onduidelijk wat de firma op basis van deze resultaten gaat doen.
- *Bamlanivimab* – Eli-lilly heeft gecommuniceerd dat de ACTIV-3 studie is stopgezet naar aanleiding van een veiligheidssignaal. De details van dit signaal zijn niet aan de autoriteiten bekend gemaakt.

### Vaccins

Inmiddels zijn 10 vaccins in fase III aanbeland.

- *Biontech/Pfizer* – De *rolling review* is inmiddels gestart. Nederland is hiervoor *Concerned Member State* (CMS) en *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) – Rapporteur.
- *Moderna* – Voor deze interactieve beoordeling worden Duitsland en Oostenrijk de Rapporteurs.
- *Oxford/AZ* - Voor deze interactieve beoordeling is Nederland Co-Rapporteur. Spanje is Rapporteur. De studie die in de Verenigde Staten werd stopgezet is nog niet herstart. Voor het klinische deel loopt er een *rapid scientific advice*. Hierover loopt momenteel een discussie in de *European Medicines Agency Pandemic Task Force* (ETF). Belangrijke discussiepunten zijn de geplande interim analyses en de pooling van de data van vier grote studies.
- *Janssen* – Het fase-III onderzoek naar dit vaccin is een pauze ingelast. De reden hiervoor is onduidelijk.
- *Post licensure monitoring* – In het ACCESS (*vACcine COVID-19 monitoring ReadinESS*) project wordt Europa voorbereid op het activeren van de infrastructuur die nodig is om de klinische voordelen en veiligheidsrisico's van nieuwe COVID-19 vaccins te monitoren, nadat deze zijn goedgekeurd. Dit project is door Professor Sturkenboom opgezet in samenwerking met de EMA. In voorbereiding hierop wordt in zeven landen de achtergrondincidentie van *Adverse Events of Special Interest* (AESI) in kaart gebracht. Ook worden protocollen opgesteld voor het monitoren de van de post-authorisatie veiligheid en effectiviteit. Een belangrijk aandachtspunt hierin is de opvolging van *Vaccine Associated Enhanced Disease* (VAED). Dit is moeilijk omdat er nog niet veel bekend is over het natuurlijke beloop van COVID-19, het mechanisme van *enhanced disease* nog altijd grotendeels onbekend is en er nog geen biomarker beschikbaar is die kan aantonen of er na vaccinatie sprake is

van *enhanced disease* danwel *poor response*. Naast de Europese infrastructuur wordt er nu op wereldwijd niveau door de *World Health Organisation* (WHO) gewerkt aan een *vaccine safety guidance manual*.

- *Paediatric Investigation Plans* (PIP) - Er zijn al enkele PIPs besproken. Met de huidige kennis is het niet haalbaar om werkzaamheidsstudies bij kinderen te doen. Het is waarschijnlijk dat de werkzaamheid bij kinderen wordt onderbouwd door te briden vanuit volwassenen.

#### Regulatoir

- Er is een ontheffing aangevraagd voor Nederlandse taal op de verpakking en bijsluiter van het Oxford-vaccin. Dit heeft geleid tot een plan van aanpak voor ontheffing van het gebruik van de Nederlandse taal voor de bijsluiter en de verpakking bij COVID-19 (gerelateerde) vaccins. Hiertoe zijn verschillende criteria opgesteld waaraan moet worden voldaan. Er is ook een Q&A van de EMA waarin dit soort regulatoire flexibiliteit nader wordt omschreven.

#### Non-klinische data Oxford/AZ vaccin (Nederland = Co-Rapporteur)

De resultaten van de studies met muizen, fretten, varkens en rhesusapen zijn beschikbaar gekomen. Deze data zijn beoordeeld.

- *Studies met jonge muizen* – de diersoort die is gebruikt in deze studies is zelf niet ontvankelijke voor een SARS-CoV-2 infectie, aangezien deze soort een ander type ACE-2 receptor heeft. Daarom is richting de firma aangegeven dat de voorkeur uit zou gaan naar een andere diersoort, waarmee daadwerkelijke beschermingsdata kunnen worden gegenereerd.

Met betrekking tot de biosdistributiedata concludeert de firma dat de biodistributie beperkt blijft tot de *injection site*. De toxiciteitsdata zijn afkomstig van vaccins die hetzelfde platform gebruiken. Op dit gebied worden geen bijzonderheden gezien, al is het aantal geanalyseerde organen (mede i.v.m. de WHO richtlijn) beperkt. Opgemerkt wordt dat de voorkeur eigenlijk uitgaat naar studies met konijnen, aangezien konijnen over het algemeen beter responderen.

Er staat een *Developmental And Reproductive Toxicology* (DART)-studie met muizen gepland. Opgemerkt wordt dat ook hier de voorkeur uitgaat naar een konijnenstudie. De placentale overdracht van antilichamen in de tweede helft van de zwangerschap is het belangrijkste. Bij muizen valt dit in de lactatieperiode, en dit bemoeilijkt de modellering. De Rapporteurs en de firma delen de voorkeur voor een konijnenstudie echter niet.

- *Immunogeniciteitsstudie met (zeer) jonge varkens* – ook hier is een kritiekpunt dat de dieren zelf niet ontvankelijke zijn voor een SARS-CoV-2 infectie, mede door de jonge leeftijd.
- *Frettenstudie* – fretten zijn wel ontvankelijk voor een SARS-CoV-2 infectie. In deze studies is ook gekeken naar de *viral load*. De data wijzen op immunogeniciteit, en op een reductie in longlaesies na een *challenge*. Ook hier is de leeftijd van de dieren een punt van discussie. De dieren zijn erg jong.
- *Studies met rhesusapen* - bij rhesusapen worden na vaccinatie neutraliserende antilichamen gezien die geboost kunnen worden. Hier speelt o.a. de vraag of de cellulaire immuunrespons leidt tot bescherming. En wederom zijn er vragen met betrekking tot de leeftijd van de dieren.

Zowel in de studies met de apen als in de frettenstudies zijn er geen aanwijzingen voor het optreden van *enhanced respiratory disease*, maar daarover wordt opgemerkt dat daar op dit moment ook geen adequate diermodellen voor zijn.

Samenvattend wordt geconcludeerd dat de beschermingsdata niet volledig te extrapoleren zijn naar mensen, met name op gebied van cellulaire immuniteit. In de

dierstudies zijn voornamelijk jonge dieren gebruikt met milde ziektesymptomen. Het is de vraag of dit het juiste model vormt voor het aantonen van bescherming. Ten aanzien van de secundaire farmacologie wordt opgemerkt dat er geen data zijn over mogelijke effecten op het centrale zenuwstelsel (CNS). Er is een lijst met 37 *other concerns* opgesteld waarin opheldering wordt gevraagd over een aantal zaken. Verder worden de *repeat-dose*- en de reproductietoxiciteitsdata afgewacht.

Vanuit het College wordt gevraagd hoe noodzakelijk het is om de cellulaire immuniteit bij dieren te onderzoeken. Dit wordt immers ook al onderzocht bij mensen. Gevraagd wordt of de nadruk in de dierstudies niet meer zou moeten liggen op zaken als (reproductie)toxiciteit. In reactie hierop wordt toegelicht dat het belangrijk is om eerst een *proof of concept* te bewerkstelligen bij dieren, voordat wordt overgegaan tot onderzoek bij mensen. Hierin speelt ook mee dat *challenge*-studies om ethische redenen makkelijker uit te zijn voeren zijn bij dieren.

Verder wordt opgemerkt dat een aantal van de aangekaarte kwesties (o.a. de leeftijd van de dieren) dusdanig fundamenteel van aard zijn, dat dit de vraag oproept of dit niet ook in eerder afgegeven wetenschappelijk advies aan bod is gekomen. In reactie hierop wordt toegelicht dat in de huidige richtlijnen geen opmerkingen worden gemaakt over de vereiste leeftijd van dieren. Wel staat daar vermeld dat dierstudies (bij voorkeur) voldoende gevoelig moeten zijn voor de ziekte.

Opgemerkt wordt dat de conclusie vooralsnog vrij negatief lijkt te zijn; de proefdieren zijn te jong en de gebruikte diersoorten waren niet in alle gevallen optimaal. Hierop wordt gereageerd met de constatering dat bij fretten en apen wel degelijk sprake is van een forse *viral shedding*. Dit kan worden gezien als een positief effect.

Tot slot wordt in reactie op een vraag opgemerkt dat de interactieve beoordeling (*rolling review*) van het kwaliteitsdossier nog niet is gestart, terwijl de productie van het vaccin wel al in volle gang is. Hierbij zijn er zorgen of binnen de daarvoor gestelde, relatief korte tijdslijnen een kwalitatief goede beoordeling kan worden afgegeven. De *European Medicines Agency* (EMA) zal hierover nog in overleg treden met de betreffende Rapporteur-teams.

#### **Mevr. Doorduyn- van der Stoep gekozen als voorzitter van de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (CMDh)**

In de CMDh-vergadering van vorige week is mevr. Doorduyn gekozen tot voorzitter van de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (CMDh). Zij was al vicevoorzitter van de CMDh sinds december 2018. In november 2020 volgt zij Laura Oliveira Santamaria op voor een termijn van 3 jaar.

Inmiddels werkt mevr. Doorduyn al ruim 30 jaar bij het aCBG. Ook is zij al meer dan 10 jaar lid van CMDh en actief in diverse Europese werkgroepen. Ze heeft dan ook uitgebreide ervaring met deze EU procedures.

Het aCBG en het College feliciteren haar van harte met deze prachtige benoeming.

#### **Jaarlijkse bijwerkingenweek**

Van 2 t/m 6 november vindt de jaarlijkse bijwerkingenweek plaats. Dit is een jaarlijkse (social)mediacampagne door het aCBG en Bijwerkingencentrum Lareb. Doel van deze week is medicijngebruikers én zorgverleners bewust te maken van het belang van het melden van bijwerkingen, zeker als iemand meerdere medicijnen tegelijk gebruikt.

Met deze meldingen ontstaat een completer beeld van de veiligheid van geneesmiddelen. Op internationaal niveau doen dit jaar 70 landen mee.

#### **Het Grootste Coronaspreekuur van Nederland**

Het aCBG houdt op donderdagavond 5 november een YouTube-livestream over het coronavirus, speciaal gericht op medicijnen en vaccins. Diverse experts geven uitleg over hoe het ervoor staat en wat we kunnen verwachten. Onder leiding van Jeroen Pauw en Ajouad el Miloudi beantwoorden sprekers als voorzitter Diederik Gommers (NVIC), directeur Infectieziektebestrijding Jaap van Dissel (RIVM) voorzitter Ton de Boer (CBG), vragen van mensen thuis. Zo wordt getracht structuur aan te brengen in de stroom van informatie die op mensen afkomt.

#### **Tekort influenzavaccin en pneumokokkenvaccin**

Opgemerkt wordt dat er dit jaar een tekort is aan influenzavaccins. Dit heeft o.a. te maken met het relatief grote aantal patiënten dat komt opdagen voor de grieprik. Op lokaal niveau is het voor naar schatting 20% van de personen (met een indicatie hebben voor de grieprik) onduidelijk of zij deze ook kunnen krijgen. Dit geeft veel druk in de eerstelijnszorg, en leidt tot zorg onder patiënten. Verder lijken patiënten er ten onrechte van overtuigd dat de grieprik tevens beschermd tegen een Corona infectie. Opgemerkt wordt dat de verwachting is dat door de coronamaatregelen het aantal influenzagevallen de komende tijd lager zal liggen dan normaal. Dit is ook gezien in Australië. Dit zou meer kunnen worden gecommuniceerd.

Ook voor het pneumokokkenvaccin is er een tekort. Hier kan naar schatting 10% van de patiënten met een indicatie het vaccin niet of niet op tijd krijgen.

#### **Agendapunt 5**

##### **Collegeverslagen**

#### **Agendapunt 5.a**

##### **Conceptverslag van 961<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 9 september 2020**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.

#### **Agendapunt 5.b**

##### **Conceptverslag van 962<sup>e</sup> Collegevergadering d.d. 24 september 2020**

Er is een aantal wijzigingen voorgesteld. Met inachtneming van deze opmerkingen wordt het verslag goedgekeurd.



- Agendapunt 6**                      **Geneesmiddelenbewaking**
- Agendapunt 6.1**                    **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 6.1.a**                **Lareb signaal - Bupropion en Acute Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP)**  
 Bij Bijwerkingencentrum Lareb is één melding van AGEP binnengekomen, die wordt geassocieerd met bupropion. Bij de betreffende persoon werd bupropion toegepast als hulpmiddel bij het stoppen met roken. De diagnose werd bevestigd middels een huidbiopsie. De Eudravigilance database bevat 7 gevallen van AGEP die worden geassocieerd met bupropion. In de literatuur worden drie gevallen uitgebreid beschreven, waarbij in twee gevallen causaliteit is aangetoond op basis van de EuroSCAR validated scale. Op dit moment is AGEP nog niet opgenomen in de Nederlandse bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van bupropion. Volgens Lareb moeten behandelaars worden gewezen op deze zeldzame maar ernstige bijwerking. Het College deelt de zienswijze van Lareb en vindt dit een relevant signaal. Besloten wordt de firma te vragen om een gedetailleerde case review en literatuurdiscussie, gevolgd door een SmPC tekstvoorstel. Nederland is de *Lead Member State* (LMS) voor dit geneesmiddel en zal dit signaal invoeren als een Europees signaal (*European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool* [EPITT]).
- Agendapunt 6.1.b**                **Lareb signaal – desloratadine en depressiviteit/depressieve stemming**  
 In de periode van 3 juni 2004 tot 9 mei 2020 zijn 5 meldingen van depressie en 10 meldingen van depressieve stemming ontvangen door het Lareb, die worden geassocieerd met desloratadine. Ook in de literatuur en in de Eudravigilance/WHO Vigibase komen meerdere meldingen voor. Desloratadine is een tweede generatie antihistaminicum en behoort daarmee tot de niet-sederende antihistaminica, die niet of slecht de bloed-hersenbarrière passeren. In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) van andere tweede generatie antihistaminica (levocetirizine, cetirizine and mizolastine) is depressie opgenomen als bijwerking. Volgens Lareb verdient deze mogelijke relatie aandacht, gelet op de impact van depressie op het dagelijks leven van de patiënt.  
 Aanvankelijk wordt voorgesteld de firma een *cumulatieve review* uit te laten voeren in de eerstvolgende *Periodic Safety Update Report* (PSUR), mede gezien het aantal meldingen met korte tijd tot *onset*, en de positieve de- en *rechallenges*. Het College geeft echter aan het signaal niet sterk te vinden. Gelet op het grote aantal gebruikers van dit geneesmiddel ligt het aantal meldingen erg laag. Dusdanig laag dat het College van mening vindt dat er onvoldoende basis is voor de voorgestelde acties. Verder is het College er niet van overtuigd dat in de gemelde gevallen sprake is van depressie, gelet op de relatief korte duur van de klachten. Depressie betreft over het algemeen een langere periode. Depressieve stemming is in dit geval een betere term voor de gemelde, relatief kortdurende klachten.

**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

Betadine

Productnaam	Betadine
Werkzaam bestanddeel	povidonjodium
Farmaceutische vorm en sterkte	geïmpregneerd verbandgaas: 350 mg
Indicatiegebied	Desinfectie
ATC-code	D08AG02
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	125995
Zaaknummer	775093

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van en variatie via de nationale procedure voor een wijziging van de afleverstatus van Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD) naar Algemene Verkoop (AV).

De huidige goedgekeurde indicatie is: "Desinfectie van snij-, schaaf- en brandwonden en van de huid voor injecties en bloedtransfusies. Pre- en postoperatieve desinfectie van het operatiegebied."

- Povidonjodium staat op de AV-lijst, en is reeds sinds decennia in diverse farmaceutische vormen in de handel. Betadine oplossing is officieel geregistreerd in Nederland per 1 mei 1975 en heeft de AV status. Het geïmpregneerde verbandgaas is een *line-extension* van de oplossing.
- De potentiële risico's bij gebruik en de kans op mogelijk abnormaal gebruik is zeer laag, mede door de farmaceutische vorm. De gebruiker zal dit uitsluitend uitwendig gebruiken. Het aantal eenheden in de verpakking bedraagt maximaal 50 doekjes. Dit zorgt samen met de farmaceutische vorm voor een beperkt risico op schade door overdosering en misbruik.
- De verpakking en de bijsluiter waarschuwen voor risicovolle situaties. De huidige bijsluiter en verpakkingsteksten zijn identiek aan de 15/30 ml verpakking. Mondeling advies van een drogist of apotheker is niet noodzakelijk voor een goed gebruik van het product. Het is niet nodig de patiënt bij terhandstelling extra te waarschuwen voor een mogelijke interactie met andere geneesmiddelen omdat het gebruik van dit geneesmiddel niet complex is, er geen doseringsaanpassing nodig is en de informatie in de bijsluiter adequaat is om interactie te voorkomen.

Mede op basis van deze overwegingen is de gevraagde afleverstatus voldoende onderbouwd. Wel is er nog discussie over de bijsluiter. Deze is mogelijk niet geheel geschikt voor gebruik in het AV-kanaal. Er staan een aantal zaken in die niet van toepassing zijn bij gebruik in het AV-kanaal. Besloten wordt hier nog naar te kijken en de bijsluiter waar nodig aan te laten passen door de firma.

Op dit moment staat povidonjodium als volgt op de AV-lijst: '*Povidonjodium: uitsluitend als oplossing; maximaal 30 ml*'. Besloten wordt dit aan te passen naar: '*uitsluitend als oplossing al dan niet op een geïmpregneerde doek; maximaal 30 ml of 50 doekjes*'. Toe te voegen tekst is onderstreept.

---

**Conclusie**

Het College **besluit** dit product de AV-aflieverstatus toe te kennen.

Agendapunt 7.b

Cardimyn

Productnaam	Cardimyn
Werkzaam bestanddeel	ubidecarenone
Farmaceutische vorm en sterkte	zachte capsules: 100 mg
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01EB09
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127131
Zaaknummer	824359

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Adjuvant treatment for alleviating symptoms (reflected by NYHA classification and cardiovascular complications) in adults with chronic heart failure.*” 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**

*Major objections* zijn geformuleerd met betrekking tot de *Active Substance Master File (ASMF)*, en over de kwaliteit van het eindproduct.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd middels een verwijzing naar 21 gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, die zijn gepubliceerd tussen 1985 en 2019. Twee van deze studies (de Q-SYMBIO studie en een studie van Morisco *et al.*) worden met name als representatief gezien, mede gelet op de omvang en (langere) duur van deze studies. Deze studies wijzen uit dat Co-enzym Q10 het risico op *Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)* en andere complicaties van hartfalen kan verminderen. Het College heeft een aantal bezwaren.

- De firma heeft onvoldoende aangetoond dat binnen de Europese Unie (EU) sprake is van WEU van Co-enzym Q10 voor de aangevraagde indicatie. Ook is onvoldoende aangetoond dat kan worden gebridget van de producten uit de literatuur naar Cardimyn.
- Volgens de firma is er sprake van duidelijke werkzaamheid en veiligheid bij de aangevraagde indicatie. Co-enzym Q10 is echter niet als adjuvante therapie opgenomen in de richtlijnen voor de behandeling van hartfalen. De firma wordt verzocht te verklaren waarom Co-enzym Q10 niet is opgenomen in deze richtlijnen, als er wel duidelijk sprake is van werkzaamheid en veiligheid voor dit indicatiegebied.
- De aangevraagde indicatie bevat zowel patiënten met een *reduced ejection fraction* als patiënten met een *preserved ejection fraction*. Op basis van de studies waarnaar verwezen wordt is een indicatie voor patiënten met een *preserved ejection fraction* echter niet gerechtvaardigd.

---

Hierover 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. Ook kan niet worden gebridget tussen Cardimyn en de producten in de literatuur waarnaar verwezen wordt. Verder is de werkzaamheid bij patiënten met een *preserved ejection fraction* onvoldoende gerechtvaardigd op basis van de studies waarnaar verwezen wordt. Dit zijn *major objections*. Daarnaast resteren er *major objections* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.c

Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	810082

Het betreft de 2<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received two or more prior anti-HER2-based regimens.”*

De 1<sup>e</sup> ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 959<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 12 augustus 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De huidige beschikbare data wijzen op een substantieel effect, maar de data zijn nog immatuur waardoor nog geen adequate *benefit/risk* balans kan worden opgemaakt. Een ander belangrijk discussiepunt dat nog openstaat is de vraag of in dit geval een eenarmige studie acceptabel is als basis voor een CMA.”

**Kwaliteit**

De *major objection* over de GMP documentatie is opgelost. Er zijn nieuwe GMP-certificaten aangeleverd, en voor de overige locaties waarvoor geen GMP-certificaat beschikbaar was zijn uit het dossier verwijderd.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De firma heeft aanvullende data ingediend met betrekking tot de mediane *Duration of Response* (DoR), *Progression Free Survival* (PFS) en *Overall Survival* (OS). De data betreffen een follow-up periode van 20,5 maanden. De resultaten wijzen uit dat de eerder aangetoonde hoge *response rate* (60%) een *highly durable response* is. Deze is substantieel hoger dan bij vergelijkbare producten in de betreffende populatie. Op basis hiervan wordt geconcludeerd dat de *Major Therapeutic Advantage* (MTA) nu voldoende is aangetoond, en dat deze opweegt tegen de resterende onzekerheden. Een *Conditional Marketing Authorisation* (CMA) kan worden toegekend, met als *Specific Obligation* (SOB) de resultaten van de nog lopende fase III studie, die het waargenomen effect moeten bevestigen.

Binnen het College ontstaat opnieuw een principiële discussie over de aanvaardbaarheid van eenarmige studies als onderbouwing voor een CMA, met als kernvraag of hier wordt voldaan aan een *unmet medical need*. Opgemerkt wordt dat er in de behandellijn van de aangevraagde indicatie voldoende andere effectieve behandelopties voorhanden zijn. Men kan zich daarom afvragen waarom het onderhavige geneesmiddel dan versneld zou moeten worden goedgekeurd voor deze

indicatie, en waarom daar niet mee kan worden gewacht totdat de fase III resultaten beschikbaar zijn. Indien in dit geval sprake is van een *unmet medical need*, dan zou hierop doorredenerend met name bij oncologische indicaties vaak kunnen worden volstaan met beperkte (fase I/II) data, aangezien er in de oncologie altijd wel patiënten zijn die niet reageren op een bestaande behandeling. Verder wordt over MTA opgemerkt dat dit op basis van eenarmige studies moeilijk valt vast te stellen, en afhankelijk is van de patiëntselectie. Bovendien geeft dit vaak een overschatting. Hier wordt tegenover gezet dat de *European Medicines Agency* (EMA) definitie van een *unmet medical need* is dat er geen behandeling voorhanden is voor de aangevraagde indicatie, óf dat er een MTA is aangetoond bij vergelijkbare producten in de betreffende populatie. Dit laatste is het geval. Het substantiële effect en de MTA zorgen ervoor dat de CMA kan worden toegekend, met als belangrijke SOB de resultaten van de fase III studie die het substantiële effect moeten bevestigen.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Een CMA kan worden toegekend, met als SOB de resultaten van de nog lopende fase III studie, die het waargenomen effect moeten bevestigen.



Agendapunt 7.d

Kaftrio

Productnaam	Kaftrio
Werkzame bestanddelen	ivacaftor, tezacaftor en elexacaftor
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 100 mg/50 mg/75 mg
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R07AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Ierland
RVG-nummer	125765
Zaaknummer	828955

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Kaftrio is indicated in a combination regimen with ivacaftor 150 mg tablets for the treatment of cystic fibrosis (CF) in patients aged 12 years and older who have at least one ~~are homozygous for the F508del mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene or heterozygous for F508del in the CFTR gene with a minimal function (MF) mutation~~ (see section 5.1).”* Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De nu aangevraagde, brede indicatie was ook aangevraagd bij de initiële handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel. Op basis van subgroep analyses was het College er toen al van overtuigd dat de aanwezigheid van één F508del allel voldoende is om de werkzaamheid van Kaftrio te waarborgen (951<sup>e</sup> Collegevergadering, d.d. 22 april 2020). Een meerderheid van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) was echter van mening dat de indicatie moest worden beperkt tot de onderzochte patiëntenpopulatie.

Nu zijn de data van een gerandomiseerde, dubbelblinde studie beschikbaar gekomen. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van het combinatieregime onderzocht bij patiënten met cystische fibrose en *F/Residual function* (F/RF) en *F/Gating* (F/G) mutaties. De resultaten bevestigen dat Kaftrio ook werkzaam is bij deze patiëntenpopulatie.

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

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De resultaten van de klinische studie wijzen uit dat Kaftrio ook bij deze patiëntenpopulatie werkzaam is en een acceptabel veiligheidsprofiel heeft.

Agendapunt 7.e

Ketotifen Horus Pharma

Productnaam	Ketotifen Horus Pharma
Werkzaam bestanddeel	ketotifen
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 0,25 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01GX08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124606
Zaaknummer	718268

Het betreft de 3<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure voor de indicatie: “*Symptomatic treatment of seasonal allergic conjunctivitis.*”

**Kwaliteit**

Het betreft een multidose formulering zonder conserveermiddelen. Een specifiek dropper systeem zou moeten zorgen voor steriliteit gedurende de houdbaarheidstermijn. Eerder in de procedure zijn *major objections* geformuleerd over het dropper systeem. Deze *major objections* zijn tot op heden niet opgelost. Deze bezwaren vormen weigeringsgronden indien deze niet voor het einde van de procedure worden opgelost.

**Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is de steriliteit van dit geneesmiddel onvoldoende gewaarborgd.

Agendapunt 7.f

Opdivo/Cabometyx

Productnaam	Opdivo/Cabometyx
Werkzaam bestanddeel	nivolumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland,
RVG-nummer	116214
Zaaknummer	829181

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“OPDIVO in combination with cabozantinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous Cell Cancer of the Head and Neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma.”* Dit is een verkorte weergave van de huidige goedgekeurde indicatie.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van combinatie nivolumab - cabozantinib vergeleken met die van sunitinib. De studie is uitgevoerd bij patiënten met onbehandelde, gevorderde RCC. Het primaire eindpunt is *Progression Free Survival (PFS)*. Secundaire eindpunten zijn *Overall Survival (OS)* en *Overall Response Rate (ORR)*. Het primaire eindpunt is behaald. De combinatie geeft een statistisch significante verbetering in mediane PFS (16,59 maanden) ten opzichten van sunitinib (8,31 maanden). Ook op de secundaire eindpunten OS en ORR laat de combinatie een statistisch significante verbetering zien ten opzichte van sunitinib.

- Het College vindt de aangetoonde werkzaamheid klinische relevant, maar de data zijn nog immatuur. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht *updated data* aan te leveren. Verder lijkt de toxiciteit van de combinatie wat hoger te liggen dan die van sunitinib, maar deze blijft hanteerbaar.
- Opgemerkt wordt dat de bijdrage van de monocomponenten aan het effect van de combinatie nivolumab – cabozantinib voldoende zijn onderbouwd in een *cross-study comparison*.
- Besloten wordt een additionele *other concern* te formuleren over de verschillende subtypes RCC-patiënten die in de studie waren geïncludeerd.

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

---

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De werkzaamheid en veiligheid bij deze indicatie zijn voldoende aangetoond.

Agendapunt 7.g

Pemazyre

Productnaam	Pemazyre
Werkzaam bestanddeel	pemigatinib
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 4,5 mg; 9 mg en 13,5 mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XE
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	---
Zaaknummer	801733

Het betreft een aanvraag voor een *Compassionate Use* Programma (CUP). Middels een CUP kunnen bij uitzondering niet geregistreerde geneesmiddelen worden toegepast. Het gaat dan om een specifieke situatie, waarin beschikbaarheid van nieuwe geneesmiddelen voor meerdere patiënten (cohort) noodzakelijk wordt gevonden, voordat een handelsvergunning wordt toegekend.

Voor het uitvoeren van een CUP dient door de firma een verzoek ingediend te worden bij het aCBG. Dit verzoek moet aangeven hoe het cohort van patiënten zal worden gedefinieerd en welke patiënten hieronder vallen. In dit geval betreft het patiënten die voldoen aan de volgende indicatie: *“Advanced/metastatic or surgically unresectable cholangiocarcinoma harboring FGFR2 fusions or rearrangements.”*

In parallel loopt ook een centrale registratieaanvraag voor dezelfde indicatie. Die procedure zit momenteel in *clock-stop* na de tweede beoordelingsronde en is in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) van september voor het laatst besproken. Nederland is in die procedure *Concerned Member State* (CMS). Een besluit over het al dan niet toekennen van een CUP is echter een Nationaal besluit.

**Klinische onderzoeken**

- Op basis van de huidige beschikbare data kan het klinische voordeel van behandeling met pemigatinib niet worden vastgesteld. Door het gebrek aan vergelijkende klinische data is het niet mogelijk om het behandelresultaat van pemigatinib te onderscheiden van de betere prognose van cholangiocarcinoom (CCA) patiënten met FGFR genetische aberraties, ten opzichte van patiënten zonder deze aberraties. Ook wordt pemigatinib geassocieerd met een ongunstig veiligheidsprofiel. Het is derhalve niet duidelijk aangetoond dat de *benefit/risk* balans van pemigatinib gunstiger is dan bestaande behandelopties. De noodzaak voor het opzetten van een CUP is daardoor onduidelijk. Dit betekent dat het belang van het beschikbaar stellen van het geneesmiddel niet voldoende is gemotiveerd (artikel 3.18, derde lid, aanhef en onder a Regeling Geneesmiddelenwet). Dit geldt ook voor de onderbouwing van de verhouding tussen werkzaamheid en veiligheid (artikel 3.18, derde lid, aanhef en onder c Regeling Geneesmiddelenwet). Verder wordt opgemerkt dat, gezien bovenstaande, het onzeker is of er zicht is op registratie.
- Deze overwegingen waren aanleiding voor het uitsturen van een voornemen tot weigering van de CUP. Deze is vervolgens toegelicht in een *clarification meeting* waarna de firma heeft aangegeven door te willen gaan met een zienswijze procedure.

- In de zienswijze procedure werd duidelijk dat de problemen op gebied van veiligheid overbrugbaar lijken te zijn, indien effectiviteit met zekerheid vastgesteld zou kunnen worden. Echter, over het vaststellen van de effectiviteit van pemigatinib blijven onzekerheden bestaan en dus kan er geen positieve *benefit/risk* balans voor pemigatinib worden vastgesteld. Daarmee blijft de noodzaak voor het opzetten van een CUP onduidelijk. Het is onzeker of er zicht is op een registratie.

**Conclusie**

Het College **besluit** de aanvraag voor deze CUP te weigeren, aangezien niet wordt voldaan aan de gestelde criteria.

Agendapunt 7.h

Sarclisa

Productnaam	Sarclisa
Werkzaam bestanddeel	isatuximab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 20 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L10XC38
Procedure	Centrale procedure Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Frankrijk
RVG-nummer	124978
Zaaknummer	828674

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: “SARCLISA is indicated:

- *in combination with pomalidomide and dexamethasone, for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies including lenalidomide and a proteasome inhibitor and have demonstrated disease progression on the last therapy.*
- *in combination with carfilzomib and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.”*

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

- De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een interimanalyse van een gerandomiseerde, open-label studie. Hierin wordt de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie isatuximab - carfilzomib - dexamethason (IKd) vergeleken met die van carfilzomib - dexamethason (Kd), bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom (RRMM). De voorlopige resultaten van deze studie wijzen uit dat de werkzaamheid van IKd superieur is aan die van Kd. Verder is het veiligheidsprofiel consistent met dat van de afzonderlijke middelen. De werkzaamheid wordt klinisch relevant geacht bij deze patiëntenpopulatie. De *benefit/risk* balans is positief.
- In de studie zijn geen patiënten opgenomen die recidiverend en/of refractair waren na eerdere behandeling met een ander anti-CD38 middel. Het is denkbaar dat isatuximab (ook een anti-CD38 middel) bij deze groep patiënten ook niet werkt. Toegelicht wordt dat deze informatie wordt opgenomen in rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) van de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC). Ook wordt een beschrijving van de onderzochte patiëntenpopulatie opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen).

**Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De huidige beschikbare data wijzen op een klinisch relevant effect met een acceptabel veiligheidsprofiel.

Agendapunt 7.i

TISSEEL

Productnaam	TISSEEL
Werkzame bestanddelen	aprotinine, factor XIII, fibrinogeen, humaan, thrombine, humaan, calciumchloride
Farmaceutische vorm en sterkte	weefsellijm
Indicatiegebied	Weefsellijm
ATC-code	B02BC30
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	35050, 35051, 35052
Zaaknummer	765514

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de nationale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: "Ondersteunende behandeling wanneer chirurgische standaardtechnieken onvoldoende zijn:

- ter bevordering van hemostase;
- ter ondersteuning van hechtingen bij vasculaire chirurgie;
- ter bevordering van adhesie en fixatie van implantaten aan weefsel."

Toe te voegen tekst is onderstreept.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde post-marketing studie. Het primaire eindpunt in deze studie is echter niet geschikt om de effectiviteit van TISSEEL bij de voorgestelde indicatie te kunnen beoordelen. Hoewel er sprake lijkt te zijn van een voordeel van fixatie met TISSEEL (vermindering in aantal incisionele hernia's), kan het daadwerkelijke klinische voordeel niet worden beoordeeld, aangezien geen vergelijking is uitgevoerd met een andere fixatiemethode.

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

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data is het klinische voordeel onvoldoende onderbouwd.



Agendapunt 7.j

Travoprost Mylan

Productnaam	Travoprost Mylan
Werkzame bestanddelen	travoprost
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels: 40 microgram/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01EE04
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	125405
Zaaknummer	749991

Het betreft de 4<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Travatan 40 microgram/ml *eye drops, solution* als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor het referentiegeneesmiddel is goedgekeurd: "*Elevated intraocular pressure in adult patients with ocular hypertension or open-angle glaucoma. Elevated intraocular pressure in paediatric patients aged 2 months to < 18 years with ocular hypertension or paediatric glaucoma.*"

**Kwaliteit**

Eerder in de procedure is een *major objection* geformuleerd over de steriliteit van het eindproduct die niet kan worden gewaarborgd. Een specifiek deel van het sterilisatieproces is niet voldoende gevalideerd. Tot op heden is deze *major objection* niet opgelost.

Dit bezwaar vormt een weigeringsgrond indien deze niet voor het einde van de procedure wordt opgelost.

**Non-klinische en klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op basis van de huidige beschikbare data kan de steriliteit van het eindproduct niet worden gewaarborgd. Dit is een *major objection*.

**Agendapunt 8                      Bezwaarschriften**

*Gedurende de bespreking van agendapunt 8.a is dhr. De Graeff voorzitter, vanwege het belangenconflict van dhr. De Boer.*

**Agendapunt 8.a                      Conceptbeslissing op bezwaarschrift MSD**

Dit betreft een bezwaarprocedure die is gestart door de firma MSD, waarmee deze bezwaar aantekent tegen de besluiten van het College om handelsvergunningen te verlenen voor een zestal ezetimibe/atorvastatine-producten. MSD is zelf handelsvergunninghouder van het ezetimibe/atorvastatine bevattende geneesmiddel Atozet. Begin 2019 is MSD ervan op de hoogte geraakt dat er bij het aCBG aanvragen aanhangig waren voor een of meer geneesmiddel(en) met diezelfde combinatie werkzame bestanddelen. Omdat werd vermoed dat in de nieuwe aanvragen werd verwezen naar gedeeltes uit het dossier van Atozet waar nog dossierbescherming op rust(te), heeft MSD het aCBG verzocht om als belanghebbende gehoord te worden. In dat kader heeft in juni 2019 een hoorzitting met MSD plaatsgevonden. Na afloop van de hoorzitting heeft MSD per e-mail een overzicht toegestuurd van de studies waar nog dossierbescherming op zou rusten.

De zienswijze van MSD is meegenomen in de beoordeling van de lopende aanvragen, maar heeft niet tot het oordeel geleid dat de vergunningen niet verleend konden worden. Sinds de hoorzitting in juni 2019 zijn er verschillende ezetimibe/atorvastatine-vergunningen verleend. MSD heeft tegen al deze vergunningen bezwaar gemaakt. De vergunningen zijn niet allemaal tegelijkertijd verleend, maar omdat het bezwaar van MSD inhoudelijk steeds gelijk is, is ervoor gekozen de zaken zoveel mogelijk gebundeld af te handelen.

Samengevat is MSD van mening dat:

1. de vergunningen niet verleend hadden mogen worden omdat de dossierbescherming van Atozet daarmee is geschonden/omzeild,
2. de vergunningen een onjuiste legale basis hebben (het zouden geen nieuwe combinatiegeneesmiddelen zijn, maar generieken),
3. er niet de juiste studieresultaten zijn ingediend voor een combinatiegeneesmiddel, en;
4. de beginselen van behoorlijk bestuur zijn geschonden.

De bezwaarschriftencommissie concludeert dat geen van deze bezwaren gegrond is.

Ad. 1. - De dossierbescherming is niet geschonden. De vergunninghouders gebruiken Atozet niet als referentiegeneesmiddel en verwijzen ook niet naar het Atozet-dossier als combinatieproduct. De vergunninghouders hebben in hun dossier wel studies en gegevens over de monocomponenten opgenomen die ook in het Atozet-dossier zaten, maar dat betreft informatie die buiten de dossierbescherming van Atozet valt.

Ad. 2. - Artikel 10b van Richtlijn 2001/83 kon gebruikt worden voor deze aanvragen. De Europese Commissie heeft in overleg met de CMD(h) bevestigd dat een "10ter aanvraag" ook voor een tweede keer gebruikt kan worden door een andere firma, met een eigen dossier/data. Aanvragers zijn vrij in hun keuze voor een legale basis, het aCBG is hierin lijdelijk.

Ad. 3 - Er is een volledig dossier geleverd op basis waarvan het aCBG, in samenspraak met de andere betrokken lidstaten, aan de toelatingsvoorwaarden heeft kunnen toetsen. Voor de combinatieproducten is gebruik gemaakt van openbare literatuur

over de monocomponenten. Waar nodig zijn de resultaten van pre-klinische onderzoeken en klinische onderzoeken over het combinatiepreparaat in het registratiedossier gevoegd en de resultaten van een bio-equivalentie met betrekking tot de voorgestelde (substitutie) therapeutische oogmerk. Er is niet getornd aan de veiligheids- of werkzaamheidsnormen en evenzo is de procedure niet versimpeld. Ad 4. - De algemene beginselen van behoorlijk bestuur zijn niet geschonden. Van vooringenomenheid zou sprake kunnen zijn als het aCBG een oordeel klaar heeft al voordat men de feiten onder ogen heeft gezien. Daarvan is in de onderhavige procedure geen sprake.

Het College neemt het voorstel van de bezwaarschriftencommissie over en verklaart het bezwaar **ongegrond**.

**Agendapunt 9**

**Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**

Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

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

**Agendapunt 10.a Breyanzi**

Productnaam	Breyanzi
Werkzaam bestanddeel	lisocabtagene maraleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: $\geq 5.1 \times 10^6$ cellen [CD8 component], $\geq 5.1 \times 10^6$ cellen [CD4 component]
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Italië, Co-Rapporteur = België
RVG-nummer	126985, 126986
Zaaknummer	817218

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Breyanzi is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) and follicular lymphoma grade 3B (FL3B) after at least two prior therapies.”*

**Kwaliteit**

Het College is het eens met de geformuleerde *major objections*, met uitzondering van de *major objection* van de Rapporteur over de geschiktheid van de *vector volume-based transduction approach*. In plaats daarvan geeft het College er de voorkeur aan om de *other concerns* die de Co-Rapporteur formuleert over dit onderwerp op te voeren als *major objection*. Verder wordt voorgesteld de *major objection* die de Rapporteur formuleert over *potency control* van het eindproduct aan te passen. Over de *New Active Substance (NAS) claim* wordt opgemerkt dat deze in principe voldoende is onderbouwd, hoewel er ook een aantal factoren ten onrechte als onderbouwing van de NAS claim worden opgevoerd. Voorgesteld wordt dit aan te passen.

**Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met twee studies. De eerste is een eenarmige, open-label fase I studie bij patiënten die voorafgaand waren behandeld met tenminste twee andere behandelingen. De tweede is een lopende eenarmige, open-label fase II studie met een Europees en een Japans patiëntencohort, waarin de werkzaamheid en veiligheid van Breyanzi is onderzocht bij volwassen patiënten met grootcellig B-cellymfoom in de derde lijn. Deze studies worden aangevuld met literatuur en *real-world evidence*.

- Volgens de Co-Rapporteur zijn updated data nodig om uitspraken te kunnen doen over de *benefit/risk* balans. Het College steunt de *major objection* die de Co-Rapporteur hierover formuleert. Daar moet volgens het College nog wel aan worden toegevoegd dat de bestaande onzekerheden ook moeten worden bediscussieerd.

- De Rapporteur formuleert een *major objection* over het waargenomen verschil in klinische uitkomsten tussen de fase I studie (uitgevoerd in de Verenigde Staten) en de fase II studie (uitgevoerd in de EU). Het College is het eens met de Rapporteur dat dit moet worden bediscussieerd, maar vindt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de *benefit/risk* balans bij patiënten met graad IIIB folliculair lymfoom (FL3B) belangrijker. Voor deze groep zijn onvoldoende data beschikbaar, en extrapolatie vanuit de DLBCL patiënten is onvoldoende onderbouwd. Volgens het College is FL3B een separate ziekte-entiteit met een eigen *benefit/risk* balans. Het natuurlijk beloop bij deze patiënten is anders.

*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 met betrekking tot de *benefit/risk* balans, de inconsistentie in resultaten tussen beide studies, en de indicatie.

Agendapunt 10.b

Elzonris

Productnaam	Elzonris
Werkzaam bestanddeel	tagraxofusp
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 1 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01X
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Zweden In de oorspronkelijke aanvraag waren Frankrijk en Noorwegen de Rapporteurs.
RVG-nummer	124427
Zaaknummer	708275

Het betreft een herbeoordeling naar aanleiding van een bezwaar op de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) opinie in de arbitrageprocedure volgens artikel 9(2) via de centrale procedure.

De oorspronkelijke aanvraagprocedure is eerder besproken in o.a. de 949<sup>e</sup> Collegevergadering (d.d. 18 maart 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De nieuw beschikbaar gekomen data wijzen uit dat de *benefit/risk* balans nog negatiever is dan in de 1<sup>e</sup> ronde werd aangenomen."

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

In een herbeoordelingsprocedure mogen geen nieuwe data worden ingediend. Er zijn echter ook geen nieuwe inzichten opgedaan met betrekking tot de reeds beschikbare data.

- Aan het College wordt o.a. de effecttabel gepresenteerd waarin op basis van verschillende parameters het klinische effect bij de behandelnaïeve patiënten is afgezet tegen de bijwerkingen. De firma blijft op basis van die afweging van mening dat de *benefit/risk* balans positief is bij de behandelnaïeve patiënten.
- De Co-Rapporteur heeft een hernieuwde *benefit/risk* balans afweging gemaakt en komt tot een positieve *benefit/risk* balans voor de behandelnaïeve patiënten. Voor de Co-Rapporteur wegen de zeldzame, agressieve aard van de ziekte en het gebrek aan behandelopties bij deze indicatie zwaar. De Co-Rapporteur geeft tevens aan dat de *Complete Response* (CR) die bij deze patiënten wordt gezien niet spontaan kan optreden, en dus volledig door de behandeling met tagraxofusp wordt veroorzaakt. Ook vindt de Co-Rapporteur het veiligheidsprofiel hanteerbaar. Volgens de Co-Rapporteur blijft de *benefit/risk* balans negatief voor recidiverende of refractaire (R/R) patiënten.
- Het College blijft bij zijn eerder ingenomen standpunt dat de *benefit/risk* balans negatief is, ook voor de behandelnaïeve patiënten. Opnieuw wordt opgevoerd dat werkzaamheid is aangetoond, maar dat deze door het ontbreken van een controle-arm niet in de context van bestaande behandelingen kan worden geplaatst. De dataset is dusdanig klein dat er te veel onzekerheden zijn, zowel op gebied van veiligheid als werkzaamheid. In eerder afgegeven wetenschappelijk advies is de

firma aangeraden een gerandomiseerde, gecontroleerde studie te doen. De firma heeft dit advies niet overgenomen en heeft een eenarmige studie uitgevoerd, waardoor er nu veel onzekerheden zijn. Verder wordt opgemerkt dat er geen sprake is van een *unmet medical need*, aangezien er behandelopties (chemotherapieën) voorhanden zijn waarvan het veiligheidsprofiel beter in kaart is gebracht. Daar wordt wel de kanttekening geplaatst dat de huidige standaardbehandeling off-label is.

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

### **Conclusie**

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Tijdens de herbeoordeling zijn geen nieuwe inzichten opgedaan die leiden tot een wijziging in het eerder ingenomen Collegestandpunt.

Agendapunt 10.c

Evrysdi

Productnaam	Evrysdi
Werkzaam bestanddeel	risdiplam
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor oraal gebruik: 0,75 mg/ml
Indicatiegebied	Spierziekten
ATC-code	Nog niet toegekend (tussentijds gewijzigd in: M09AX10)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Polen, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	126017
Zaaknummer	775796

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of spinal muscular atrophy (SMA).”*

Bij deze indicatie is Evrysdi het eerste geneesmiddel met een orale toedieningsvorm. Op dit geneesmiddel is een versnelde beoordeling van toepassing. Reden hiervoor is de *unmet medical need* voor patiënten die niet kunnen worden behandeld met de huidige behandelingen.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

De aanvraag wordt onderbouwd met twee klinische studies. In beide studies werd het primaire eindpunt behaald. In de eerste studie (ongecontroleerd, historische controle als comparator) bereikt 29,3% van de patiënten het eindpunt *‘sitting w/o support for 5 seconds’*, versus 5% van de historische controlegroep. In de tweede studie (gerandomiseerd, placebogecontroleerd) wordt een gemiddelde verbetering in *Motor Function Measure - 32 items* (MFM-32) gezien van 1,36 versus een verslechtering van -0,19 in de placebogroep. Dit ging vergezeld van een kleine maar statistisch significante verbetering in motorische functie van de bovenste ledematen.

- De Co-Rapporteur formuleert *major objections* over de klinische relevantie van het effect bij SMA 2&3, over de indicatie die zou moeten worden beperkt tot de onderzochte patiëntenpopulatie, en over de *benefit/risk* balans bij patiënten die zijn voorbehandeld met Zolgensma. Het College is het eens met de Co-Rapporteur dat beter moet worden bediscussieerd waarom de aangevraagde, brede SMA indicatie acceptabel zou zijn op basis van de huidige beschikbare data. De andere kwesties vindt het College *other concerns*.
- De Rapporteur formuleert *major objections* over de onzekerheden omtrent de extrapolatie van studieresultaten naar de geëxcludeerde, ernstig zieke baby's met *infantile onset* SMA1 die niet klinisch stabiel zijn, en over het gebrek aan data over de mogelijk invloed van risdiplam op mannelijke kiemcellen. Het College stelt voor deze zaken niet op te voeren als *major objection*, aangezien deze zaken ook op te lossen zijn met post-marketing studies en met waarschuwingen in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC).

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



**Conclusie**

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De aangevraagde, brede SMA indicatie is onvoldoende onderbouwd.

Agendapunt 10.d

Fragmin

Productnaam	Fragmin
Werkzaam bestanddeel	dalteparine
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie: 10.000 IE/ml; 2.500 IE/0,2 ml; 5.000 IE/0,2 ml; 7.500 IE/0,3 ml; 10.000 IE/0,4 ml; 12.500/0.5 ml; 15.000 IE/0,6 ml; 18.000 IE/0,72 ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B01AB04
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = België
RVG-nummer	12786, 21897, 21898, 21899, 12787, 12788, 20607, 21896
Zaaknummer	800450

Het betreft de 1<sup>e</sup> ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Prevention of thrombotic complications in the extracorporeal system during haemodialysis and haemofiltration. Thrombosis prophylaxis associated with surgical procedures and extended thrombosis prophylaxis for elective hip surgery.*

*Prophylaxis for deep venous thrombosis in bedridden patients admitted with acute medical conditions including: heart insufficiency, acute respiratory insufficiency, severe infection or acute rheumatic disease.*

*Treatment of acute deep venous thrombosis and pulmonary embolism.*

*Unstable coronary syndromes, such as unstable angina pectoris and non-Q-wave myocardial infarction.*

*Treatment of symptomatic venous thromboembolisms and long-term secondary prevention thereof in cancer patients with solid tumours.*

*Paediatric population - Treatment of symptomatic venous thromboembolism (VTE) in paediatric patients 1 month of age and older.*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Deze indicatie-uitbreiding is het vervolg op een recent afgeronde artikel 46 *Worksharing Procedure*. In die procedure is o.a. de studie beoordeeld die ook wordt opgevoerd voor de onderhavige indicatie-uitbreiding. Geconcludeerd werd dat de *benefit/risk* balans voor dalteparine positief kan zijn voor de pediatrie patiëntenpopulatie, maar dat het totaal aan pediatrie data moet worden beoordeeld in een separate variatie. Daartoe heeft de firma de onderhavige variatie ingediend.

**Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken**

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

**Klinische onderzoeken**

Ten aanzien van de onderbouwing zijn er weinig aanvullende opmerkingen. In de artikel 46 procedure werd al gesteld dat de *benefit/risk* bij kinderen in principe positief is. Er is geen reden om voor de onderhavige variatie af te wijken van die zienswijze. De indicatie-uitbreiding wordt acceptabel geacht.

Wel resteert er nog een *other concern* met betrekking tot de dosering. De firma wordt verzocht te bediscussieren of op alle leeftijdsgroepen dezelfde *target dose levels* van toepassing zijn, met inachtneming van de variatie in ontwikkeling van het bloedstollingssysteem bij patiënten in deze leeftijdsgroep. Indien gelijke *target dose*

*levels* worden beoogd, dan kan bij kinderen <2 jaar een hogere startdosering of een snellere dosisopbouw helpen om de *target* sneller te behalen. Verder wordt opgemerkt dat wordt gedoseerd op basis van de gemeten anti-Xa spiegel. De instructies hierover in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) kunnen echter doseerfouten in de hand werken. Dit kan worden voorkomen door meer informatie omtrent de te verwachten *steady state* op te nemen in de SmPC.

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

### **Conclusie**

Het College is **positief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is positief.

- 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 t.b.v. intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijk informatie.*
- Agendapunt 12.a**      **CHMP – verslag 12-15 oktober 2020**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 12.b**      **CMDh – verslag 13-14 oktober 2020**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda verslag van de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CMDh op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 12.c**      **PRAC-agenda 26-29 oktober 2020**  
Het College heeft kennisgenomen van de agenda verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda 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 is geen actiepuntenlijst geagendeerd.
- Agendapunt 13.3**      **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a**      **Juridisch overzicht 22 oktober 2020**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

- 
- Agendapunt 13.4**      **Overzicht perscontacten**  
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5**      **Wetenschappelijke adviezen**  
*Acht 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**      **COVID-19 Vaccine AstraZeneca**  
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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)  
Mw. dr. J.N. Belo (telefonisch)  
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)  
Dr. A.M. Bosch (telefonisch)  
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)  
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)  
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)  
Prof. dr. P.A. De Graeff (telefonisch)  
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)  
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)  
Dr. C. Van Nieuwkoop (telefonisch)  
Mw. dr. J.M.L. Van Rensen (telefonisch)  
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

**Auteur verslag**

Drs. Ing. A. Bergsma