

Vastgesteld d.d.
17 december 2020

**Openbaar verslag van de 965^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
woensdag 4 november 2020 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
05-02-2021	Eerste versie openbaar verslag	1
21-06-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 4, 7.c, 7.d, 7.e, 10.a, 10.b, 10.c en 12.a.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
- 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
- 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- 7.a Azacitidine MSN
azacitidine
Oncologie
- 7.b Bacicoline-B
colistimethaat, bacitracine en hydrocortison
Infectieziekten
- 7.c Evkeeza
evinacumab
Cardiovasculair
- 7.d Opdivo-Yervoy
nivolumab en ipilimumab
Oncologie
- 7.e Ozawave
pitolisant
Slaap / Luchtwegen

-
- 8** **Bezwaarschriften**
- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 10.a Nulojix
belatacept
Immunologie
- 10.b Opdivo en Yervoy
nivolumab en ipilimumab
Oncologie
- 10.c Symbicort
budesonide en formoterol
Luchtwegen
- 10.d Roclanda
netarsudil en latanoprost
Oogheelkunde
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
- 12.a CHMP-agenda 9-12 november 2020
- 12.b CMDh-agenda 10-11 november 2020
- 12.c PRAC-verslag 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**
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
- 13.7.a Covid vaccin BNT62b2
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- 14** **Rondvraag**
- 15** **Sluiting**

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 965^e 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

Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is aangepast. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 7.d, 10.b, 10.a, 10.c, 7.c, 7.e, 10.d, 7.a, 7.b, en 12.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

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

Therapeutica

Remdesivir – In het kader van de lopende type II variatie voor dit geneesmiddel is het beoordelingsrapport van de Rapporteur beschikbaar gekomen. Dit betreft een beoordeling van de mortaliteitsdata afkomstig uit de ACTT-1 studie. 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 nodig hebben. De resultaten van de ACTT-1 studie (met name het effect op de *time to recovery*) vormden hiervoor de voornaamste onderbouwing. De mortaliteitsdata uit de ACTT-1 studie waren op het moment van goedkeuring nog niet volledig. De firma heeft deze data nu ter beoordeling overlegd. Ook is er recent data gepubliceerd van de Solidarity studie.

Op basis van de ACTT-1 data concludeert de Rapporteur dat alleen bij COVID-patiënten die zuurstof krijgen toegediend sprake is van een significant lagere mortaliteit ten opzichte van de placebogroep. Bij patiënten die ernstiger ziek zijn (niet invasieve en invasieve [mechanische] ventilatie vereist) wordt dit positieve effect niet gezien. Bij de patiënten die invasieve mechanische ventilatie nodig hebben zou remdesivir zelfs een negatief effect geven. De Rapporteur formuleert een *major objection* waarin de firma wordt verzocht de indicatie als volgt aan te passen: “*Veklury is indicated for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and adolescents (aged 12 years and older with body weight at least 40 kg) with pneumonia requiring supplemental oxygen (low- and high-flow oxygen and non-invasive ventilation) (see section 4.4 and 5.1).*” Toe te voegen tekst is onderstreept.

Nederland is het met de Rapporteur eens dat remdesivir geen meerwaarde heeft voor behandeling van COVID-patiënten die invasief mechanisch worden beademd, maar is het niet eens met de Rapporteur eens dat sprake is van een schadelijk effect bij deze patiënten. Er wordt een trend gezien maar er is geen sprake van statistische significantie. De voorgestelde waarschuwing voor rubriek 4.4 (bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) dat er bij deze patiënten geen effect is

aangetoond vindt Nederland wel acceptabel. Met het opnemen van deze waarschuwing is de door de Rapporteur voorgestelde aanpassing niet meer nodig. De volledige studiedata van de Solidarity studie worden afgewacht, deze zijn nog niet beschikbaar.

Vaccins

BNT162b2 vaccin – Dit is een mRNA-vaccin. Het mRNA in dit vaccin codeert voor het volledige (immunogene) spike-eiwit. In het mRNA zijn twee mutaties aangebracht waardoor het hieruit voortkomende eiwit in de *prefusion* status blijft. Het mRNA zit opgesloten in liposomen.

Het klinische regiem bestaat uit twee intramusculaire doseringen met een tussentijd van 21 dagen. Dit regiem is mede gebaseerd op pre-klinische onderzoeken. De eerste ronde van de interactieve beoordeling (*rolling review*) heeft inmiddels plaatsgevonden. Er is een lijst met vragen opgesteld.

Een immunogeniciteitsstudie is uitgevoerd met muizen en resusapen. De protectie is alleen in de apen gemeten. Deze studie was erg beperkt. Er zijn weinig dieren gebruikt, en er zijn alleen juveniele (mannelijke) dieren gebruikt. Deze zijn niet het meest geschikt voor dit type onderzoek vanwege het mogelijke verschil in gevoeligheid voor COVID-19 ten opzichte van oudere dieren. In de studie werden bij de dieren (zowel controle als gevaccineerd) na de *challenge* geen of nauwelijks COVID-symptomen gezien. Deze beperkingen zorgen ervoor dat geen uitspraken kunnen worden gedaan over de effectiviteit van dit vaccin. Dit moet verder klinisch worden uitgezocht. Benadrukt wordt dat de daadwerkelijke non-klinische beoordeling pas kan worden uitgevoerd zodra de zwaardere klinische data beschikbaar zijn.

Op gebied van farmacokinetiek (PK) kan voor dit soort vaccins normaalgesproken worden volstaan met biodistributiestudies. Het vaccin bevat echter twee nieuwe hulpstoffen (onderdeel van de liposomen). De Rapporteurs zijn van mening dat het metabolisme van deze hulpstoffen goed moet worden onderzocht. Nederland plaatst hierbij de kanttekening dat hier geen bijzonderheden worden verwacht, aangezien dit lipiden zijn, die via het reguliere metabolisme worden afgebroken..

Verder is een studie uitgevoerd met het gehele *Lipid Nanoparticle* (LNP). Het is niet duidelijk of het LNP dat in de studie is gebruikt hetzelfde is als het LNP in het vaccin. Ook is in deze studie een ander mRNA gebruikt, zodat biodistributie kon worden onderzocht door middel van bioluminescentie. Dit is acceptabel, aangezien het type mRNA niet van invloed is op de biodistributie. De gebruikte bioluminescentiemethode is echter niet gevalideerd en hierover zijn vragen gesteld door beide Rapporteurs.

De toxiciteitsstudie loopt nog. Op dit gebied worden weinig bijzonderheden verwacht, alleen het risico van het amine-deel van de nieuwe hulpstoffen vraagt om een risico-evaluatie met betrekking tot genotoxiciteit. In de toxiciteitsstudies worden ratten gebruikt. De firma wordt o.a. gevraagd wat de relevantie is van de rattenstudies voor de algemene toxiciteitsstudie en de reproductiestudie, aangezien ratten niet gevoelig zijn voor COVID-infecties en een andere vorm van antistof-overdracht tussen moeder en foetus hebben ten opzichte van de mens. Een *Good Laboratory Practice* (GLP) inspectie van de site waar de toxiciteitsstudie is lopende.

NDMA verontreiniging metformine

Dit onderwerp is eerder besproken in o.a. de 963^e Collegevergadering (d.d. 7 oktober 2020). Er wordt een update gegeven van de nitrosamine-testresultaten voor de metformineproducten op de Nederlandse markt. De resultaten wijzen uit dat voor een klein aantal producten het NDMA-gehalte boven de vastgestelde limiet ligt.

- De eerste betreft een nationaal geregistreerd product waarbij 30% van de geteste batches boven de limiet ligt. Dit product heeft een klein marktaandeel, en is in 2019 doorgehaald.
- Voor het tweede product valt 100% van de batches boven de vastgestelde limiet. Ook dit product heeft een klein marktaandeel. De vrijgifte is stopgezet en de firma heeft een variatie ingediend om het productieproces aan te passen.
- Bij het derde product heeft 30% van de batches een NDMA-gehalte boven de vastgestelde limiet. Het betreft een marktaandeel van 5% van de 500 mg tabletten. De firma heeft besloten alleen door te gaan met productie bij de fabrikanten waarvan de batches onder de NDMA-limiet vallen.
- Tot slot is er een vierde product waarbij 15% van de geteste batches boven de limiet valt. In tegenstelling tot de voorgaande producten (500 mg tabletten) gaat het hier om 1000 mg tabletten. Het betreft een marktaandeel van 3% van de 1000 mg tabletten. Firma's op de Nederlandse markt moeten nieuwe batches die vrijgegeven worden op de markt vooraf testen op aanwezigheid van NDMA.

Bovenstaande houdt in dat in totaal ongeveer 6% van de 500 mg metformine tabletten een NDMA-gehalte heeft dat boven de vastgestelde limiet ligt en ongeveer 3% van de 1000 mg tabletten een NDMA-gehalte heeft dat boven de vastgestelde limiet ligt.

- In Nederland is er een tekort aan 500 mg tabletten afkomstig van de firma's Sandoz en Teva. Tezamen gaat het om een marktaandeel van 30%. Uitgezocht wordt of deze tekorten op korte termijn kunnen worden opgelost. Aangevuld wordt dat er ook signalen zijn van tekorten bij de firma's Aurobindo en Centrafarm. Het is belangrijk om (mogelijke) tekorten te inventariseren, aangezien deze moeten worden meegenomen in de afweging van potentiële marktacties.
- Op Europees niveau is vastgesteld dat firma's vanaf 1 november alle batches vóór vrijgifte moeten testen op NDMA-verontreinigingen. De deadline voor het indienen van nog ontbrekende testresultaten is 15 november. Tot die tijd wordt in Nederland niet overgegaan tot marktacties. In Nederland zijn voor 13% van het totale marktaandeel nog geen testresultaten ontvangen. Dit betreft de metformineproducten afkomstig van één specifieke firma.
- NRC/Zembla heeft aangegeven 50 metforminetabletten van vijf verschillende firma's te hebben getest. In de helft van de betreffende batches bleek NDMA detecteerbaar te zijn. In vier batches ligt het gehalte NDMA boven de limiet. Deze batches zijn afkomstig van de firma Mylan. Voorafgaand aan de publicatie van deze informatie heeft het aCBG de Diabetesvereniging Nederland (DVN), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) op de hoogte gebracht.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Er zijn geen Collegeverslagen geagendeerd.

Agendapunt 6

Geneesmiddelenbewaking

Agendapunt 6.1

Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

Agendapunt 6.2

Geneesmiddelenbewaking: NL=concerned of NL=CMS

Er zijn geen producten in deze categorie geagendeerd.

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

Agendapunt 7.a Azacitidine MSN

Productnaam	Azacitidine MSN
Werkzaam bestanddeel	azacitidine
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor suspensie voor injectie: 100 mg per flacon
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01BC07
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	124956
Zaaknummer	731976

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Vidaza 25 mg/ml poeder voor oplossing voor injectie als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicaties aan als voor Vidaza zijn goedgekeurd: "Azacitidine MSN is indicated for the treatment of adult patients who are not eligible for haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with:

- *intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS) according to the International Prognostic Scoring System (IPSS),*
- *chronic myelomonocytic leukaemia (CMML) with 10-29 % marrow blasts without myeloproliferative disorder,*
- *acute myeloid leukaemia (AML) with 20-30 % blasts and multi-lineage dysplasia, according to World Health Organisation (WHO) classification,*
- *AML with >30% marrow blasts according to the WHO classification."*

Kwaliteit

Er is geen bio-equivalentiestudie uitgevoerd. In plaats daarvan zijn vergelijkende in-vivo data ingediend. Deze aanpak is acceptabel indien het werkzame bestanddeel in azacitidine en in het referentiegeneesmiddel dezelfde kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling hebben, en de hulpstoffen vergelijkbaar zijn. Om mede op dit gebied de batch-to-batch consistentie tussen toekomstige batches te kunnen waarborgen moeten een aantal specifieke parameters deel uitmaken van de eindproductspecificaties voor vrijgifte en houdbaarheid. Gedurende de procedure zijn over deze vereisten een aantal *major objections* geformuleerd die in eerste instantie ook werden opgelost. Er werd echter een nieuwe *major objection* geformuleerd aangezien de firma een specifieke, cruciale test uit de houdbaarheidsspecificatie wilde verwijderen. In deze *major objection* wordt de firma verzocht de betreffende test opnieuw op te nemen in de houdbaarheidsspecificatie. Indien deze *major objection* niet voor het afronden van de procedure wordt opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Op dit moment ontbreekt een belangrijke test in de houdbaarheidsspecificatie. Dit is een *major objection*.

Agendapunt 7.b

Bacicoline-B

Productnaam	Bacicoline-B
Werkzame bestanddelen	colistimethaat, bacitracine en hydrocortison
Farmaceutische vorm en sterkte	oordruppels, poeder en oplosmiddel voor suspensie
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	S02CA03
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	01761
Zaaknummer	840935

In de 915^e Collegevergadering (d.d. 25 oktober 2018) werd besloten de handelsvergunning van Bacicoline-B te schorsen, omdat de bereiding, de verpakking en de bijsluiter niet voldeden aan de eisen voor registratie. Vastgesteld werd dat de schorsing van de handelsvergunning kan worden opgeheven wanneer het product weer voldoet aan de eisen.

Recent zijn er twee variaties afgerond. Met deze variaties voldoet het productieproces weer aan de toelatingsvoorwaarden conform artikel 49, eerste lid, en artikel 50, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet. Op basis hiervan kan de schorsing worden opgeheven. Aangezien er de afgelopen tijd veel vragen bij het aCBG binnenkwamen over de beschikbaarheid van Bacicoline-B, is het voorstel om een kort nieuwsbericht te publiceren. Tevens wordt voorgesteld en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en relevante stakeholders te informeren over de ontheffing van de schorsing. Ook zal het *Public Assessment Report* (PAR) over de schorsing van Bacicoline-B worden aangepast met de constatering dat de voorgestelde variaties zijn geaccepteerd.

Conclusie

Het College **besluit** de schorsing van de handelsvergunning voor dit geneesmiddel op te heffen.

Agendapunt 7.c

Evkeeza

Productnaam	Evkeeza
Werkzaam bestanddeel	evinacumab
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 150mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	Nog niet toegekend (<i>ATC-code is tussentijds gewijzigd in C10AX</i>)
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	127110
Zaaknummer	823075

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Evkeeza is indicated as an adjunct to diet and other low-density lipoprotein-cholesterol (LDL C) lowering therapies for the treatment of adult and adolescent patients aged 12 years and older with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).”*

Evinacumab heeft een nieuw werkingsmechanisme ten opzichte van de bestaande therapieën voor dit indicatiegebied.

Kwaliteit

Er is een *major objection* geformuleerd over het ontbreken een risico-evaluatie met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een fase III studie. Hierin is de LDL-C-verlagende werking van evinacumab vergeleken met die van placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met HoFH, die werden behandeld met diverse lipidenmodificerende therapieën, waaronder statines, ezetimibe, lomitapide, evolocumab en aferese. Twee patiënten zijn adolescent, de overige patiënten zijn volwassen. De resultaten wijzen uit dat bij patiënten die werden behandeld met evinacumab sprake is van een klinisch relevante LDL-C reductie (49%), ten opzichte van placebo. Het LDL-C verlagende effect wordt ondersteund door andere lipidenparameters. Het effect blijkt onafhankelijk te zijn van het HoFH genotype. Verder wordt bij patiënten behandeld met evinacumab een substantiële reductie (30%) in HDL-C gezien ten opzichte van placebo.

- De effectgrootte bij deze patiëntenpopulatie is indrukwekkend, en opgemerkt wordt dat het terugbrengen van de LDL-C tot < 4 mmol/l bij deze patiëntenpopulatie van grote meerwaarde kan zijn. Daar staat tegenover dat de studie is uitgevoerd bij een beperkt aantal patiënten, en er zijn onzekerheden met betrekking tot het werkingsmechanisme waarvan de impact op het veiligheidsprofiel onduidelijk is. Mogelijk zijn er, naast een potentiërend effect op de Pyridoxaalfosfaat (PLP) en EL enzymen, additionele (ongewenste) effecten van de blokkade van *Angiopoietin-like 3 (ANGPL3)*. ANGPL3-blokkade kan o.a. consequenties hebben voor het HDL-katabolisme. Behandeling met evinacumab resulteert in een reductie in HDL-C. In het licht van de resterende onzekerheden

kan het positieve effect (LDL-C reductie) moeilijk worden afgewogen tegen o.a. het ongewenste effect (HDL-C reductie). Over deze onzekerheden is een *major objection* geformuleerd. De werking van dit geneesmiddel moet beter in kaart worden gebracht.

- De mogelijkheid van een goedkeuring op basis van *Exceptional Circumstances* (EC) wordt ter discussie gebracht. Het vergelijkbare geneesmiddel lomitapide is ook goedgekeurd op basis van EC. Dit type goedkeuring kan worden afgegeven aan geneesmiddel waarbij het niet haalbaar is om uitgebreide werkzaamheids-werkzaamheid en veiligheidsdata te genereren, omdat de te behandelen aandoening zeldzaam is of omdat het verzamelen van uitgebreide data onethisch is. In dit geval gaat het om een extreem zeldzame aandoening, waardoor grote studies niet haalbaar zijn door het beperkte aantal beschikbare patiënten. De mogelijkheid van een EC moet worden bediscussieerd in de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Indien een EC acceptabel wordt geacht dan wordt benadrukt dat in de post-autorisatiefase de werkzaamheid verder moet worden onderzocht, en de veiligheid adequaat moet worden gemonitord. Opgemerkt wordt dat er al een studie loopt waarin de lipideneffecten verder worden onderzocht. Ook wordt een *Post Approval Safety Study* (PASS) voorgesteld. Hiervan is echter nog geen protocol beschikbaar.

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

Conclusie

Het College is **nog niet overtuigd** van een positieve *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De aangetoonde LDL-C verlaging is indrukwekkend en relevant voor deze patiëntenpopulatie, maar er resteren onzekerheden omtrent het werkingsmechanisme. Mogelijk leidt het werkingsmechanisme ook tot effecten die van negatieve invloed zijn op het veiligheidsprofiel. Dit moet verder in kaart worden gebracht. Verder resteert er een *major objection* op gebied van kwaliteit.

Agendapunt 7.d

Opdivo en Yervoy

Productnaam	Opdivo en Yervoy
Werkzame bestanddelen	nivolumab en ipilimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	opdivo - concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml yervoy - concentraat voor oplossing voor infusie: 5 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC17
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	116214, 107538
Zaaknummer	822736

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie van Opdivo en van Yervoy met: *“OPDIVO in combination with ipilimumab is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable malignant pleural mesothelioma.”*

De huidige goedgekeurde indicatie van Opdivo is (verkort weergegeven): *“Melanoma (monotherapy or in combination with ipilimumab), Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC, monotherapy or in combination with ipilimumab), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma.”*

De huidige goedgekeurde indicatie van Yervoy is (verkort weergegeven): *“Melanoma (monotherapy and in combination with nivolumab), RCC (in combination with nivolumab).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een gerandomiseerde, open-label fase III studie en een gerandomiseerde, open-label, gerandomiseerde fase II studie.

In de fase III studie is de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie nivolumab – ipilimumab vergeleken met die van pemextred + cisplatin of carboplatin. De studie is uitgevoerd als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een inoperabel maligne mesotheliom van de pleura (MMP). In de fase II studie is de bijdrage van ipilimumab aan de combinatie nivolumab – ipilimumab onderzocht in de tweedelijnssetting.

De resultaten van de fase III studie wijzen op een vier maanden *Overall Survival (OS)* winst voor de combinatie ten opzichte van de controlegroep.

De combinatie nivolumab – ipilimumab gaf vergelijkbare resultaten bij zowel epitheliale als niet-epitheliale tumoren. In de groep die werd behandeld met pemextred + cisplatin of carboplatin bleek de werkzaamheid van de chemotherapie minder te zijn dan bij de patiënten met een niet-epitheliale tumor. Dit is een bekend verschijnsel.

Opgemerkt wordt dat er gedurende de fase III studie twee aanpassingen zijn gedaan

- Nadat alle patiënten waren geïnccludeerd is *Progression Free Survival (PFS)* verwijderd als co-primair eindpunt. De firma heeft dit voldoende gerechtvaardigd.
- De criteria voor inclusie en respons werden aangepast. In een *other concern* wordt de firma gevraagd waarom dit is gedaan.

Op basis van de huidige beschikbare data is het College in principe positief over de voorgestelde indicatie, maar er worden wel een aantal kanttekeningen geplaatst.

- In de beoordeling wordt weinig aandacht besteed aan de relatie tussen de mate van PD-L1 expressie en de werkzaamheid. Bij patiënten met een PD-L1 <1% is de werkzaamheid minder. Opgemerkt wordt dat het inmiddels een bekend gegeven is dat immunotherapie minder goed werkt bij patiënten met een lage PD-L1 expressie.
- Over de fase II studie wordt opgemerkt dat nog steeds moeilijk valt vast te stellen of ipilimumab in deze setting een toegevoegde waarde heeft die opweegt tegen de toename in toxiciteit die ipilimumab veroorzaakt.
- De PFS winst is beperkt. Volgens de firma is dit geen optimaal eindpunt omdat o.a. een mesothelioom geen duidelijke afbakening heeft. Opgemerkt wordt dat, hoewel niet heel sterk, dit wel een valide argument is. Wel roept dit de vraag op waarom hier pas gedurende de studie naar gehandeld is, en niet aan het begin van de studie.
- In de bijsluiter voor arts en apotheker (SmPC) moet duidelijk worden omschreven (o.a. histologie, leeftijd) welke specifieke patiëntenpopulatie het meeste baat heeft bij behandeling met de onderhavige combinatie.

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 aantal *other concerns* resteren, o.a. over de uitvoer van de studie en over het in de SmPC opnemen van de patiënten die het meeste baat hebben bij behandeling.

Agendapunt 7.e

Ozawave

Productnaam	Ozawave (<i>De productnaam is tussentijds gewijzigd in Ozawade</i>)
Werkzaam bestanddeel	pitolisant
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 4,5 mg en 18 mg
Indicatiegebied	Slaap / Luchtwegen
ATC-code	N07XX11
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-rapporteur = Polen
RVG-nummer	125932, 125933
Zaaknummer	772411

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Ozawave is indicated to improve wakefulness and reduce ~~in the treatment of~~ Excessive Daytime Sleepiness (EDS) in adult patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) whose EDS has not been satisfactorily treated by primary OSA therapy, such as ~~and treated by~~ Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Ozawave can also be used in patients with EDS who cannot tolerate CPAP therapy but CPAP therapy refusal should be regularly reassessed. ~~but still complaining of EDS, or in patients with OSA refusing/not tolerating CPAP. Ozawave is not a therapy for the underlying airway obstruction in patients with OSA and primary OSA therapy should be applied.~~”* Wijzigingen ten opzichte van de indicatie die in de vorige ronde werd aangevraagd zijn weergegeven. Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 952^e Collegevergadering (d.d. 7 mei 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. *Major objections* reteren met betrekking tot de indicatie en de werkzaamheid. Ook op gebied van kwaliteit resteert een *major objection*.”

Kwaliteit

De *major objection* uit de vorige ronde is nog niet opgelost. Er is nog geen risicoevaluatie beschikbaar met betrekking tot het risico op de vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De *major objections* uit de vorige ronde blijven grotendeels onopgelost. Er is een verbetering aangetoond in de *Epworth Sleepiness Scale Score* (ESS) tussen pitolisant en placebo. Dit is echter een subjectieve verbetering die niet wordt ondersteund door een effect op de objectief gemeten EDS. Voorts moeten de consistentie en robuustheid van de werkzaamheidsdata beter worden bediscussieerd. De vragen omtrent het behoud van het effect over langere termijn, en over de reboundeffecten worden downgraded naar *other concerns*. In principe is behoud van effect aangetoond en lijkt er geen sprake te zijn van rebound, maar er zijn nog vragen over de wijze waarop de firma dit onderbouwd. Al met al is het College nog steeds niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans.

Inmiddels is duidelijk geworden dat er een derde fase III studie is uitgevoerd. In deze recent afgeronde gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie zijn de werkzaamheid en veiligheid van 40 mg pitolisant bij EDS vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij patiënten met OSA. Deze studie is niet ingediend. Tot op heden zijn er weinig andere details bekend over deze studie. Het is ook niet duidelijk welke rol deze studie heeft in het ontwikkelingsplan, en of deze studie als onderbouwing voor de aangevraagde indicatie wordt opgevoerd. Gelet op de resterende onzekerheden is het College van mening dat de resultaten van deze studie vereist zijn om beter inzicht te krijgen in de zaken waarover *major objections* zijn geformuleerd. Wat verder opvalt is dat in deze studie een hogere dosering (40 mg) wordt gebruikt dan in de twee eerder opgevoerde studies (20 mg). Mogelijk is de inadequate werkzaamheid te wijten aan de (te lage) dosering.

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

Conclusie

Het College blijft **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren uit de vorige ronde blijven grotendeels van kracht. Op basis van de huidige beschikbare data is het College niet overtuigd van een positieve *benefit/risk* balans.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Er zijn geen beleidszaken geagendeerd.

Agendapunt 10

Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS

Agendapunt 10.a

Nulojix

Productnaam	Nulojix
Werkzaam bestanddeel	belatacept
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 250 mg
Indicatiegebied	Immunologie
ATC-code	L04AA28
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	107170
Zaaknummer	824574

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“NULOJIX, in combination with corticosteroids and a mycophenolic acid (MPA), is indicated for prophylaxis of graft rejection in ~~adults receiving adult recipients of a renal transplant~~ (see section 5.1 for data on renal function). It is recommended to add an interleukin (IL)-2 receptor antagonist for induction therapy to this belatacept based regimen. For induction therapy in de novo renal transplant recipients, the addition of an interleukin-2 (IL-2) receptor antagonist to this NULOJIX based regimen is recommended.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie wordt onderbouwd met een fase II studie en een IIIb conversiestudie. Beiden zijn gerandomiseerde, gecontroleerde studies. In de studies zijn patiënten geïncludeerd die een niertransplantatie (hadden) ondergaan en werden behandeld met *Calcineurin inhibitor (CNI)-based* immunosuppressieve therapie. Deze patiënten werden 1:1 gerandomiseerd waarna ze óf werden doorbehandeld met *CNI-based* immunosuppressieve therapie, óf werden overgezet op behandeling met *belatacept-based* immunosuppressieve therapie.

- De resultaten wijzen uit dat bij patiënten die werden overgezet op belatacept de overleving van zowel de getransplanteerde nier als de patiënt vergelijkbaar is met de overleving bij patiënten die werden doorbehandeld met *CNI-based* immunosuppressieve therapie. Het toxiciteitsprofiel van belatacept blijkt anders te zijn dat van *CNI-based* immunosuppressieve therapie. Belatacept geeft niet de niertoxiciteit die CNI wel geeft. Dit leidt tot een wat betere nierfunctie bij de overgezette patiënten. Wel wordt bij de overgezette patiënten in het eerste jaar meer acute *biopsy proven* afstoting gezien. Dit wordt niet gezien in de controle-arm, en dit suggereert dat de afstoting wordt veroorzaakt door de overzetting.
- Aanvankelijk wordt ter discussie gebracht of het geoorloofd is om de patiënten die nog een nier moet krijgen en patiënten die al een nier hebben ontvangen in de indicatie onder één noemer (*‘adult recipients of a renal transplant’*) te laten vallen. Het College geeft echter aan voorgestelde bewoording acceptabel te vinden. Dit is ook gedaan bij andere geneesmiddelen voor deze doelpopulatie. De posologie voor

de twee genoemde groepen verschilt, maar in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) wordt dat voldoende duidelijk gemaakt. Wel wordt voorgesteld de laatste zin in de indicatie (over de toevoeging van IL-2) te verplaatsen naar rubriek 4.2 (dosering en wijze van toediening). Tot slot wordt opgemerkt dat de term 'de novo' moet worden vervangen door 'adults receiving renal transplant'.

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, op voorwaarde dat deze wordt aangepast in lijn met het commentaar van het College.

Agendapunt 10.b

Opdivo en Yervoy

Productnaam	Opdivo en Yervoy
Werkzame bestanddelen	nivolumab en ipilimumab
Farmaceutische vorm en sterkte	opdivo - concentraat voor oplossing voor infusie: 10 mg/ml yervoy - concentraat voor oplossing voor infusie: 5 mg/ml
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Spanje, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	824583

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie van Opdivo en van Yervoy met: *“For the treatment of adult patients with mismatch repair deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer after prior fluoropyrimidine-based combination chemotherapy.”*

De huidige goedgekeurde indicatie van Opdivo is (verkort weergegeven): *“Melanoma (monotherapy or in combination with ipilimumab), Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Renal Cell Carcinoma (RCC, monotherapy or in combination with ipilimumab), Classical Hodgkin lymphoma (cHL), Squamous cell cancer of the head and neck (SCCHN), Urothelial Carcinoma.”*

De huidige goedgekeurde indicatie van Yervoy is (verkort weergegeven): *“Melanoma (monotherapy and in combination with nivolumab), RCC (in combination with nivolumab).”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met de resultaten van cohort 2 van de CA209142 studie. Dit is een eenarmige, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van nivolumab monotherapie (cohort 1) en die van nivolumab + ipilimumab (cohort 2) is onderzocht bij volwassen patiënten met *mismatch repair deficient (dMMR)* of *microsatellite instability-high (MSI-H)* colorectale kanker. Deze patiënten waren voorafgaand aan de studie behandeld met chemotherapie. Het primaire eindpunt is *investigator-assessed Overall Response Rate (ORR)*. Het secundaire eindpunt is *Independent Radiology Review Committee (IRRC) ORR*.

Voor cohort 2 wijzen de resultaten op een *investigator-assessed ORR* van 60,5% en een *IRRC ORR* van 59,7%. De mediane *Duration of Response (DoR)* werd niet bereikt met een minimale follow-up duur van 27 maanden.

Een gerandomiseerde fase III studie in de eerste- en laterelijns setting is lopende. De firma stelt voor de resultaten te overleggen wanneer deze beschikbaar komen (*Post-Authorisation Measure [PAM]*).

De resultaten van studie CA209142 lijken veelbelovend te zijn, met name voor patiënten in de derde lijn, waarvoor op dit moment beperkte behandelopties voorhanden zijn. Er zijn echter een aantal onzekerheden die opheldering behoeven. Door deze onzekerheden kan op dit moment geen *benefit/risk* balans worden opgemaakt.

- De wijze waarop de studie wordt uitgevoerd zorgt voor twijfel over de robuustheid van de resultaten. Cohorten zijn ongepland heropend en er is sprake van *over-enrollment*.
- Door de eenarmige opzet kunnen de studieresultaten moeilijk in de context van andere behandelingen worden geplaatst. Geschikte historische controles ontbreken, en de prognostische waarde van MSI status in de gemetastaseerde setting is onduidelijk. Dit is met name een probleem voor de tweedelijnssetting, waarvoor ook andere adequate behandelopties beschikbaar zijn. Om tot een betere interpretatie van de resultaten te komen wordt de firma o.a. verzocht een *within-patient analysis* uit te voeren. Hierbij moet worden gekeken naar het verschil in *time to progression* tussen patiënten behandeld met nivolumab + ipilimumab en de voorafgaande behandeling in de metastatische setting. Ook moet worden gekeken naar *within-patient* verschillen in ORR in de tweede lijn en derde lijn. Tevens moet het klinische voordeel worden bediscussieerd voor zowel de voorgestelde *overall population* als in de tweedelijns- en derdelijnssetting.

Over deze zaken is een *major objection* geformuleerd. Verder wordt de firma in een *other concern* verzocht bijgewerkte werkzaamheidsdata aan te leveren.

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. De ORR winst lijkt veelbelovend, maar om een adequate *benefit/risk* balans te kunnen opmaken moeten eerst een aantal onzekerheden worden opgehelderd. Deze onzekerheden betreffen de robuustheid en de contextualisering van de studieresultaten.

Agendapunt 10.c

Symbicort

Productnaam	Symbicort
Werkzame bestanddelen	budesonide en formoterol
Farmaceutische vorm en sterkte	inhalatiepoeder: 200 microgram / 6 microgram
Indicatiegebied	Luchtwegen
ATC-code	R03AK07
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Zweden
RVG-nummer	25887
Zaaknummer	804845

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de wederzijdse erkenningsprocedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *"Asthma - Symbicort Turbuhaler is indicated in adults and adolescents (12 years and older) for the regular treatment of asthma, where use of a combination (inhaled corticosteroid and long-acting β 2 adrenoceptor agonist) is appropriate:*

- *patients not adequately controlled with inhaled corticosteroids and "as needed" inhaled short-acting β 2 adrenoceptor agonists, or*
- *patients already adequately controlled on both inhaled corticosteroids and longacting β 2 adrenoceptor agonists.*

Symbicort Turbuhaler is also indicated in adults and adolescents (12 years and older) for the 'as needed' treatment of mild asthma with inhaled anti-inflammatory and reliever therapy.

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Symbicort Turbuhaler is indicated in adults, aged 18 years and older, for the symptomatic treatment of patients with COPD with forced expiratory volume in 1 second (FEV1) <70% predicted normal (postbronchodilator) and an exacerbation history despite regular bronchodilator therapy (see also section 4.4)." Toe te voegen tekst is onderstreept.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd twee gerandomiseerde, open-label studies. De RMS formuleert twee *major objections* met betrekking tot de methodologie die is toegepast in deze studies. Het College vindt dit geen *major objections*. De voorgestelde *'as needed'* toepassing leidt tot een lagere blootstelling aan Inhalatiecorticosteroiden (ICS), en dit geeft een veiligheidsvoordeel. Ook geeft het opnemen van deze indicatie duidelijkheid richting patiënten.

Aanvankelijk wordt tevens het argument opgevoerd dat deze toepassing ook is opgenomen in het *Global Initiative for Asthma* (GINA) richtsnoer. Dit argument is echter niet sterk aangezien de onderbouwing op basis waarvan deze toepassing is opgenomen in het richtsnoer gelijk is aan de onderbouwing van deze indicatie-uitbreiding.

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. Deze indicatie past bij de veranderde klinische praktijk. De 'as needed' toepassing zorgt voor een gunstiger veiligheidsprofiel.

Agendapunt 10.d

Roclanda

Productnaam	Roclanda
Werkzame bestanddelen	netarsudil en latanoprost
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing: 200 microgram/ml + 50 microgram/ml
Indicatiegebied	Oogheeskunde
ATC-code	S01EE51
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	126017
Zaaknummer	775796

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Roclanda is indicated for the reduction of elevated intraocular (IOP) pressure in adult patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension for whom monotherapy with a prostaglandin or netarsudil provides insufficient IOP reduction.”* De onderstreepte tekst is in deze ronde aan de aangevraagde indicatie toegevoegd. De 1^e ronde van deze aanvraag is eerder besproken in de 950^e Collegevergadering (d.d. 9 april 2020). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “ Het College is **negatief** ten aanzien van dit combinatiegeneesmiddel. Het is aangetoond dat de combinatie een beter effect geeft dan de monocomponenten, maar de bewoording van de indicatie behoeft nadere discussie en *major objections* resteren op gebied van kwaliteit.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen

Klinische onderzoeken

De nu voorgestelde, aangepast bewoording van de indicatie wordt acceptabel geacht. De firma heeft aangetoond dat de verschillende prostaglandines een vergelijkbaar effect op de IOP sorteren. Daarmee kan dit effect worden beschouwd als een klasse-effect van prostaglandines. Op basis hiervan is de huidige term ‘with a prostaglandin’ voldoende gerechtvaardigd. Over het specifiek benoemen van ‘netarsudil’ in de indicatie wordt opgemerkt dat ‘netarsudil’ momenteel de enige Rho kinaseremmer is met een aangetoonde IOP-verminderende werking. Verwacht wordt dat in de toekomst meer Rho kinaseremmers goedgekeurd zullen worden voor IOP vermindering. Dit is echter niet bediscussieerd door de firma. Het opnemen van de bredere term ‘rho kinase inhibitor’ (in plaats van ‘netarsudil’) is daarom op dit moment niet aan de orde.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *major objection* over de bewoording van de indicatie is opgelost.

- 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**
- Agendapunt 12.a** **CHMP-agenda 9-12 november 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda van de CHMP op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Sogroya (somapacitan)**
In de 943^e Collegevergadering (d.d. 19 december 2019) gaf het College aan negatief te zijn over de aanvraag voor dit geneesmiddel. Inmiddels is duidelijk geworden dat de *Ad Hoc Expert Group* (AHEG) op een aantal punten een ander standpunt inneemt dan Nederland. Besloten wordt de notulen van de AHEG te circuleren onder de Collegen, en opnieuw te reflecteren op het eerder ingenomen standpunt.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-agenda 10-11 november 2020**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human* (CMDh). 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-verslag 26-29 oktober 2020**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de PRAC op de website van de *European Medicines Agency* (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Er zijn geen zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
Er is geen overzicht geagendeerd.

-
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Er zijn geen wetenschappelijke adviezen geagendeerd.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Covid vaccin BNT62b2**
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)
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)
Mw. dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. Van Marum (telefonisch)
Prof. dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma