

Vastgesteld d.d.
4 april 2024

Openbaar verslag van de 1043^e vergadering van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, donderdag 21 december 2023 te Utrecht

DATUM	AANPASSING	VERSIE
13-05-2024	Eerste versie openbaar verslag	1

- 1 **Opening**
- 2 **Belangenconflicten**
- 3 **Vaststellen agenda**
- 4 **Mededelingen, Actuele zaken, Tour de table, Persberichten**
- 5 **Collegeverslagen**
 - 5.a Conceptverslag 1039^e Collegevergadering d.d. datum 19 oktober 2023
 - 5.b Conceptverslag 1040^e Collegevergadering d.d. datum 30 oktober 2023
- 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 Arbitrageprocedure betreffende producten waarvan studies zijn uitgevoerd door een specifieke CRO. Deze arbitrageprocedure verloopt via de centrale procedure.
 - 7.b Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *isavuconazonium* als werkzaam bestanddeel en ATC code J02AC05, waarmee deze valt onder de klasse *antimycotics for systemic use*. Deze aanvraag verloopt via de centrale procedure.
 - 7.c Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *minoxidil* als werkzaam bestanddeel en ATC code D11AX01, waarmee deze valt onder de klasse *other dermatological preparations*. Deze aanvraag verloopt via de nationale procedure.
 - 7.d Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *tranexaminezuur* als werkzaam bestanddeel en ATC code B02AA02, waarmee deze valt onder de klasse *antifibrinolytics*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
 - 7.e Aanvraag voor een handelsvergunning voor een product met *cholecalciferol* als

- werkzaam bestanddeel en ATC code A11CC05, waarmee deze valt onder de klasse *vitamin a and d, incl. combinations of the two*. Deze aanvraag verloopt via de decentrale procedure.
- 7.f Aanvraag voor een variatie in de handelsvergunning voor een product met *semaglutide* als werkzaam bestanddeel en ATC code A10BJ06, waarmee deze valt onder de klasse *blood glucose lowering drugs, excl. insulins*. Deze variatie verloopt via de centrale procedure.
- 8 Bezwaarschriften**
- 9 Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)**
9.a *Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI)*
- 10 Productgebonden zaken waarvoor NL=*concerned* of NL=CMS**
- 11 *Drug Regulatory Science* / Wetenschappelijke zaken**
- 12 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter bespreking**
12.a CHMP – verslag 11-14 december 2023
12.b CMDh-verslag 12-14 december 2023
12.c PRAC-agenda 8-11 januari 2024
12.d COMP-verslag 5-7 december 2023
- 13 Zaken ter informatie**
13.1 Zaken door voorzitter afgehandeld
- 13.2 Actiepuntenlijst**
- 13.3 Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
13.3.a Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 21 december 2023
- 13.4 Overzicht perscontacten**
- 13.5 Wetenschappelijke adviezen**
- 13.6 Pediatrische onderzoeksplannen**
- 13.7 Overige zaken**
- 13.8 Agenda's en verslagen van comités en werkgroepen ter informatie**
13.8.a CAT -verslag 6-8 december 2023
- 14 Rondvraag**
- 15 Sluiting**

- Agendapunt 1** **Opening**
De voorzitter opent de 1043^e Collegevergadering en heet alle aanwezigen welkom. *Persoonsgegevens zijn weggelaten. Het betreft persoonsgegevens waarvoor in de AVG geen grondslag is aan te wijzen om verwerkt te mogen worden. Op grond van artikel 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 gewijzigd.
Na de agendapunten 1 t/m 4 volgt agendapunt 12. Hierna volgen de agendapunten 9.a, 7.a, 7.b, 7.c, 7.d, 7.e, 7.f, 5.a en 5.b. 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 Nurmohamed, Walenkamp en Deneer zijn verhinderd.
- Dimethylfumaraat (DMF)**
Voor dit geneesmiddel loopt er momenteel een juridische kwestie. Van een Europees DMF referentiegeneesmiddel (innovatorgeneesmiddel) is de dataprotectie voor een korte periode opgeheven geweest. In die periode konden DMF-generieken geregistreerd worden. Dit betreft zowel centrale registraties via de EMA als nationaal geregistreerde generieken waarvoor het CBG handelsvergunningen heeft afgegeven. Centraal geregistreerde generieken zijn o.a. in Nederland in de handel gebracht. Hoewel het innovatorgeneesmiddel nog wel in de handel was, werden er hierdoor vooral generieken bij apotheken uitgeleverd. Inmiddels is er een uitspraak van het Europese Hof geweest, die stelt dat deze generieken niet hadden mogen worden toegelaten. Afgelopen week heeft de Europese Commissie de handelsvergunningen van vijf van deze centraal geregistreerde DMF-generieken ingetrokken, waardoor deze producten niet langer in de handel mogen zijn. Daar is een zorgvuldige afwegingsprocedure aan voorafgegaan, waar Nederland ook bij is betrokken. Het niet langer beschikbaar zijn van de generieken zal naar verwachting geen gevolg hebben voor patiënten. Niettemin kan dit tot onrust leiden. Het CBG heeft besloten hierin een reactieve communicatielijnt te volgen.

FNV-enquête over omgangsvormen binnen VWS

Op 19 december jl. is een enquête van vakbond FNV gepubliceerd over omgangsvormen binnen VWS. Deze enquête was uitgezet onder de FNV-leden binnen het concern. Het aCBG is een onderdeel van het VWS-concern. Een deel van de respondenten blijkt sociale onveiligheid te ervaren. Dit signaal wordt uiterst serieus genomen. Vanuit VWS is naar aanleiding hiervan besloten om (opnieuw) een breed medewerkersonderzoek uit te zetten naar sociale veiligheid en omgangsvormen binnen het VWS-concern.

Agendapunt 5

Collegeverslagen

Agendapunt 5.a

Conceptverslag 1039^e Collegevergadering d.d. datum 19 oktober 2023

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

Agendapunt 5.b

Conceptverslag 1040^e Collegevergadering d.d. datum 30 oktober 2023

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 in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 6.2** **Geneesmiddelenbewaking: NL=*concerned* of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.

-
- Agendapunt 7** **Productgebonden zaken nationaal of waarvoor NL=(Co-)Rapporteur of NL=RMS**
- Agendapunt 7.a** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 7.b** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 7.c** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 7.d** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 7.e** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*
- Agendapunt 7.f** *Dit agendapunt blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.*

Agendapunt 8

Bezwaarschriften

Er zijn geen bezwaarschriften geagendeerd.

Agendapunt 9

Beleidszaken, inclusief richtsnoeren (*note for guidance*)

Agendapunt 9.a

Reflection paper on the use of Artificial Intelligence (AI)

Het betreft een *reflection paper* die is opgesteld door de *Methodology Working Party* (MWP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA). Het *reflection paper* bestaat uit een introductie, gevolgd door een discussie over de toepassing van kunstmatige intelligentie voor verschillende fases in de levenscyclus van een product. De conceptversie van dit document is in juli 2023 voor publieke consultatie op de EMA website gepubliceerd. Het *reflection paper* is inmiddels beoordeeld. Er zijn een aantal punten van commentaar.

- In het deel "*Clinical trials*" moet de publicatie van modellen en het gebruik van *open source* software sterker aangemoedigd worden.
- Over een specifieke passage in "*2.2.5. Product information*" wordt opgemerkt dat *Large Language Models* (LLMs) op dit moment nog te foutgevoelig zijn om te worden toegepast in de context van productinformatie. In de productinformatie is gedetailleerd en exact taalgebruik erg belangrijk. Fouten op dit gebied kunnen grote gevolgen hebben. Dit kan ten dele voorkomen worden door menselijke supervisie, maar op langere termijn zal dat onhaalbaar worden, aangezien een toename in toepassing van AI op dit gebied ook zal leiden tot een grote hoeveelheid documenten die door mensen gecheckt moeten worden. Op basis van deze overwegingen wordt het toepassen van LLMs in het opstellen van productinformatie niet acceptabel geacht.

Het College steunt het voorgestelde uit te sturen commentaar. Daarbij wordt opgemerkt dat het initiatief tot het opstellen van een *reflection paper* over dit belangrijke en impactvolle onderwerp wordt gewaardeerd. Verder worden er nog een aantal andere opmerkingen gemaakt, waaronder de volgende.

- Gesteld wordt dat het aanpassen van modellen gedurende een klinische studie regulatoire interactie vereist. Men vraagt zich af hoe zich dit verhoudt tot Bayesiaanse adaptieve studies, waarin een beslisregel ook gedurende een studie kan worden geüpdatet. In reactie hierop wordt toegelicht dat er een *reflection paper* voor Bayesiaanse statistiek in de maak is. Als belangrijk verschil wordt genoemd dat bij Bayesiaanse statistiek het model vooraf wordt vastgelegd waarna men 'leert' van de data, waar het bij een AI-model zo is dat men leert van de data, waardoor het model ook verandert (deze wordt immers geüpdatet met meer data).
- Een recente ontwikkeling is dat instituten of bedrijven niet de originele data delen, maar in plaats daarvan een AI-tool loslaten op de originele data, waardoor er een soort kopie ('*digital twin*') ontstaat van de database die wordt gebruikt voor data-analyses. Dit onderwerp komt niet terug in het *reflection paper*. Besloten wordt hierover een commentaar toe te voegen. Aangevuld wordt dat er naar verwachting nog follow-up richtsnoeren zullen komen waarin wordt ingegaan op dit soort specifieke onderdelen. In dit kader wordt ook nog opgemerkt dat de ruwe data altijd beschikbaar moeten worden gesteld. Dit staat ook als zodanig in het *reflection paper*.

- Agendapunt 10** **Productgebonden zaken waarvoor NL=concerned of NL=CMS**
Er zijn in deze categorie geen producten geagendeerd.
- Agendapunt 11** **Drug Regulatory Science / Wetenschappelijke zaken**
Er zijn geen wetenschappelijke 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 11-14 december 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CHMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Zynyz (retifanlimab)**
In de 1^e beoordelingsronde van dit geneesmiddel voor de behandeling van *Merkel Cell Carcinoma* (MCC) vormde een eenarmige studie met 65 patiënten de basis van de onderbouwing. Later in de procedure wezen follow-up data (in totaal ruim 100 patiënten) op een duidelijke winst in *Overall Response Rate* (ORR). In de CHMP is hierover uitvoerig gediscussieerd. Uiteindelijk werd besloten dat dit geneesmiddel in aanmerking komt voor een *Full Approval* (FA). Dit is een precedent. Het is niet gebruikelijk dat op basis van een dergelijke beperkte eenarmige studie een FA wordt afgegeven. Belangrijke kanttekening is dat de CHMP benadrukte dat dit niet als nieuwe 'ondergrens' voor een FA moet worden beschouwd. Toekomstige aanvragen met eenzelfde soort bewijsvoering zullen *case-by-case* worden beoordeeld.
- Agendapunt 12.b** **CMDh-verslag 12-14 december 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CMDh op de CMDh-website.
- Haalbaarheid vervanging titaandioxide in geneesmiddelen**
Er is een update opgesteld die is verstuurd aan de Europese Commissie. Deze is geaccordeerd door o.a. de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) en de CMDh. De conclusie is dat, ondanks de geleverde inspanning door de industrie, de haalbaarheid van het vervangen van de hulpstof titaandioxide in geneesmiddelen nog niet kan worden vastgesteld. Dit mede omdat er nog onvoldoende duidelijkheid is over de mogelijke impact die een dergelijke vervanging heeft op de kwaliteit, veiligheid en beschikbaarheid van deze geneesmiddelen.
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.

- Agendapunt 12.c** **PRAC-agenda 8-11 januari 2024**
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 van de PRAC op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
De bespreking van één onderwerp blijft vertrouwelijk tot definitief besluit.
- Agendapunt 12.d** **COMP-verslag 5-7 december 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de COMP op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- Agendapunt 13** **Zaken ter informatie**
- Agendapunt 13.1** **Zaken door voorzitter afgehandeld**
Vertrouwelijke informatie weggelaten. De informatie betreft persoonlijke beleidsopvattingen ten behoeve van intern beraad en het betreft commercieel vertrouwelijke informatie.
- Agendapunt 13.2** **Actiepuntenlijst**
Er zijn geen actiepunten geagendeerd.
- Agendapunt 13.3** **Overzicht bezwaar- en beroepszaken en Woo-verzoeken**
- Agendapunt 13.3.a** **Overzicht bezwaar- en beroepsprocedures, Woo-verzoeken t.b.v. College 21 december 2023**
Er zijn geen aanvullende opmerkingen.
- Agendapunt 13.4** **Overzicht perscontacten**
Er is geen overzicht geagendeerd.
- Agendapunt 13.5** **Wetenschappelijke adviezen**
Elf adviezen zijn zonder aanvullende opmerkingen ter kennisgeving aangenomen.
- Agendapunt 13.6** **Pediatrische 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 6-8 december 2023**
Het College heeft kennisgenomen van het verslag van de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) en de daarin opgenomen onderwerpen. Graag verwijst het College voor verdere informatie naar het openbare verslag van de CAT op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).
- 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

Em. prof. dr. A. de Boer (voorzitter)

Dr. J.N. Belo

Prof. dr. ir. H. Boersma (digitaal)

Prof. dr. A.M. Bosch

Prof. dr. M.L. Bouvy

Prof. dr. O.M. Dekkers

Dr. A. de Goede

Prof. dr. P.A. de Graeff

Dr. S. Kersting

Dr. C. van Nieuwkoop

Dr. C.A.C.M. Pittens

Prof. dr. F.G.M. Russel

Prof. dr. G.S. Sonke

Auteur verslag

Drs. Ing. A. Bergsma