

Vastgesteld d.d.
3 februari 2022

**Openbaar verslag van de 993^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 23 december 2021 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
04-04-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
17-08-2023	Definitieve versie openbaar verslag. Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 7.a, 7.c, 7.d, 7.e en 12.b.	definitief

- 1** **Opening**
- 2** **Belangenconflicten**
- 3** **Vaststellen agenda**
- 4** **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5** **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag van 989^e Collegevergadering d.d. 21 oktober 2021
 - 5.b Conceptverslag van 990^e Collegevergadering d.d. 3 november 2021
- 6** **Geneesmiddelenbewaking**
 - 6.1** **Geneesmiddelenbewaking: nationaal, of waarvoor NL=(Co-) Rapporteur of NL=RMS**
 - 6.1.a Lareb overzicht - bijwerkingen na 3^e prik/booster Covid-19 vaccinatie
 - 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
- 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
 - 7.a Enhertu
trastuzumab deruxtecan
Oncologie
 - 7.b Sleepzz
melatonine
Slaap
 - 7.c Novoseven
recombinant factor viia
Hematologie
 - 7.d Thiosix
tioguanine
Gastro-intestinaal
 - 7.e Ztalmy



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

www.cbg-meb.nl

7.f	ganaxolon Neurologie Bimeox bimatoprost Oogheelkunde
8	Bezwaarschriften
9	Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (<i>note for guidance</i>)
10	Productgebonden zaken waarvoor NL=<i>concerned</i> of NL=CMS
10.a	Levosimendan Kalceks levosimendan Cardiovasculair
11	<i>Drug Regulatory Science</i> / Wetenschappelijke zaken
12	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking
12.a	CHMP-verslag 13-16 december 2021
12.b	CMDh-verslag 14-16 december 2021
12.c	PRAC-verslag 29 november – 2 december 2021
12.d	COMP-agenda 7-9 december 2021
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	Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Wob-verzoeken t.b.v. College 23 december 2021
13.4	Overzicht perscontacten
13.5	Wetenschappelijke adviezen
13.6	Pediatische onderzoeksplannen
13.7	Overige zaken
13.8	Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie
13.8.a	CAT-verslag 8-10 december 2021
14	Rondvraag
15	Sluiting

Agendapunt 1

Opening

De voorzitter opent de 993^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. In verband met de coronamaatregelen zijn alleen de voorzitter en de secretaris fysiek in de zaal aanwezig. In verband met de afwezigheid van dhr. De Boer is dhr. De Graeff voorzitter.

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.

Verder is er een speciaal welkom voor dhr. Giezen, lid van het Jong College.

Agendapunt 2

Belangenconflicten

Collegelid Boersma meldt ten aanzien van agendapunt 7.a dat hij betrokken is bij een studie met een andersoortig geneesmiddel die wordt gesponsord door deze firma. Op basis van het integriteitbeleid besluit de voorzitter dat er sprake is van een belangenconflict. Collegelid Boersma zal niet deelnemen aan de discussie, slotberaadslaging en eventuele stemming over dit agendapunt.

Agendapunt 3

Vaststellen agenda

De agendavolgorde is gewijzigd. Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 7.d, 7.b, 10.a, 7.a, 7.c, 7.e, 6.1.a, 7.f en 5.

De agenda wordt afgesloten met agendapunten 13 t/m 15.

Met inachtneming van deze wijzigingen wordt de agenda vastgesteld.

Agendapunt 4

Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten

Afmeldingen

Collegelid Van Marum is verhinderd.

European medicines regulatory network (EMRN)

Tijdens een EMRN bijeenkomst zijn door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) complimenten geuit over een kwaliteitsrapport voor Novavax dat was opgesteld door het Nederlandse beoordelingsteam. Het College bedankt dit team voor hun inzet.

Europese ontwikkelingen

In een bijeenkomst van de EMA *management board*, die vorige week plaatsvond, is besloten akkoord te gaan met de publicatie van de *Risk Management Plans* (RMP) van producten in centrale procedures. Dit past in de ontwikkeling van toenemende transparantie. RMPs bevatten veel informatie over de veiligheid van een product. Verder wordt opgemerkt dat de werkgroepenstructuur binnen het EMA wordt herzien. Het gaat om een herstructurering van de *Working Parties* van de verschillende comités. Dit moet leiden tot een efficiëntere en inhoudelijk sterkere bezetting. In de praktijk betekent dit dat er begin komend jaar hernominaties zullen zijn voor de *Working Parties*. Voor het *quality* domein zal dit in een later stadium plaatsvinden.

COVID-19 – ontwikkelingen op het gebied van vaccins

- In de 992^e Collegevergadering (d.d. 8 december 2021) werd het College op de hoogte gebracht van de uitkomst van de signaalprocedure voor mRNA-vaccins

Pfizer/BioNTech (Comirnaty) & Moderna (Spikevax). Toegelicht werd dat de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) concludeerde dat de incidentie van myocarditis en pericarditis na vaccinatie met deze vaccins ‘*very rare*’ is (minder dan 1 op 10.000). Dit wordt opgenomen in rubriek 4.8 (bijwerkingen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC) van deze vaccins. Een belangrijk discussiepunt was welke data opgenomen moeten worden, aangezien het risico bij Spikevax hoger ligt dan bij Comirnaty. Uiteindelijk is besloten de hoogte van het risico zoals gezien in recente observationele studies voor elk van de mRNA-vaccins weer te geven in de SmPC. Indirect valt daaruit op te maken dat het risico bij Spikevax hoger ligt dan bij Comirnaty. Dit roept de vraag op of dit verschil actief gecommuniceerd zou moeten worden. Door dit niet te doen kan met name bij personen die kritisch staan tegenover COVID-vaccinatie ten onrechte de indruk ontstaan dat informatie wordt ‘achtergehouden’. Dit is een lastige afweging. Door het Europees Geneesmiddelen Agentschap (EMA) wordt hierover niet actief gecommuniceerd. Benadrukt wordt dat de data waarop de risicoschattingen zijn gebaseerd ook nog gepaard gaan met onzekerheden, aangezien niet alle studies dezelfde uitkomst geven. In die zin is er onvoldoende basis om het risico op myocarditis en pericarditis een factor te laten zijn in de afweging van een behandelaar voor een specifieke keuze voor één van deze twee vaccins. Verder wordt opgemerkt dat voor een aantal andere signalen die zijn binnengekomen voor de mRNA vaccins is besloten geen signaalprocedure te starten. Het gaat hier om een zeer beperkt aantal cases, die bovendien dusdanig gebrekkig zijn gedocumenteerd dat geen uitspraken kunnen worden gedaan over causaliteit. Deze signalen blijven opgevolgd worden in de maandelijkse veiligheidsrapportage van deze vaccins.

- Lareb stelt overzichten op van de meldingen voor de COVID-vaccins. Een aantal hiervan wordt uitgelicht.

Allergieën en anafylaxie na tweede prik – dit risico blijkt beperkt te zijn. In 80% van de gevallen die zich voordeden traden deze op na de eerste prik. Dit roept de vraag op of het kwartier observatie na de tweede prik nog noodzakelijk is. Wanneer dit niet meer hoeft dan kan met name in de huisartsenpraktijken efficiënter worden gevaccineerd.

Meldingen na boostervaccinaties – hier zijn geen nieuwe trends of veiligheidssignalen zichtbaar. Wel wordt er meer lymfadenopathie gezien. Dit valt ook te verwachten, maar kan bij diverse patiëntengroepen wel leiden tot ongerustheid.

Reacties Dermal fillers – dit signaal werd al eerder gezien bij de mRNA-vaccins. Nu zijn er ook meldingen voor Vaxzevria. Het aantal cases is zeer beperkt (6 Nederlandse cases op 2 miljoen doses).

Bacille-Calmette-Guerin (BCG) litteken-reactivatie – dit betreft negen meldingen voor Spikevax, maar ook bij andere COVID-vaccins en non-COVID-vaccins wordt dit gezien.

Menstruatiestoornissen – dit betreft een signaal voor alle COVID-vaccins. Het gaat om tienduizenden meldingen van afwijkingen in de menstruatiecyclus, variërend van hevige bloedingen tot postmenopauzale bloedingen. Op dit moment valt moeilijk vast te stellen of sprake is van een causale relatie. Opgemerkt wordt dat menstruatiestoornissen ook vele andere (medische) oorzaken kunnen hebben. Daarnaast kan ook stress de menstruatiecyclus beïnvloeden. Verder wordt gewezen op de nog niet gepubliceerde interim-resultaten van een Noorse cohortstudie met vrouwen in de leeftijd van 18 tot 30 jaar. Deze wijzen uit dat 7-18% van de deelnemers al een afwijking van de menstruatiecyclus rapporteerde in de laatste

cyclus vóór de eerste vaccinatiedosis. Na de eerste vaccinatie ligt dit percentage iets hoger.

Opgemerkt wordt dat goed te verklaren valt dat voor het Janssen-vaccin meer meldingen zijn gedaan en voor het Astrazeneca-vaccin minder meldingen. Het Janssen-vaccin is immers bij een jongere populatie toegediend, en het Astrazeneca-vaccin voornamelijk bij oudere personen die niet meer menstrueren.

Verder wordt opgemerkt dat in de samenleving menstruatiestoornissen vaak ten onrechte worden geassocieerd met vruchtbaarheidsproblemen. Adequate communicatie is belangrijk om deze zorg weg te nemen.

Dit onderwerp komt terug in een komende Collegevergadering.

Update gerechtelijke procedures

- *Kort geding stichting Viruswaarheid* - Dit onderwerp is eerder besproken in de 991^e Collegevergadering (d.d. 25 november 2021). Het betreft een kort geding, aangespannen door stichting Viruswaarheid tegen het CBG en de Gezondheidsraad, met als doel het stoppen van de vaccinatiecampagne in Nederland. In de 991^e Collegevergadering werd al medegedeeld dat alle vorderingen door de rechter zijn afgewezen. Een voor Collegeleden belangrijk punt is dat de rechter in het vonnis aangeeft dat individuele leden van de Gezondheidsraad niet persoonlijk kunnen worden aangesproken. Op dit moment is nog niet duidelijk of stichting Viruswaarheid in hoger beroep gaat.
- *Strafrechtelijke aangifte tegen individuele aCBG-medewerkers* – Stichting Viruswaarheid heeft aangifte gedaan tegen een aantal individuele medewerkers van het aCBG. Volgens stichting Viruswaarheid is sprake van het toebrengen van zwaar lichamelijk letsel door nalatigheid. Het aCBG wordt in deze kwestie bijgestaan door VWS en ondersteund door de Landsadvocaat. De inzet is dat medewerkers van het aCBG en andere VWS organisaties niet aansprakelijk gehouden mogen worden voor adviezen of besluiten van die organisaties. Ook het College vindt het volstrekt onacceptabel dat medewerkers op deze manier in de publiciteit worden gebracht en aan de schandpaal worden genageld.
- *Klacht ingediend bij het Europese Strafhof* – Dhr. Engel van stichting Viruswaarheid heeft samen met een mensenrecht-advocaat, die optreedt namens een aantal holocaustslachtoffers, bij het Europese Strafhof in Den Haag een klacht ingediend tegen het aCBG en de Gezondheidsraad. Het vervolg van deze procedure wordt afgewacht.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 989^e Collegevergadering d.d. 21 oktober 2021

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 990^e Collegevergadering d.d. 3 november 2021

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 overzicht - bijwerkingen na 3^e prik/booster Covid-19 vaccinatie**
Het betreft een Lareb-overzicht van meldingen (*Adverse Events Following Immunization (AEFI)*) na een 3^e vaccinatie of een boostervaccinatie. Het College heeft kennisgenomen van dit overzicht. Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- 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

Enhertu

Productnaam	Enhertu
Werkzaam bestanddeel	trastuzumab deruxtecan
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie: 100mg
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	L01XC41
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126828
Zaaknummer	913508

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Gastric cancer - enhertu as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2 positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have received a prior anti HER2 based regimen.”*

De huidige goedgekeurde indicatie is: *“Breast cancer - 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.”*

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met twee studies. De eerste studie is een open-label, gerandomiseerde fase II studie die is uitgevoerd in Japan en Zuid Korea. In de studie is de werkzaamheid en veiligheid van Enhertu vergeleken met die van *physician’s choice chemotherapy* (irinotecan of paclitaxel). De studie is uitgevoerd bij volwassen patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide HER2-positieve GEJ adenocarcinoom waarbij de ziekte progressie vertoonde na minstens twee voorafgaande behandelregimens inclusief trastuzumab, een fluoropyrimidine middel, en een platinum middel. Het primaire eindpunt is de *Overall Response Rate* (ORR) op basis van *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). *Overall Survival* (OS) is het secundaire eindpunt. De resultaten wijzen op een ORR van 42.9% in de Enhertu versus 12.5% in de *physician’s choice* groep. De mediane OS in de Enhertu groep is 12.5 maanden versus 8.4 maanden in de *physician’s choice* groep.

De tweede studie is een open-label, eenarmige fase II studie. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van Enhertu onderzocht bij 79 patiënten uit Europa en de Verenigde staten. Het betrof patiënten met lokaal gevorderd of uitgezaaid HER2-positieve GEJ adenocarcinoom waarbij de ziekte progressie vertoonde na minstens één HER2-based regiem. Het primaire eindpunt is de ORR op basis van RECIST, met OS als secundair eindpunt. De resultaten wijzen op een ORR van 38.0% en een mediane *Duration of Response* (DoR) van 8.1 maanden.

Op dit moment is de *benefit/risk* balans negatief.

- De resultaten die zijn behaald in de derdelijns Aziatische patiëntenpopulatie kunnen niet worden geëxtrapoleerd naar de tweedelijns Europese patiëntenpopulatie. Er wordt op gewezen dat er voor tweedelijns patiëntenpopulatie reeds behandelingen met een aangetoond OS voordeel beschikbaar zijn. In de onderhavige klinische studies was ORR het primaire eindpunt, en dit is voor de tweedelijnssetting niet voldoende. OS had in die setting het primaire eindpunt moeten zijn, gelet op de beschikbare alternatieven met aangetoond OS-voordeel. Ook is het toxiciteitsprofiel van Enhertu substantieel voor de tweedelijnspatiënten, zoals blijkt uit de dosisonderbrekingen, verlagingen en stopzettingen die in de klinische studies veel voorkwamen.
- Op basis van de huidige beschikbare data zou een derdelijns indicatie acceptabel kunnen zijn. Voor deze patiënten zijn er weinig behandelopties, en derhalve is het acceptabel om in deze setting ORR als primair eindpunt te hanteren. Daar komt bij dat de OS data in deze setting ook een positieve trend laten zien. Verder wordt opgemerkt dat in de klinische studies een relatief hoge dosering van 6.4 mg/kg is toegepast. Mogelijk leidt een lagere dosering tot een gunstiger veiligheidsprofiel. Middels een *other concern* wordt de firma verzocht dit in de *post-aproval* setting (indien van toepassing) te onderzoeken.
- Bij een kleine subgroep van patiënten met een lage HER2-expressie (IHC2+/ISH+) wordt weinig klinisch voordeel gezien ten opzichte van patiënten met een hoge HER2-expressie (IHC3+ en hoger). Naar aanleiding hiervan was aanvankelijk het voorstel deze informatie op te nemen in de indicatie. Uiteindelijk wordt echter besloten de firma middels een *other concern* te vragen het kleine effect bij de patiënten met een lage HER2-expressie te bediscussiëren.

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 resultaten die zijn behaald in de derdelijns Aziatische patiëntenpopulatie kunnen niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar de tweedelijns Europese patiëntenpopulatie, en in de tweedelijnssetting is ORR geen adequaat primair eindpunt aangezien er alternatieven beschikbaar zijn waarvoor een OS is aangetoond.

Agendapunt 7.b

Sleepzz

Productnaam	Sleepzz
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 1 mg en 3 mg
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	N05CH01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	117994, 117995, 117999
Zaaknummer	489205

Het betreft een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: “SleepZZ is geïndiceerd bij volwassenen voor de verkorting van de inslaaptijd (inslaapproblemen) niet gerelateerd aan onderliggende medische of psychologische aandoeningen of middelengebruik.”

In de 870^e Collegevergadering (d.d. 5 januari 2017) besloot het College de aanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren. De firma (Vemedica) tekende bezwaar aan tegen dit Collegebesluit. In de 886^e Collegevergadering (d.d. 24 augustus 2017) verklaarde het College dit bezwaar ongegrond. Vemedica ging hiertegen in beroep. De Raad van State heeft in het hoger beroep van Vemedica op 30 juni jl. uitspraak gedaan. Die uitspraak is toegelicht en bediscussieerd in de 987^e Collegevergadering (d.d. 23 september 2021). De uitspraak van de Raad van State maakt dat het College een nieuwe beslissing op bezwaar moet nemen. Om dit adequaat te kunnen doen is een inhoudelijke herbeoordeling vereist van de huidige beschikbare data, waarbij gekeken dient te worden naar de doelgroep zoals beschreven in de laatst door de firma bevestigde indicatie, namelijk volwassenen met inslaapproblemen, die niet zijn geassocieerd met een onderliggende aandoening, middelengebruik of psychologische aandoening. De doelgroep van het geneesmiddel is hiermee anders ten opzichte van de doelgroep die het College eerder als uitgangspunt nam, namelijk insomniapatiënten (meer bepaald: insomniapatiënten met een accent op inslaapproblematiek). Een meerderheid van het College stond ervoor open om bij deze herbeoordeling de gestelde voorwaarden in de insomniarichtlijn, als toets van de klinische relevantie van de inslaapduurverkorting, los te laten. In dit richtsnoer wordt onder andere als vereiste gesteld dat een verbetering van kwaliteit in functioneren overdag aangetoond dient te worden. Een belangrijke overweging om de voorwaarden uit het richtsnoer los te laten is dat de indicatie gericht is op consumenten met incidentele inslaapproblemen, en niet op patiënten die lijden aan een onder de DSM geclassificeerde insomnie.

De inhoudelijke herbeoordeling is nu gedaan.

- De 51 studies die ter onderbouwing zijn opgevoerd zijn veelal uitgevoerd in zeer specifieke onderzoekspopulaties of in gesimuleerde omstandigheden, of in gezonde vrijwilligers (zonder inslaapproblemen), terwijl de gevraagde indicatie betrekking heeft op personen die moeilijk in slaap kunnen vallen, niet geassocieerd met een onderliggende aandoening of middelengebruik. De zes studies die zijn uitgevoerd in populaties die enigszins overeenkomen met de populatie in de beoogde indicatie, laten gemengde resultaten ten opzichte van placebo (3 positief, 3 negatief) en de data van de positieve onderzoeken zijn niet robuust.
- In geen van de verstrekte literatuurreferenties wordt een correlatie tussen een bepaalde verandering in de slaaplatentie en verbetering van het welzijn van de

gebruiker of kwaliteit van leven aangetoond, noch dat een verkorting van de inslaaptijd van 12 minuten door de gebruiker als een betekenisvol effect wordt ervaren. De algemene associatie van kortere latentie bij het in slaap vallen en stemming en kwaliteit van leven, zoals gesuggereerd in twee onderzoeken kan worden gezien als ondersteunend, maar niet als pivotaal bewijs.

- De directe en indirecte vergelijkingen met benzodiazepinen hebben beperkingen en worden niet als voldoende bewijs beschouwd; verschillen in patiëntpopulaties en studie opzet zijn *confounders* voor de indirecte vergelijking met melatonine, en in de directe vergelijkingen ontbreekt het aan *assay sensitivity*.
- De voorkomende bijwerkingen van melatonine zijn misselijkheid, hoofdpijn, duizeligheid en slaperigheid, maar ook ernstigere bijwerkingen zoals psychose, hepatitis en epileptische aanvallen zijn gerapporteerd. Daarnaast is het onduidelijk in hoeverre exogeen melatonine bij personen zonder circadiane slaapproblemen, in het bijzonder wanneer er niet juist en op het verkeerde tijdstip gedoseerd wordt, het normale circadiane ritme kan verstoren en wat daarvan de gevolgen zijn.
- Er is advies gevraagd van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (Werkgroep Slaap- en Waakstoornissen). Op basis van praktijkervaring vindt de werkgroep dat een slaaplatentietijdverkorting van 20 minuten of meer klinisch relevant genoemd mag worden voor patiënten met een slaapprobleem waarvoor een melatonine geïndiceerd is. Indien een effect op een slaapparameter in gezonde vrijwilligers wordt aangetoond, kan dit naar de mening van de werkgroep niet naar personen met slaapproblemen worden geëxtrapoleerd. De werkgroep noemt als veiligheidsissues onder andere onnodig gebruik, paradoxale effecten en slaperigheid overdag. Samengevat ziet de werkgroep geen plaats voor melatonine in de behandeling van slaapproblemen/insomnia buiten speciale patiëntengroepen.

Conclusie

Nu niet langer het insomniakader en daarmee een insomniadoelgroep het uitgangspunt vormen voor deze aanvraag, en wordt gekeken naar “volwassenen met slaapproblemen, zonder onderliggende aandoeningen” kan op basis van de relevante ingediende studies niet worden vastgesteld dat het geneesmiddel een verkorte inslaaptijd van gemiddeld 12 minuten bewerkstelligt in de beoogde doelgroep. Gelet op de uitspraak van de Raad van State is een benadering/redenering vanuit de *benefit/risk* balans het meest passend. Op basis van de huidige beschikbare data acht het College dat het onvoldoende is aangetoond dat de effecten die zijn waargenomen in de studies (inslaaptijdverkorting) kunnen worden geëxtrapoleerd naar de doelpopulatie zoals omschreven in de aangevraagde indicatie. Het College is er niet van overtuigd dat melatonine voor de behandeling van slaapproblemen, niet gerelateerd aan onderliggende medische of psychologische aandoeningen of middelengebruik, het welzijn of de kwaliteit van leven van de gebruiker verbetert, noch dat de inslaapduurverkorting door de gebruiker als betekenisvol wordt ervaren. Tezamen met de potentiële bijwerkingen zorgt dit voor een negatieve *benefit/risk* balans.

Het hierboven genoemde punt, dat niet kan worden vastgesteld dat het geneesmiddel een verkorte inslaaptijd van gemiddeld 12 minuten bewerkstelligt in de beoogde doelgroep, leidt er tevens toe dat de gestelde therapeutische werking in deze groep niet als aangetoond kan worden beschouwd.

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

Agendapunt 7.c

Novoseven

Productnaam	Novoseven
Werkzaam bestanddeel	recombinant factor viia
Farmaceutische vorm en sterkte	poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie: 1 mg, 2 mg, 5 mg en 8 mg
Indicatiegebied	Hematologie
ATC-code	B02BD08
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	13033, 913034, 913035, 913036
Zaaknummer	913033

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“NovoSeven is indicated for the treatment of bleeding episodes and for the prevention of bleeding in those undergoing surgery or invasive procedures in the following patient groups:*

- *in patients with congenital haemophilia with inhibitors to coagulation factors VIII or IX > 5 Bethesda Units (BU)*
- *in patients with congenital haemophilia who are expected to have a high anamnestic response to factor VIII or factor IX administration*
- *in patients with acquired haemophilia*
- *in patients with congenital FVII deficiency*
- *in patients with Glanzmann’s thrombasthenia with past or present refractoriness to platelet transfusions, or where platelets are not readily available.*

Severe postpartum haemorrhage (sPPH) - NovoSeven is indicated for the treatment of severe postpartum haemorrhage.”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

Op dit moment wordt dit geneesmiddel al off-label toegepast bij de nu aangevraagde indicatie. Het gebruik van dit geneesmiddel bij deze indicatie is ook al opgenomen in diverse behandelrichtlijnen.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De indicatie-uitbreiding wordt onderbouwd met een klinische studie en *real-world evidence* van vier *non-interventional* studies. De klinische studie is een open-label, gerandomiseerde studie waarin de veiligheid en werkzaamheid van Novoseven (bovenop *standard of care* [SoC]) zijn vergeleken met die van alleen SoC. De studie is uitgevoerd bij 84 vrouwen met ernstige PPH (meer dan 1500 ml bloedverlies binnen 24 uur na de bevalling). Het primaire eindpunt is de absolute en relatieve reductie in de noodzaak voor specifieke tweedelijns therapieën. De resultaten wijzen op een 40% reductie bij patiënten die werden behandeld met SoC + Novoseven. Van de *non-interventional* studies zijn er twee positief en twee negatief. De resultaten van de twee positieve studies wijzen in dezelfde richting als die van de klinische studie.

- Op basis van de huidige beschikbare data is voldoende aangetoond dat NovoSeven het risico op een invasieve operatie kan reduceren.
- De firma stelt dat de timing van toediening niet beperkt zou moeten zijn tot alleen het vroege stadium in de behandelingscascade (zoals in de klinische studie is

gedaan). Dit aangezien er in de studie geen grote veiligheidsproblemen zijn gezien. Volgens de firma zou de timing aan de behandelaar moeten worden overgelaten. De aangevraagde indicatie is daarom breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie. Het College is van mening dat een indicatie breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende gerechtvaardigd is. De toedieningstiming-onafhankelijke setting is onderzocht in de *non-interventional* studie, maar de resultaten daarvan bieden onvoldoende onderbouwing voor werkzaamheid in die setting. Middels een *major objection* wordt de firma verzocht de toediening in een stadium later in de cascade dan onderzocht in de klinische studie, beter te onderbouwen.

- Door ontbrekende farmacokinetiek/ farmacodynamiek (PK/PD) data zijn er onzekerheden over de voorgestelde doseerrange en het doseerinterval van 60 min. voor een tweede dosering.
- Over de veiligheid wordt opgemerkt dat het risico op trombo-embolie niet vastgesteld kan worden gezien het verhoogde risico als gevolg van de zwangerschap, maar dat het risico hanteerbaar is aangezien behandeling in kritieke situaties in het ziekenhuis plaatsvindt en zorg aanwezig is.

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 indicatie is breder dan de onderzochte patiëntenpopulatie en dit is op basis van de huidige beschikbare data onvoldoende gerechtvaardigd.

Agendapunt 7.d

Thiosix

Productnaam	Thiosix
Werkzaam bestanddeel	tioguanine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 10 mg en 20 mg
Indicatiegebied	Gastro-intestinaal
ATC-code	L01BB03
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	114680, 114681
Zaaknummer	530102

Het betreft de voortgang met betrekking tot het voldoen aan de voorwaarden die zijn gesteld ten tijde van afgifte van de voorwaardelijk handelsvergunning (op 2 april 2015) voor dit geneesmiddel met deze indicatie. De stand van zaken omtrent dit onderwerp is eerder besproken in de 981^e Collegevergadering (d.d. 1 juli 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: "De voorwaardelijke handelsvergunning kan nog niet worden omgezet naar een volledige handelsvergunning. Subgroepanalyses zijn vereist om meer inzicht te krijgen in de oorzaak van de lager dan verwachte werkzaamheid."

Inmiddels is de reactie van de firma beschikbaar gekomen. Deze voert op dat er geen grote verschillen in effect worden gezien bij patiënten die intolerant zijn voor thiopurines en/of patiënten die zowel intolerant zijn voor en onvoldoende reageren op thiopurine.

Het College concludeert met de kennis van nu dat de werkzaamheid weliswaar lager is dan verwacht, maar dat deze nog wel klinisch als relevant beschouwd kan worden met een acceptabel veiligheidsprofiel. Dit geldt ook voor patiënten die eerder bijwerkingen hadden bij behandeling met azathioprine en/of 6-mercaptopurine. De *benefit/risk* balans is positief. De resultaten van de twee registerstudies moeten worden opgenomen in rubriek 5.1 (farmacodynamische eigenschappen) van de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC). De voorwaardelijke handelsvergunning kan worden omgezet in een reguliere handelsvergunning. Benadrukt wordt dat goed moet worden omschreven dat dit geen eerstelijnsbehandeling is.

Er wordt nog wel opgemerkt dat de beschikbare data nog relatief 'mager' zijn, gelet op de lange periode van 7 jaar die is verstreken sinds het toekennen van de voorwaardelijke handelsvergunning. Wanneer het relatief grote aantal voorschrijvingen in ogenschouw wordt genomen dan is het aantal patiënten dat in de twee registerstudies is opgenomen laag te noemen. Er moet voor gewaakt worden dat deze gang van zaken geen afbreuk doet aan het vertrouwen in voorwaardelijke goedkeuringen.

Conclusie

Het College **besluit** de voorwaardelijke handelsvergunning om te zetten naar een volledige handelsvergunning. Voorschrijvers en patiëntvereniging worden van dit besluit op de hoogte gebracht na afronding van de procedure.

Agendapunt 7.e

Ztalmy

Productnaam	Ztalmy
Werkzaam bestanddeel	ganaxolon
Farmaceutische vorm en sterkte	drank: 50 mg/ml
Indicatiegebied	Neurologie
ATC-code	N03AX
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Nederland, Co-Rapporteur = Italië
RVG-nummer	129092
Zaaknummer	913268

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “ZTALMY is indicated for the adjunctive treatment of epileptic seizures associated with cyclin-dependent kinase-like 5 deficiency disorder (CDD) in patients 2 years of age and older”.

Kwaliteit

Er zijn vier *major objections* geformuleerd.

- Het uitgangsmateriaal voor het werkzame bestanddeel is niet acceptabel.
- De conserveermiddelen in de formulering zijn niet acceptabel, mede gelet op de beoogde toepassing bij kinderen.
- Het productieproces is niet standaard. Deze bevat een complexe, gespecialiseerde processtap die van invloed is op de *critical quality attribute* van het eindproduct, en daarmee is dit ook van invloed op de werkzaamheid en veiligheid van het product. De firma wordt verzocht procesvalidatie van drie *full size batches* te overleggen.
- Een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden ontbreekt.

Non-klinische onderzoeken

Over dit dossierdeel zijn drie *major objections* geformuleerd.

- Ganaxolon wordt gemetaboliseerd tot verschillende steroïde metabolieten, waarvan er een aantal een zeer lange halfwaardetijd hebben. Deze metabolieten, waarvan verwacht wordt dat deze accumuleren, zijn niet geïdentificeerd en gekwantificeerd en het lange termijn veiligheidsprofiel is niet op non-klinisch niveau onderzocht.
- Het is op dit moment niet duidelijk of de *major human metabolites* in ratten en/of honden een plasmaspiegel geven die hoog genoeg is om tot een adequate veiligheidsbeoordeling te komen.
- Eén van de metabolieten, die in grote mate aanwezig is, is potentieel genotoxisch. De veiligheidsimplicaties hiervan zijn niet duidelijk.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een dubbelblinde fase III studie. Hierin is de werkzaamheid en veiligheid van ganaxolon in combinatie met andere anti-epileptische middelen vergeleken met placebo. De studie is uitgevoerd bij 101 kinderen en jongvolwassenen met CCD. De resultaten wijzen op een *baseline in major motor seizure frequency* van -29.39% voor patiënten behandeld met ganaxolon versus -6.49%

bij de patiënten in de placeboroep. Bijwerkingen zijn o.a. somnolentie en epileptische aanvallen. De beschikbare lange termijn veiligheidsdata zijn beperkt.

Het College heeft een aantal bezwaren, waaronder de volgende.

- Overkoepelend wordt gesteld dat de kwaliteit van het totale dossier zeer te wensen overlaat. Op klinisch gebied betekent dit dat door de onduidelijke weergave van de data, fouten in documenten en tabellen, en gebrek aan belangrijke details vraagtekens worden gezet bij de datakwaliteit. Later in de procedure wordt gekeken of een *Good Clinical Practice* (GCP) inspectie nodig is.
- Bij de groep behandeld met ganaxolon was er een hoge noodzaak voor rescuemedicatie. De invloed van deze rescuemedicatie op de effectschatting kan niet worden vastgesteld, en in het studieprotocol is niet opgenomen welke rescuemedicatie werd toegestaan en hoe vaak deze mocht worden ingezet.
- De aangevraagde indicatie bevat ook volwassenen, terwijl in de klinische studie maar twee volwassen waren opgenomen.
- De maximale geabsorbeerde dosis ganaxolon is lager dan de hoogste voorgestelde dosering in de posologie. Het is de vraag of de voorgestelde posologie correct is.

Over deze kwesties zijn *major objections* geformuleerd. Opgemerkt wordt dat nog gekeken moet worden of deze *major objections* (deels) samengevoegd kunnen worden. Benadrukt wordt dat duidelijk moet worden geformuleerd wat de invloed van elke kwestie is op de werkzaamheid en/of veiligheid.

Over de veiligheid is geen *major objection* geformuleerd. De bijwerkingen die in de studie worden gezien zijn te verwachten op basis van het werkingsmechanisme van ganaxolon. Opgemerkt wordt dat met name de bijwerking somnolentie in deze setting erg onwenselijk is. De ouders van kinderen met deze aandoening hebben al weinig interactie met hun kind. Door deze bijwerking zou dat nog minder worden.

Tot slot wordt nog opgemerkt dat het goed is dat gebruik wordt gemaakt van een *patient feedback report*, alleen de inhoud en opzet hiervan had beter gekund. De aanpak van de *Food and Drug Administration* (FDA) wordt genoemd als voorbeeld van hoe het beter kan.

Samengenomen maken de onzekerheden omtrent de effectschatting en de ongunstige bijwerkingen dat de *benefit/risk* balans op dit moment als negatief wordt beschouwd.

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De *benefit/risk* balans is negatief. Er is een groot aantal *major objections* geformuleerd over de diverse dossierdelen. De kwaliteit van het dossier is niet goed, en dit leidt o.a. tot zorgen over de kwaliteit van de data.

Agendapunt 7.f

Bimeox

Productnaam	Bimeox
Werkzaam bestanddeel	bimatoprost
Farmaceutische vorm en sterkte	oogdruppels, oplossing in verpakking voor eenmalig gebruik: 0,3 mg/ml
Indicatiegebied	Oogheelkunde
ATC-code	S01EE03
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Nederland
RVG-nummer	127534
Zaaknummer	842621

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een hybride aanvraag met Lumigan als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Lumigan is goedgekeurd: *“Reduction of elevated intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma and ocular hypertension in adults (as monotherapy or as adjunctive therapy to beta-blockers).”*

Kwaliteit

Eerder in de procedure is naar de firma gecommuniceerd dat een specifiek proces onvoldoende is gevalideerd, waardoor de steriliteit van het eindproduct niet kan worden gegarandeerd. De firma werd tevens verzocht een bioburden control op te nemen voor de LDPE granules. Tot op heden is deze kwestie niet opgelost. Wanneer dit niet voor het afronden van de procedure is opgelost dan vormt dit een weigeringsgrond.

Non-klinische onderzoeken & Klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Conclusie

Het College **besluit** akkoord te gaan met het voornemen tot weigering van inschrijving op basis van eerdergenoemde weigeringsgronden.

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 Levosimendan Kalceks

Productnaam	Levosimendan Kalceks
Werkzaam bestanddeel	levosimendan
Farmaceutische vorm en sterkte	concentraat voor oplossing voor infusie: 2,5 mg/ml
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	C01CX08
Procedure	Decentrale procedure: RMS = Denemarken
RVG-nummer	127812
Zaaknummer	855299

Het betreft de 2^e ronde van een aanvraag via de decentrale procedure. Dit is een generieke aanvraag met Simdax als referentiegeneesmiddel. De firma vraagt dezelfde indicatie aan als voor Simdax is goedgekeurd: *“For the short-term treatment of acutely decompensated severe chronic heart failure (ADHF) in situations where conventional therapy is not sufficient, and in cases where inotropic support is considered appropriate.”*

Het referentiegeneesmiddel is niet geregistreerd in Nederland.

Op grond van commerciële overwegingen blijft één passage vertrouwelijk.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure werd besloten te onderzoeken in hoeverre een artikel 31 arbitrageprocedure voor het referentiegeneesmiddel en de geregistreerde generieken haalbaar is. Reden hiervoor is dat het College in 2001 van mening was dat de *benefit/risk* balans voor Simdax (en daarmee ook voor de generieken) negatief was. Een belangrijke overweging hierin was dat studies met dit soort geneesmiddelen wezen op negatief effect op mortaliteit. Eerder werd echter ook opgemerkt dat het product geregistreerd is in 17 lidstaten, hetgeen een positieve *benefit/risk* balans suggereert.

Inmiddels is een inventarisatie gedaan van de nu beschikbare data, mede op basis van de reeds lange beschikbaarheid van dit geneesmiddel in een meerderheid van de EU-lidstaten. Geconcludeerd wordt dat sinds de registratie van dit geneesmiddel in de EU geen nieuwe veiligheidssignalen zijn gekomen. Er is nog wel wat onzekerheid omtrent de veiligheid van de bolusdosering, maar dit is niet substantieel genoeg om een arbitrageprocedure te starten. Verder blijkt dit geneesmiddel off-label bij kinderen te worden toegepast. Maar ook dit biedt onvoldoende basis voor een arbitrageprocedure omdat de veiligheidsdata wijzen op een gering aantal ernstige en fatale bijwerkingen bij deze groep. Ook uit een recente *Periodic Safety Update Single Assessment (PSUSA)* kwamen geen veiligheidssignalen naar voren voor de toepassing bij kinderen. Op basis van deze overwegingen is het College niet langer van mening dat de *benefit/risk* balans voor dit geneesmiddel negatief is. Er is geen aanleiding voor het starten van een artikel 31 arbitrageprocedure.

Conclusie

Het College is **positief** ten aanzien van dit geneesmiddel. De bezwaren die het College aanvankelijk had tegen het referentiegeneesmiddel (en daarmee ook de aangevraagde generieken) zijn niet meer van toepassing. De data die beschikbaar zijn gekomen sinds de registratie van het referentiegeneesmiddel in de EU wijzen niet op een negatieve *benefit/risk* balans.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijk zaken geagendeerd.
- Agendapunt 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 12.a** **CHMP-verslag 13-16 december 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CHMP.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 14-16 december 2021**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human* (CMDh) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag op de website van de CMDh.
- NDMA en NDBA in azitromycine bevattend geneesmiddel**
Op 17 november werd duidelijk dat er nitrosamine onzuiverheden NDMA en NDBA zijn aangetroffen in eindproductbatches van azithromycine 250 mg en 500 mg filmomhulde tabletten van een specifieke firma. De gehalten voor NDMA overschrijden de gestelde limiet voor *Acceptable Daily Intake* (ADI), voor NDBA is dit niet het geval. De *root cause* is nog onduidelijk, maar eerder werd al geconstateerd dat deze bevinding ook consequenties kan hebben voor andere azitromycine bevattende producten. In de CMDh is besloten alle firma's met een registratie voor een azitromycine bevattend product aan te schrijven met het verzoek testresultaten te overleggen. Deze resultaten worden uiterlijk 1 maart verwacht. Daarna nemen de *inspectorates* een besluit over de noodzaak voor en insteek van een eventuele marktactie.
Opgemerkt wordt dat de betreffende firma recent is overgestapt op een nieuwe *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) producent. Dit heeft geleid tot een sterke reductie in de gehalten NDMA en NDBA (tot onder de gestelde limiet) in het eindproduct. Sandoz is in staat deze 'schone' batches op korte termijn in Nederland te introduceren. Dit suggereert dat deze kwestie mogelijk op korte termijn oplosbaar is.
Commercieel vertrouwelijke informatie is weggelaten.
- Agendapunt 12.c** **PRAC-verslag 29 november – 2 december 2021**
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 op de website van de PRAC.

- Agendapunt 12.d** **COMP-agenda 7-9 december 2021**
 Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de COMP.
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
 Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Wob-verzoeken t.b.v. College 23 december 2021**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Zeven adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
 Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
 Er zijn geen overige zaken geagendeerd.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 8-10 december 2021**
 Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van de CAT.

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. P.A. de Graeff (voorzitter)
Dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof. dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)
Mw. dr. J.M.L. van Rensen (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)
Dr. G.S. Sonke (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma