

Vastgesteld d.d.
28 april 2022

**Openbaar verslag van de 998^e vergadering van het
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen,
donderdag 3 maart 2022 te Utrecht**

DATUM	AANPASSING	VERSIE
20-05-2022	Eerste versie openbaar verslag	1
21-08-2023	Aanpassing betreft de agendapunten: 1, 10.a, 10.b, 10.c, 10.d, 10.f, 12.a, 13.7.a en bijlage 1. Voor het volgende agendapunt is nog geen definitief besluit genomen: 7.a.	2

- 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 Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *penfluridol* als werkzaam bestanddeel en ATC code N05AG03, waarmee deze valt onder de klasse *antipsychotics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.b Melatonine
melatonine
Slaap
 - 7.c Sinupret extract 160 mg, omhulde tablet
droog extract (3-6:1) van gentiaanwortel, primula bloem, krulzuring, vlierbloesem en ijzerhard (1:3:3:3:3); extractie: ethanol 51% (m/m)
Verkoudheid
- 8 **Bezwaarschriften**



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

www.cbg-meb.nl

- 9** **Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
9.a Biosimilar profiel Neulasta (pegfilgrastim)
- 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
10.a Adtralza
tralokinumab
Atopic dermatitis
10.b Eivallo
tabelecleucel
Hemato-oncologie
10.c Eladynos
abaloparatide
Osteoporose
10.d Tecartus
transduced T-cells
Oncologie
10.e Agendapunt vervallen
10.f Vafseo
vadadustat
Anaemia associated with chronic kidney disease
- 11** ***Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.a CHMP – verslag 21-24 februari 2022
12.b CMDh – verslag 22-23 februari 2022
12.c PRAC – agenda 7-10 maart 2022
12.d COMP – verslag 15-17 februari 2022
- 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 maart 2022
- 13.4** **Overzicht perscontacten**
- 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6** **Pediatische onderzoeksplannen**
- 13.7** **Overige zaken**
13.7.a Enhertu
trastuzumab deruxtecan
Oncologie
- 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

13.8.a	CAT-verslag 16-17 februari 2022
14	Rondvraag
15	Sluiting
Bijlage 1	Verslag ingelaste bespreking COVID-19 vaccin Valneva d.d. 14 februari 2022

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 998^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.
Verder is er een speciaal welkom voor mevr. Fiebrich-Westra, lid van het Jong College.
- Agendapunt 2** **Belangenconflicten**
Er zijn geen meldingen van belangenconflicten.
- Agendapunt 3** **Vaststellen agenda**
De agendavolgorde is gewijzigd.
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgen de agendapunten 12, 11.a, 10.c, 7.c, 7.b, 7.a, 10.a, 10.f, 9.a, 10.b 10.d en 5.a. 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**
De Collegeleden Dekkers, Van Nieuwkoop, Van Rensen en Sonke zijn verhinderd.
- CBG Wetenschapsdag 2022**
Op 17 februari jl. vond de CBG Wetenschapsdag plaats, met als thema "*Strengthening academic drug development: how to move forward with confidence?*". Ruim 500 deelnemers (verschillende stakeholders, waaronder academie, regulators, patiëntenorganisaties en industrie) keken mee naar het online programma, dat live werd uitgezonden vanuit een opnamestudio in de Jaarbeurs in Utrecht. Onder leiding van CBG-voorzitter Ton de Boer besprak men de huidige situatie op het gebied van academische geneesmiddelenontwikkeling, en hoe maximale impact van dit onderzoek bereikt kan worden. De sprekers in de studio zorgden samen voor een inspirerende middag.
- Terugkoppeling vanuit de *Heads of Medicines Agencies* (HMA).**
- *Herziening werkgroepenstructuur* - In de Collegevergadering van 23 december 2021 werd medegedeeld dat de werkgroepenstructuur binnen het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) wordt herzien. Hierbij wordt de vertegenwoordiging van de lidstaten losgelaten als criterium. Vertegenwoordiging zal voornamelijk worden gebaseerd op expertise. De implementatie is gestart bij de domeinen methodologie, klinisch en non-klinisch. Het aantal *Working Parties* wordt teruggebracht van twintig tot tien. Voor deze *Working Parties* worden o.a. richtlijnen opgesteld en bediscussieerd. Voor negen van deze *Working Parties* worden kandidaten binnen het aCBG genomineerd.
 - *Herziening humane geneesmiddelenwetgeving* - Vanuit Europa zijn er twee nieuwe wetten van kracht geworden. Eén daarvan is de nieuwe *clinical trial* wetgeving. Onder de HMA wordt een stuurgroep gevormd die zich gaat bezighouden met de

implementatie van de nieuwe *clinical trial* verordening. Voor Nederland gaat de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) deel uitmaken van deze stuurgroep.

- *Mandaatuitbreiding EMA* – Opnieuw is gesproken over de beoogde mandaatuitbreiding van het EMA. Dit houdt in dat het EMA in geval van gezondheids crises, zoals de huidige COVID-19 pandemie, een verdergaand mandaat krijgt dan nu het geval is. Inmiddels heeft het aCBG zijn deelname aan de *Emergency Task Force* (EFT) herbevestigd. Op het moment dat de COVID-19 pandemie afzwakt zal de deelname worden heroverwogen.

Reflection Paper ‘Biological New Active Substances’

Aan het College wordt een toelichting gegeven over de totstandkoming en achtergrond van dit document. Benadrukt wordt dat dit geen richtsnoer is, maar meer een soort ‘stand van zaken’ document waarin ‘*points to consider*’ zijn opgenomen. Dat wordt vaker gedaan in situaties waar inzichten nog niet uitontwikkeld zijn. Het is voor het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) een manier om een overzicht te geven van zaken die zij belangrijk vinden met betrekking tot dit onderwerp, zonder zich vast te leggen door een bepaalde richting op te sturen.

Een *New Active Substance* (NAS-) status heeft (onder andere) regulatoire consequenties in termen van dossierbescherming. De NAS-status moet door de aanvrager worden geclaimd in de handelsvergunningaanvraag. In de *Notice to Applicants* wordt op basis van vier ‘*indents*’ gedefinieerd wat een NAS is. Deze *indents* worden toegelicht aan het College. Voor een biologische NAS waar het onderhavige document over gaat zijn met name twee van deze *indents* van belang.

Er is een vergelijkbaar document beschikbaar voor ‘chemische’ NAS-claims (*Reflection Paper on chemical structure and properties criteria to be considered for the evaluation of new active substance (NAS) status of chemical substances*). Dat document is opgesteld door de *Quality Working Party* (QWP). Elementen daaruit komen ook terug in het onderhavige *reflection paper*, dat is opgesteld door de *Biologics Working Party* (BWP). Zo ook de volgende omschrijving van een NAS: “ (...) *A substance is considered to be new in itself when the administration of the applied active substance would not expose patients to the same therapeutic moiety as already authorised active substance* (...)”.

De inhoud van het onderhavige *reflection paper* wordt sterk bepaald door het juridische kader (de eerdergenoemde *indents*). Een terugkerend punt van discussie is dat een deel van de opstellers (*drafting group*, DG) graag wilde aansluiten bij de *Orphan similarity Q&A* voor *Advanced Therapy Medicinal Products* (ATMP's), maar dat document valt in een andere juridisch kader, en staat inhoudelijk op gespannen voet met *biosimilar*-benadering. Op 25 februari jl. was er een bijeenkomst van de DG, waarin het nog niet is gelukt om overeenstemming te vinden over de finale tekst. Dit maakt dat hoogstwaarschijnlijk een stemming nodig is.

Tot slot worden een aantal specifieke reflecties op passages (met betrekking tot aminozuurvolgorde, vaccins en pegylering) in de *reflection paper* toegelicht aan het College. Het is bedoeling om binnenkort te komen tot een *draft for consultation*. De volgende stap is dan een openbare consultatieronde, waarbij stakeholders hun mening kunnen geven.

-
- Agendapunt 5** **Collegeverslagen**
- Agendapunt 5.a** **Conceptverslag 994^e Collegevergadering d.d. 6 januari 2022**
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**
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 *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 7.b

Melatonine

Productnaam	Melatonine
Werkzaam bestanddeel	melatonine
Farmaceutische vorm en sterkte	tabletten: 1 mg, 3 mg en 5 mg
Indicatiegebied	Slaap
ATC-code	N05CH01
Procedure	Nationale procedure
RVG-nummer	126909, 126910, 126911
Zaaknummer	812518

Het betreft de 3^e ronde van een aanvraag via de nationale procedure voor de indicatie: “*Short-term treatment of jetlag in adults.*”

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 & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Eerder in de procedure is een voornemen tot weigering uitgestuurd, omdat er nog grote bezwaren waren omtrent de *bridging* naar literatuur. Deze bezwaren zijn tot op heden niet opgelost.

De data binnen het dossier bridgen niet met de literatuur waarnaar verwezen wordt, maar met het (reeds geregistreerde) Melatonine Tiofarma. Hiermee is een *in-vitro* vergelijking gedaan in een dissolutiestudie. Op basis van deze vergelijking wordt een indirecte *bridge* naar de literatuur geclaimd. Melatonine Tiofarma is echter niet volledig representatief voor de producten in de literatuur (er is sprake van een verschil in hoeveelheid lactose en talk). Hoewel het aannemelijk is dat dit verschil niet van invloed is op de blootstelling, aangezien melatonine een *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* klasse 1 geneesmiddel is, is dit niet met volledige zekerheid te bevestigen. Daarnaast neemt dit niet weg dat er formeel gezien geen directe *bridge* is gemaakt tussen het onderhavige melatonine en de geneesmiddelen in de literatuur, hetgeen een belangrijk criterium is om in aanmerking te kunnen komen voor een WEU. Een indirecte *bridge* zoals nu is gedaan is niet nog niet eerder toegestaan. Indien dat in dit geval wel zou worden toegestaan, dan zou dat ingaan tegen eerdere besluiten en adviezen op dit gebied, en er zou een ongewenste precedent worden geschept voor andere BCS klasse 1 geneesmiddelen. Het College zou dit onacceptabel vinden, en geeft aan dat een directe *bridge* moet worden gemaakt tussen het onderhavige melatonine en de geneesmiddelen in de literatuur.

Conclusie

Het College **besluit** de handelsvergunningaanvraag voor dit geneesmiddel te weigeren. Er is geen directe *bridge* gemaakt tussen het onderhavige melatonine en de geneesmiddelen in de literatuur. Hierdoor is onvoldoende aannemelijk gemaakt dat de data van de producten in de literatuur ook van toepassing zijn op het onderhavige geneesmiddel.

Agendapunt 7.c

Sinupret extract

Productnaam	Sinupret extract
Werkzaam bestanddeel	gentiaanwortel, primula bloem, krulzuring, vlierbloesem en ijzerhard, extractie: ethanol 51%
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tablet: 160 mg,
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	Niet toegekend
Procedure	Wederzijdse erkenningsprocedure: RMS = Duitsland
RVG-nummer	128438
Zaaknummer	884247

Het betreft de aanvraag via de wederzijdse erkenningsprocedure voor de indicatie: "Kruidengeneesmiddel voor de behandeling van acute, ongecompliceerde ontstekingen van de neusbijholten bij volwassenen."

Dit is een *repeat use* procedure. Dit betekent dat dit geneesmiddel al is goedgekeurd in een aantal lidstaten, en dat de firma nu aan een aantal andere *Concerned Member States* (CMS) vraagt of zij de goedkeuring op basis van het oorspronkelijke dossier kunnen overnemen. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat geen aanpassingen aan de productinformatie kunnen worden gedaan. De *repeat-use* fase is inmiddels afgerond. Dit onderwerp is nu geagendeerd ter vaststelling van de afleverstatus.

De aangevraagde afleverstatus is Uitsluitend Apotheek en Drogist (UAD). De onderbouwing voor de aangevraagde afleverstatus is beoordeeld:

- Een medische diagnose of toezicht is niet nodig bij acute rinosinitis.
- Het risico op bijwerkingen, interacties of oneigenlijk gebruik is laag.
- In de bijsluiter wordt voldoende gewaarschuwd voor risicovolle situaties.
- Sinupret extract en andere preparaten met hetzelfde actieve bestanddeel zijn in andere landen al op de markt. Er zijn hier geen veiligheidsrisico's geconstateerd.
- Er zijn al andere kruidengeneesmiddelen voor verkoudheid met UAD-status op de markt.

Op basis van deze overwegingen kan de UAD-afleverstatus voor dit product worden toegestaan.

Conclusie

Het College **besluit** dit product de UAD-afleverstatus toe te kennen.

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Biosimilar profiel Neulasta (pegfilgrastim)

In de 975^e Collegevergadering (d.d. 1 april 2021) is een beleidswijziging omtrent de afhandeling van biosimilars goedgekeurd. Kern van de aanpassing is om, indien er genoeg ervaring is opgedaan met biosimilar aanvragen van een werkzaam bestanddeel, een stof-specifiek profiel op te stellen. In dit profiel wordt aan de hand van eerdere biosimilar beoordelingen een overzicht opgesteld van de belangrijkste aandachtspunten per beoordelingsdiscipline. Indien een stof-specifiek profiel is goedgekeurd door College, dan wordt het agenderingsbeleid voor deze stof aangepast en zal een volgende biosimilar aanvraag conform het vigerend beoordelingsbeleid worden beoordeeld maar niet meer de eerste ronde van de aanvraagprocedure voor een Collegevergadering worden geagendeerd (tenzij daar aanleiding voor is). Inmiddels is ruime ervaring opgebouwd met biosimilars van Neulasta (pegfilgrastim) om die reden is nu een stof-specifiek profiel opgesteld voor pegfilgrastim. Deze wordt nu voorgelegd aan het College. Het College geeft aan akkoord te kunnen met dit profiel voor Neulasta.

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

Agendapunt 10.a Adtralza

Productnaam	Adtralza
Werkzaam bestanddeel	tralokinumab
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: 150 mg/ml
Indicatiegebied	Dermatologie
ATC-code	D11AH07
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Ierland, Co-Rapporteur = Nederland
RVG-nummer	126743
Zaaknummer	922607

Het betreft de 1^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“For the treatment of moderate to severe atopic dermatitis in adult and adolescent patients 12 years and older who are candidates for systemic 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 multicenter gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar met matig tot ernstige atopische dermatitis. Hierin zijn de werkzaamheid en veiligheid van tralokinumab monotherapie onderzocht. De co-primaire eindpunten zijn de fractie patiënten met een *Investigator’s Global Assessment* (IGA) van 0 (*clear*) of 1 (*almost clear*) op week 16, en de fractie patiënten met een EASI75 (verbetering van ten minste 75% in *Eczema Area and Severity Index [EASI]*) vanaf baseline. Op beide eindpunten is de fractie patiënten hoger bij patiënten behandeld met tralokinumab dan in de placebogroep.

Op basis van de huidige beschikbare data is de werkzaamheid bij de beoogde groep voldoende aangetoond. Er zijn geen *major objections*. Het College is het met de Rapporteur eens dat de keuze voor de 300 mg dosering beter moet worden gerechtvaardigd en hierover is een aantal *other concerns* geformuleerd. Dit aangezien de 150 Q2W dosering werkzamer is, wat opmerkelijk is alsook de constatering dat deze dosering meer bijwerkingen geeft dan de 300 mg dosering. Voorgesteld wordt hierover een additionele *other concern* te formuleren.

Verder wordt opgemerkt dat de grote spreiding in lichaamsgewicht van de onderzochte adolescenten opvalt. Mogelijk schuilt hierin een verklaring voor de waargenomen verschillen in bijwerkingen tussen de genoemde doseringen. Tot slot is een *other concern* geformuleerd over de beperkte lange termijn veiligheidsdata voor de beoogde groep. Hierover wordt opgemerkt dat wellicht ook kan worden geëxtrapoleerd vanuit volwassenen.

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 de resterende *other concerns* voldoende worden beantwoord.

Agendapunt 10.b

Ebvallo

Productnaam	Ebvallo
Werkzaam bestanddeel	tabelecleucel
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor injectie: 5×10^7 cellen/ml
Indicatiegebied	Hemato-oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Litouwen
RVG-nummer	129226
Zaaknummer	919231

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of patients with Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease (EBV+ PTLD) who have received at least one prior therapy. For solid organ transplant patients, prior therapy includes chemotherapy unless chemotherapy is considered inappropriate.”*

Kwaliteit

De Rapporteur formuleert *major objections* over ontbrekende *Good Manufacturing Practice* (GMP) certificaten, en over het ontbreken van een risico-evaluatie met betrekking tot de mogelijke vorming van nitrosamine-onzuiverheden in het eindproduct. Volgens het College is het ontbreken van de nitrosamine-evaluatie in dit geval geen *major objection*, gelet op de prognose van de beoogde patiëntenpopulatie.

Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met een fase-III studie, drie ondersteunende studies, twee *extended access* programma's, en een observationele, retrospectieve *chart-review* studie. Alle studies zijn eenarmig. De fase-III studie wordt opgevoerd als pivotal studie. Dit is een eenarmige, open-label studie waarin de werkzaamheid en veiligheid van tabelecleucel zijn onderzocht bij twee groepen patiënten:

- patiënten met *relapsing-remitting* (r/r) EBV + PTLD die eerder zijn behandeld met rituximab voor een hematopoëtische stamceltransplantatie (HCT), en;
- patiënten met *relapsing-remitting* (r/r) EBV + PTLD die eerder zijn behandeld met rituximab met of zonder chemotherapie voor een solide orgaantransplantatie (SOT).

Het primaire eindpunt is de *Objective Response Rate* (ORR). De resultaten wijzen op een ORR van 50% voor beide onderzochte patiëntenpopulaties.

Het College is het met de Rapporteurs eens dat de werkzaamheidsresultaten wijzen op een klinisch relevant behandel-effect bij deze fatale aandoening waarvoor geen andere behandelopties beschikbaar zijn. Tezamen met het acceptabele veiligheidsprofiel zou dit kunnen leiden tot een positieve *benefit/risk* balans, mits een aantal kwesties worden opgelost.

- De aangevraagde indicatie is geen goede weergave van de onderzochte patiëntenpopulatie. Dit is een *major objection*. In de indicatie moet worden gespecificeerd dat patiënten voorafgaand moeten zijn behandeld met rituximab,

met of zonder chemotherapie. Verder moet de indicatie worden opgesplitst in een indicatie voor patiënten met EBV + PTLD na HCT, en patiënten met EBV + PTLD na SOT. Dit aangezien deze groepen worden beschouwd als separate cohorten die van elkaar verschillen in termen van toegepaste immunosuppressieve regimens, voorafgaande therapieën en prognose.

- De *comprehensiveness* van de data is een belangrijk punt van discussie. De firma vraagt om een *approval under exceptional circumstances* en dit roept de vraag op waarom het verkrijgen van *comprehensive* data in deze setting niet mogelijk is. In dit kader wordt opgemerkt dat het om een zeldzame aandoening gaat met een heterogene patiëntenpopulatie (verschillende typen orgaantransplantaties bij de SOT-patiënten, verschillende onderliggende aandoeningen bij de HSCT-patiënten). Ook het product is heterogeen en er moet een patiënt-specifieke HLA-match zijn. Deze zaken maken dat het niet waarschijnlijk is dat *comprehensive* data kunnen worden gegenereerd. Het College vindt dat, in geval van een positieve *benefit/risk* balans, dat een *approval under exceptional circumstances* tot de mogelijkheden behoort.
- De Co-Rapporteur formuleert *major objections* over de beperkte analyse van de bijwerkingen, en over de beperkt beschikbare immunogeniciteitsdata. Het College steunt de *major objection* over beperkte veiligheidsanalyse niet, en wijst erop dat de betreffende studie nog loopt waardoor de analyses sowieso gebrekkig is. Niettemin zijn er volgens het College op dit moment al voldoende veiligheidsdata voor een weging van de *benefit/risk* balans. Ten aanzien van de immunogeniciteitsdata deelt het College de zorg van de Co-Rapporteur maar vindt deze kwestie een *other concern*. Dit aangezien er na meerdere toedieningen EBV-*targeted cytotoxic T lymphocyte precursors* (EBV-CTLp) detecteerbaar bleken te zijn, en er zijn geen aanwijzingen voor significante immuunreacties tegen het product.

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 *benefit/risk* balans is in principe positief, maar de indicatie is geen goede weergave van de onderzochte patiëntenpopulatie en dit is een *major objection*.

Agendapunt 10.c

Eladynos

Productnaam	Eladynos
Werkzaam bestanddeel	abaloparatide
Farmaceutische vorm en sterkte	oplossing voor injectie in voorgevulde pen: 80 microgram/dosis
Indicatiegebied	Orthopedie
ATC-code	HO5AA04
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Zweden, Co-Rapporteur = Oostenrijk
RVG-nummer	129212
Zaaknummer	918687

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: *“Treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of fracture (see section 5.1).”*

Een eerdere aanvraag voor dit geneesmiddel met deze indicatie is in 2018 na een *re-examination* procedure afgewezen door de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP). De re-examination is besproken in de 908^e Collegevergadering (d.d. 18 juli 2018). Het College was toen positief, en vond het voldoende aannemelijk dat het risico dat de toename in hartslag met zich meebrengt niet groot is, en dat abaloparatide ook werkzaam is bij niet-vertebrale fracturen. De CHMP vond het effect op fracturen echter onvoldoende en tezamen met de waargenomen toename in hartslag vormde dit aanleiding voor een negatief oordeel.

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

Sinds de in 2018 afgewezen handelsvergunningaanvraag zijn er nieuwe data beschikbaar gekomen, bestaande uit een aantal farmacodynamiek (PD) studies en een grote *real-world* studie (>11,000 patiënten) uit de Verenigde Staten (VS). Middels de *real-world* studie wil men aantonen dat de werkzaamheid en veiligheid van abaloparatide in de klinische praktijk vergelijkbaar zijn met die van teriparatide. Het primaire eindpunt is de tijd tot het optreden van een niet-vertebrale fractuur gedurende 18 maanden na starten van behandeling. Het secundaire eindpunt is de tijd tot optreden van een cardiovasculair incident gedurende de behandeling. De studie analyseerde de tijd tot de eerste incidentie van niet-vertebrale fracturen gedurende 18 maanden na de start van de behandeling per fractuurplaats als primair eindpunt en de tijd tot de eerste incidentie van een cardiovasculair (CV) event tijdens de behandeling als secundaire eindpunt. De analyse van de firma wijst uit dat het aantal nieuwe vertebrale fracturen vergelijkbaar is tussen patiënten behandeld met abaloparatide en patiënten behandeld met teriparatide. Hetzelfde geldt voor de verstreken tijd tot een eerste CV incident. In deze studie is niet specifiek gekeken naar (de gevolgen van) de eerder waargenomen verhoogde hartslag.

Punt van discussie zijn verschillende methodologische vraagstukken, alsmede de vraag of een *real-world* studie überhaupt kan worden beschouwd als een betrouwbare bron van data, en of het non-inferioriteitsdesign van deze studie geschikt is vanwege de variabiliteit.

Het College steunt de *major objection* die de Rapporteur formuleert over de veiligheid. Tot op heden heeft de *real-world* studie de zorgen omtrent de cardiovasculaire veiligheid niet kunnen wegnemen. De studie zou op dit gebied nog wel relevante data kunnen opleveren, maar is niet gerandomiseerd en dit zorgt voor een risico op *confounding*. Het College steunt de vraag van de Rapporteurs om nadere analyses.

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

Conclusie

Het College is **negatief** ten aanzien van dit geneesmiddel. Een *major objection* resteert over de veiligheid. Indien op basis van de gevraagde additionele analyses meer inzicht ontstaat in het veiligheidsprofiel op cardiovasculair gebied dan zou volgens het College de *benefit/risk* balans positief kunnen worden. Mede gelet op het eerdere negatieve CHMP-standpunt wordt benadrukt dat alle kwesties zoals opgebracht door de Rapporteurs uitvoerig moeten worden bediscussieerd door de firma.

Agendapunt 10.d

Tecartus

Productnaam	Tecartus
Werkzaam bestanddeel	<i>autologous T-cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	dispersie voor infusie: 0.4 - 2 × 10 ⁸ cellen
Indicatiegebied	Oncologie
ATC-code	Nog niet toegekend
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Duitsland, Co-Rapporteur = Noorwegen
RVG-nummer	126203
Zaaknummer	887203

Het betreft de 2^e ronde van een variatie via de centrale procedure voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie: *“Mantle Cell Lymphoma – Tecartus is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL) after two or more lines of systemic therapy including a Bruton’s tyrosine kinase (BTK) inhibitor.*

Acute Lymphoblastic Leukaemia - Tecartus is indicated for the treatment of adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL).”

Toe te voegen tekst is onderstreept.

De 1^e ronde van deze variatie is eerder besproken in de 985^e Collegevergadering (d.d. 26 augustus 2021). Het College kwam toen tot de volgende conclusie: “Het College is **negatief** ten aanzien van deze indicatie voor dit geneesmiddel. De firma wordt verzocht *benefit/risk* balans te bediscussiëren voor zowel de algehele patiëntenpopulatie als voor de verschillende subgroepen. Hierover is een *major objection* geformuleerd. Op basis van de huidige beschikbare data is de robuustheid van het aangetoonde klinische voordeel niet evident, en mede door de opzet van de klinische studie kan de werkzaamheid niet in de context worden geplaatst van de huidige goedgekeurde behandelalternatieven. Ook is de toxiciteit van deze behandeling substantieel. Verder dient de indicatie in lijn te worden gebracht met de kenmerken van de studiepopulatie.”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

In de onderhavige ronde heeft de firma de dataset bijgewerkt met een *central assessment* van 23 patiënten uit fase 1 van de ZUMA-3 studie, die zijn behandeld met dezelfde dosering als de patiënten in het fase 2 deel. Daarmee bestaat de *sample size* nu uit 78 behandelde patiënten. Ook is er een additionele data *cut-off* toegepast waarmee de mediane follow-up is verlengd van 12.4 naar 20.5 maanden. De resultaten zijn vervolgens vergeleken met die van blinatumomab (TOWER studie) en inotuzumab (INO-VATE studie). Er zijn geen separate data overlegd voor patiënten uit fase 1, maar de gepoolde data voor fase 1 en 2 lijken in lijn te zijn met de eerder gerapporteerde studieresultaten. Volgens het College kunnen deze beschikbaar gekomen data de onzekerheden uit de vorige ronde niet wegnemen.

Opnieuw wordt benadrukt dat de effectschatting op basis van de pivotal eenarmige ZUMA-3 studie om verschillende redenen wordt bemoeilijkt.

- De studiepopulatie is klein en heterogeen, en er is een grote mate van variabiliteit in behandelingsresultaten tussen de verschillende subpopulaties.
- Voor de belangrijkste subgroepen (patiënten die niet eerder met blinatumomab en/of inotuzumab zijn behandeld) zijn er behandelopties voorhanden waarvoor in gerandomiseerde, gecontroleerde studies een *Overall Survival* (OS) voordeel is aangetoond.

Met name voor de overall studiepopulatie is het klinische voordeel moeilijk te contextualiseren ten opzichte van de tweedelijnsbehandelingen (blinatumomab/inotuzumab). De kleine, eenarmige ZUMA-3 studie bemoeilijkt een adequate cross-studie vergelijking. Opgemerkt wordt dat er een duidelijk *medical need* is voor de patiënten die al wel zijn behandeld met blinatumomab en /of inotuzumab, maar de data voor deze groep zijn erg beperkt en incompleet. Wat de discussie nog verder compliceert is dat de toepassing van blinatumomab in de klinische praktijk door de tijd heen is veranderd. De invloed hiervan op de gerapporteerde anti-tumoractiviteit in de ZUMA-3 studie behoeft nadere discussie.

Aan de andere kant is het zo dat de data van de ZUMA-3 studie wijzen op een substantiële anti-tumoractiviteit, met een 55% *Overall Complete Remission* (OCR) in de overall studiepopulatie en een mediane *Duration of Response* (DoR) van 14.6 maanden. De DoR voor de patiënten met OCR is substantieel langer dan de gerapporteerde mediane OS-winst voor zowel blinatumomab als inotuzumab (7.7 maanden).

Opnieuw wordt opgemerkt dat de verwachting is dat er in de nabije toekomst meerdere aanvragen voor CD19-*targeting* CAR T-cel producten (voor ALL) volgen. Met dit in het achterhoofd wordt voorgesteld de *Scientific Advisory Group – Oncology* (SAG-O) te raadplegen, waarbij de kernvraag is of de in de studie aangetoonde werkzaamheid bij zowel de algehele patiëntenpopulatie als bij de verschillende subgroepen zich vertalen naar een klinisch relevant effect, mede gelet op de substantiële toxiciteit en op de beschikbare behandelalternatieven.

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. Er zijn een aantal onzekerheden met betrekking tot de contextualisering van de resultaten waarvoor het College graag de SAG-O geraadpleegd ziet.

Agendapunt 10.f

Vafseo

Productnaam	Vafseo
Werkzaam bestanddeel	vadadustat
Farmaceutische vorm en sterkte	filmomhulde tabletten: 150 mg, 300 mg, 450 mg,
Indicatiegebied	Cardiovasculair
ATC-code	B03XA
Procedure	Centrale procedure: Rapporteur = Denemarken, Co-Rapporteur = Hongarije
RVG-nummer	129173, 129174, 129175
Zaaknummer	917377

Het betreft de 1^e ronde van een aanvraag via de centrale procedure voor de indicatie: “*Treatment of anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adults.*”

Kwaliteit & Non-klinische onderzoeken

Er zijn geen aanvullende opmerkingen.

Klinische onderzoeken

De aanvraag wordt onderbouwd met twee studies bij dialyseafhankelijke (DD) patiënten, en twee studies bij niet-dialyseafhankelijke (NDD) patiënten. Dit zijn open-label, actief gecontroleerde studies, waarin de veiligheid en werkzaamheid van vadadustat zijn vergeleken met die van darpoëtine (een *Erythropoiesis-Stimulating Agent* [ESA]). De resultaten wijzen uit dat vadadustat non-inferieur is aan darpoëtine.

- Er zijn een aantal onzekerheden waarover door de Rapporteur een *major objection* formuleert. De Rapporteur vindt de *benefit/risk* balans voor beide populaties negatief door de onzekerheden die gepaard gaan met de open-label opzet van de studies, en door ongerechtvaardigde verbreden van de non-inferioriteitsmarge (van 0.5g/dl naar 0.75g/dl). Het College denkt dat het verbreden van de non-inferioriteitsmarge nauwelijks invloed heeft en vindt dit daarom geen *major objection*. Volgens het College is de *benefit/risk* balans positief voor de DD-groep, indien de redenen voor het verbreden van de non-inferioriteitsmarge worden opgehelderd. Voor de NDD-groep wordt de *benefit/risk* balans negatief geacht, met name door de veiligheid. Bij deze groep wordt een toename in *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) gezien ten opzichte van ESA. Het College is het eens dat er een betere discussie gevoerd dient te worden welke factoren er mogelijk verantwoordelijk zijn voor de verhoogde MACE. Daarnaast dient er een betere vergelijking gemaakt te worden met een recent goedgekeurd soortgelijk product (roxadustat) met een vergelijkbare indicatie. Ook daar was sprake van een verhoogde mate van MACE (en sterfte) in de NDD-groep versus placebo (terwijl niet versus ESA) en de DD-groep, en waren er verscheidene factoren geïdentificeerd die mogelijk verhoging van MACE zouden kunnen verklaren. Voor roxadustat is de behandeling van de NDD-groep beperkt tot patiënten die normaliter in aanmerking voor ESA therapie. Voorgesteld wordt de indicatie van Vafseo gelijk te stellen aan die van roxadustat.
- Tot slot wordt gerefereerd aan het mogelijke effect van Vafseo op tumoren, aangezien Vafseo een stof stabiliseert die tot over-expressie komt in verschillende soorten tumoren. Mogelijk zorgt dit voor een verhoogde kans op terugkeer van

tumoren. Er wordt nog nagegaan of dit voldoende aan bod komt in de beoordeling van de Rapporteur.

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 *benefit/risk* balans zou positief kunnen zijn voor de DD-groep, maar er moet eerst opheldering komen over de verbrede non-inferioriteitsmarge. Ook dient de indicatie voor deze groep te worden beperkt, in lijn met de huidige goedgekeurde indicatie van roxadustat. De *benefit/risk* balans voor de NDD-groep is negatief, aangezien hier een verhoogde incidentie voor MACE wordt gezien ten opzichte van ESA. Een verdere discussie hierover is noodzakelijk.

- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
De bespreking van één wetenschappelijke zaak blijft op grond van commerciële overwegingen vertrouwelijk.
- 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 21-24 februari 2022**
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.
- Keytruda (pembrolizumab)**
Dit betreft een variatie voor een uitbreiding van de huidige goedgekeurde indicatie met: *“Keytruda as monotherapy in the treatment of unresectable or metastatic MSI-H or dMMR colorectal, endometrial, gastric, small intestine, biliary, or pancreatic cancer in adults who have received prior therapy.”* Deze variatie is eerder besproken in de 997^e Collegevergadering (d.d. 16 februari 2022).
Voor deze aanvraag heeft de firma een deel van de cohorten van een *basket trial* ingediend. Een belangrijke factor in beoordeling is de vraag of MSI-H status kan worden beschouwd als *driver* voor oncogenese, en daarmee een voorspeller kan zijn voor een tumorrespons, onafhankelijk van histologie. Het College is daar op basis van de huidige beschikbare data niet van overtuigd. Ook de CHMP was deze mening toegedaan. Ondanks dat een histologie-onafhankelijke benadering niet wordt gevolgd is de CHMP toch positief geworden over de aangevraagde indicaties, met uitzondering van pancreaskanker, omdat daar de *response rate* lager is dan 20%. Het College vindt het onwenselijk dat er nu afkappunten worden vastgesteld zonder dat daar goed over is gediscussieerd. Dit zal worden aangekaart in de diverse Europese gremia.
- Agendapunt 12.b** **CMDh – verslag 22-23 februari 2022**
Het College heeft kennisgenomen van het 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 het openbare verslag op de website van de CMDh.
- Agendapunt 12.c** **PRAC – agenda 7-10 maart 2022**
Het College heeft kennisgenomen van de agenda van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar de openbare agenda op de website van de PRAC.

- Agendapunt 12.d** **COMP – verslag 15-17 februari 2022**
 Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin besproken onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag 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 aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Wob verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Juridisch overzicht maart 2022**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
 Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Twaalf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische onderzoeksplannen**
 Er zijn geen onderzoeksplannen geagendeerd.
- Agendapunt 13.7** **Overige zaken**
- Agendapunt 13.7.a** **Enhertu**
 Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.8** **Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**

-
- Agendapunt 13.8.a** **CAT-verslag 16-17 februari 2022**
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 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. A. de Boer (voorzitter)
Dr. J.N. Belo (telefonisch)
Prof.dr. A.M. Bosch (telefonisch)
Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
Prof. dr. M.L. Bouvy (telefonisch)
Mw. dr. V. Deneer (telefonisch)
Prof. dr. P.A. de Graeff (telefonisch)
Prof. dr. H.J. Guchelaar (telefonisch)
Dr. S. Kersting (telefonisch)
Prof. dr. R.J. van Marum (telefonisch)
Prof.dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)
Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma

Bijlage 1

Verslag ingelaste bespreking COVID-19 vaccin Valneva d.d. 14 februari 2022

Productnaam	COVID-19 vaccin Valneva
Werkzaam bestanddeel	<i>highly purified whole virus SARS-CoV-2 antigeen, geïnactiveerd</i>
Farmaceutische vorm en sterkte	suspensie voor injectie: 0.5 ml
Indicatiegebied	Infectieziekten
ATC-code	J07BX03
Procedure	Centrale procedure (<i>rolling review</i>): Rapporteur = Oostenrijk, Co-Rapporteur = Estland
RVG-nummer	---
Zaaknummer	924068

Het betreft een interactieve beoordeling (*rolling review*) van dit vaccin met de beoogde indicatie: “COVID-19 Vaccine (*inactivated, adjuvanted*) Valneva is indicated for active immunisation to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 in individuals 18 years of age and older. The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.”

De huidige stand van zaken wordt teruggekoppeld.

- Op het moment dat de klinische fase-III studies met dit vaccin werden gestart, waren effectiviteitsstudies met klinische eindpunten niet meer mogelijk. De voorkeur ging daarom uit naar *immunobridging* studies waarin non-inferioriteit ten opzichte van mRNA-vaccins moet worden aangetoond. De firma kon op dat moment echter geen toegang krijgen tot mRNA-vaccins om klinische studies mee te doen. Vervolgens is in een wetenschappelijk advies richting de firma kenbaar gemaakt dat het aantonen van superioriteit ten opzichte van het Astrazeneca-vaccin (Vaxzevria) een alternatieve strategie zou zijn. Inmiddels heeft de firma dit aangetoond. Op basis hiervan concluderen de Rapporteurs dat de effectiviteit van Valneva voldoende is aangetoond en het College steunt dit.
- De Rapporteur formuleert een *major objection* over de indicatie. Het afkappunt voor leeftijd in de aangevraagde de indicatie is ≥ 18 jaar. Voor de groep van 18 tot 30 jaar zijn echter alleen veiligheidsdata beschikbaar. De immunogeniciteitsdata moeten nog worden aangeleverd wanneer deze beschikbaar zijn. Verder zijn de data voor de groep > 55 jaar erg beperkt. Ook voor deze groep worden nog additionele data verwacht. In principe steunt het College de *major objection*, maar verwacht wordt dat dit voor deze handelsvergunningaanvraagprocedure geen ‘*blocking issue*’ zal zijn, mede omdat het gebrek aan data voor de groep ouder dan 55 jaar kan worden ondervangen middels een waarschuwing in de bijsluiters voor arts en apotheker (SmPC), en er voor de groep van 18 tot 30 jaar nog data beschikbaar komen.
- De Co-Rapporteur formuleert een *major objection* over de comparator. Volgens de Co-Rapporteur was een vergelijking met een mRNA-vaccin beter geweest. Het College erkent dit, maar wijst er opnieuw op dat die vergelijking ten tijde van de studies niet mogelijk was en dat de gevolgde strategie geaccepteerd is in een Europees wetenschappelijk advies. Deze *major objection* wordt daarom niet gesteund.

- Op gebied van kwaliteit wordt opgemerkt dat de specificaties voor *potency* niet goed zijn onderbouwd. Deze zijn lager dan voor het vaccin dat in de klinische studies is gebruikt. De Rapporteurs stellen hierover een aantal vragen. Volgens het College moeten deze vragen worden geüpgraded naar een *major objection*. Deze benadering is ook gevolgd bij andere vaccins.
- In reactie op een vraag vanuit het College wordt toegelicht dat nog niet valt vast te stellen of dit type vaccin (geïnactiveerd virus) een hoger of lager risico geeft op bijwerkingen als myocarditis/pericarditis. Wel is het zo dat de genoemde bijwerkingen met name worden gezien bij hoog-reactogene vaccins. Valneva is een laag-reactoogeen vaccin.

Presentielijst

Prof. dr. A. de Boer (voorzitter)
 Prof. dr. ir. H. Boersma (telefonisch)
 Prof. dr. O.M. Dekkers (telefonisch)
 Dr. C. van Nieuwkoop (telefonisch)
 Prof. dr. M.T. Nurmohamed (telefonisch)
 Prof. dr. F.G.M. Russel (telefonisch)

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma