

---

## Verslag van de 4<sup>e</sup> vergadering van het Jong CBG, 12 juni 2017

Vastgesteld 3 augustus 2017

### 1. Opening

De voorzitter opent de vergadering en heet alle aanwezigen welkom.

### 2. Vaststellen van de agenda

De agenda wordt ongewijzigd vastgesteld.

### 3. Verslag 3<sup>e</sup> vergadering d.d. 17 januari 2017, inclusief actiepunten

Het verslag is reeds vastgesteld middels een schriftelijke procedure.

N.a.v. actiepunt 3-1 (Bespreken op welke wijze het Jong CBG betrokken kan worden bij de beoordeling van educatief materiaal) meldt dhr. Giezen dat een pilotfase is gestart. Er wordt zowel gekeken naar beoordelingen waarvoor een lid van het Jong CBG vanwege zijn specifieke kennis om input wordt gevraagd, maar er zijn ook beoordelingen die aan alle leden van het Jong CBG worden voorgelegd.

### 4. Mededelingen

- Het Jong CBG heeft op 7 juni jl. tijdens de Collegedag de workshop 'dilemma's bij *off-label use*' georganiseerd. Vanuit het Jong CBG hebben mw. Crombag, dhr. Giezen en mw. Versmissen geschetst welke dilemma's er spelen bij *off-label use* in de dagelijkse praktijk. Dat dit onderwerp leeft bij diverse partijen, bleek uit de levendige discussie. Uit de discussie is niet echt één conclusie gekomen, maar de input wordt wel meegenomen in de verdere discussie over dit onderwerp binnen het CBG. Vanuit het Jong CBG zullen mw. Crombag, mw. Husaarts, mw. De Kanter, Mw. Ten Berg en mw. Versmissen hierbij betrokken blijven.
- Prof. dr. Ton de Boer wordt per 1 augustus 2017 de nieuwe voorzitter van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).
- Bij toekomstige vacatures binnen het College, worden de leden van het Jong CBG ook van harte uitgenodigd om te reageren.
- Dhr. Van Dongen, mw. Fiebrich-Westra en mw. Plasmeijer zijn verhinderd.

### 5. Bespreking van een product uit de Collegevergadering

Een product dat recent in de Collegevergadering is besproken, wordt ook besproken in het Jong CBG. Het is interessant om te kijken of het Jong CBG tot een andere afweging of andere gezichtspunten komt in vergelijking met het gewone College.

*De rest van het verslag van dit agendapunt blijft vertrouwelijk totdat er door de CHMP een opinie is vastgesteld.*

### 6. Beschikbaarheid van klinische studies voor onderzoekdoeleinden; transparantie

In de Verklaring van Helsinki staat: *'researchers have a duty to make publicly available the results of their results on human subjects'*. Maar slechts een deel van alle onderzoeken worden uiteindelijk gepubliceerd, en daarbij worden vooral studies met een positief resultaat (= positieve studies) gepubliceerd. Behalve dat onderzoekers ze niet aanbieden, speelt ook mee dat positieve studies makkelijker worden geaccepteerd voor publicatie. Dit fenomeen wordt publicatie bias genoemd.

Aan de hand van de Tamiflu casus wordt duidelijk gemaakt hoe de zoektocht naar de resultaten van alle klinische studies is verlopen in de periode 2009-2014. Onderzoeksgroepen hebben deze data bij de firma en de European Medicines Agency opgevraagd.

Op 1 januari 2015 heeft de EMA nieuw beleid ingevoerd: *'European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use'*. Het komt er op neer dat de EMA van alle aanvragen die na 1 januari 2015 zijn ingediend de klinische studies zal publiceren nadat



een besluit is genomen over de aanvraag. De eerste studierapporten heeft de EMA in oktober 2016 daadwerkelijk gepubliceerd. Voor publicatie verwijderd de EMA wel de commercieel vertrouwelijke informatie en tot de patiënt herleidbare gegevens.

De EMA publiceert de volgende documenten:

- De *Clinical Overview* en *Clinical Summary* van de aanvraag
- De klinische studierapporten, met daarbij drie appendices:
  - o het protocol en eventuele amendementen
  - o *sample case report form*
  - o *documentation of statistical methods*

Deze data kunnen via een website ingezien worden, waarbij een van de voorwaarden o.a. is dat de data niet gebruikt worden voor commerciële doeleinden, en dat men niet probeert de personen uit de klinische studie te achterhalen. Het EMA beleid is niet onomstreden, een aantal partijen heeft een rechtszaak aangespannen bij het Europese Hof van Justitie.

De wijze waarop de data gepresenteerd worden vindt het Jong CBG bruikbaar voor het opstellen van een gemiddelde meta-analyse. De data zijn veelal gedetailleerder dan bij een gewone publicatie. De individuele patiënten data die de EMA ontvangt, worden niet gepubliceerd. Maar voor een gemiddelde meta-analyse zijn die niet nodig.

Het Jong CBG bespreekt of de publicatie bias niet zal toenemen, omdat de noodzaak tot publiceren van studies met een negatief resultaat (= negatieve studies) afneemt. De negatieve studies zijn immers via deze EMA website al in het publieke domein. Het Jong CBG is van mening dat er nog steeds wijzigingen in het publicatie beleid nodig zijn, om de publicatie bias te verminderen. Bij een search in bv. PubMed moeten ook de negatieve studies gevonden worden.

Het EMA beleid van de actieve publicatie is van toepassing op alle aanvragen die zijn ingediend na 1 januari 2015. Middels een WOB-verzoek (Wet Openbaarheid Bestuur) kunnen data van eerdere aanvragen bij de EMA worden opgevraagd.

De geneesmiddelen die het meest worden gebruikt, zijn veelal niet goedgekeurd via de centrale procedure maar via een nationale procedure. De klinische studies van die geneesmiddelen zijn soms tientallen jaren geleden ingediend bij de nationale registratie autoriteiten, en voor dergelijke oude dossiers is het lastiger om de data beschikbaar te maken. De WOB is een nationale wetgeving, die niet perse in Europa is geharmoniseerd. Het EMA beleid van actieve openbaarmaking van de klinische studies geldt niet voor de nationale registratie autoriteiten; alle landen volgen hun eigen beleid.

Het Jong CBG concludeert dat het EMA beleid een goed initiatief is, en dat de uitkomst van de rechtszaken duidelijk zal maken of dit beleid houdbaar is. Als een onderzoeksgroep de individuele patiënten data wil hebben voor een gedetailleerder analyse, dan is het huidige format niet bruikbaar. Hiervoor is aanvullende beleid nodig.

## 7. Real-world data: opportunities & challenges

Een gerandomiseerde klinische studie (*randomised controlled trial* = RCT) wordt uitgevoerd in een selecte groep patiënten, terwijl een geneesmiddel uiteindelijk in een veel bredere groep patiënten wordt gebruikt. In de dagelijkse praktijk is veelal ook sprake van therapie-ontrouw, afwijkend tijdstip van inname, interacties met voedsel/medicatie en polyfarmacie, wat van invloed is op het effect in de patiënt. Bij een RCT onderzoekt men de vraag '*can it work?*', terwijl een onderzoek in *real-world* data de vraag '*does it work in daily practice?*' beantwoordt.

Gedurende de levenscyclus van een geneesmiddel zijn de volgende soorten studies te onderscheiden, waarin de diversiteit van patiënten en het verschil tussen de type behandeling steeds toenemen:

- *randomised controlled trials*
- *long-term phase 3 trials*
- *pragmatic randomised trials*
- *observational studies*

Het Jong CBG bespreekt of er voor elke aanvraag van een geneesmiddel een RCT nodig is. Uit de discussie blijkt dat dit afhangt van de ziekte en het soort geneesmiddel en of er al een geneesmiddel beschikbaar is. Het Jong CBG concludeert dat in de basis een RCT nodig is, maar dat een uitzondering altijd mogelijk is. Het Jong CBG staat wel open voor het gebruik van een *pragmatic*

*randomised trial*, in plaats van een strikte RCT omdat bij een pragmatic randomised trial het onderzoek plaatsvindt in een populatie die representatiever is voor de dagelijkse praktijk.

Er bestaan vele soorten 'real-life' data, waarbij men een onderscheid kan maken tussen enerzijds databases die zijn opgezet vanuit patiëntendossiers of verzekeraars en anderzijds registers die zijn opgezet voor onderzoeksdoeleinden.

In Nederland is een aantal databases beschikbaar, zoals:

- Ziekenhuizen: Santeon, UPOD, EPD→EPIC/Chipsoft HIX
- Apotheken: PHARMO, IADB
- Huisartsen: RNG, NIVEL
- *Disease-based*: GIANTT, AC-dienst, Parelsnoer
- Ziektenkosten: Achmea Health Database, Vektis
- Bijwerkingen: Lareb

Bij het onderzoek in *real world* data loopt men tegen een aantal uitdagingen aan, o.a. variatie in de grootte van datasets, variatie in het doel van data collectie in datasets (*routine data vs cohort studies*), verschil in definitie/codering van variabelen, variatie in de kwaliteit van registratie/codering, problemen met het linken van data.

Het is belangrijk dat de data uit zo'n database op een eenduidige wijze wordt geanalyseerd, hiervoor zou meer *guidance* moeten komen en advies aan de firma's voor aanvang van de studie.

Zoals vermeld in het Strategisch Business Plan 2014-2018 maakt het CBG in toenemende mate gebruik van databases en registers. Het CBG werkt al jaren met registers die veelal door de handelsvergunninghouders worden opgezet nadat een handelsvergunning is verleend. Recent heeft het CBG ook samenwerkingsverbanden opgezet met de databases van o.a. Santeon en het Integraal Kankercentrum. Hierbij kijkt het CBG of het mogelijk is uit deze databases informatie te verkrijgen die van toegevoegde waarde is in het beoordelingsproces, bv. informatie over het historisch verloop van een ziekte of over het gebruik van een *comparator*. Verder is het CBG betrokken bij diverse initiatieven op nationaal en Europees niveau om de kwaliteit van registers te verhogen.

Het Jong CBG concludeert dat een *disease-based* register de voorkeur heeft boven een *product-based* register. De ervaringen bij het opzetten van internationale registers verschillen, soms is het wel mogelijk en soms zijn er wettelijke belemmeringen. Maar een internationale register heeft altijd de voorkeur boven een nationale register, zeker waar het een zeldzame ziekte en/ of zeldzame uitkomst betreft.

Verschillende partijen kunnen verantwoordelijk zijn voor de coördinatie, het management en de financiering van een database. Het is nog niet duidelijk welke partij dit het beste kan doen (firma, overheid, zorgverzekeraar, beroepsgroep). Wel is duidelijk dat zowel het opzetten van een database, de invoer in de database en het uiteindelijke onderzoek in een database allemaal geld kosten. Idealiter zou er een basisstructuur voor een database beschikbaar zijn, die vanuit het elektronisch patiënten dossier wordt gevuld.

Het Jong CBG is van mening dat de data van observationele post marketing data openbaar zouden moeten zijn, net zoals dat geldt voor alle klinische studies.

## 8. Rondvraag

Voor de volgende vergadering wil het Jong CBG weer graag een product bespreken en uit de lijst van toekomstige onderwerpen kiest het de volgende twee onderwerpen:

- *Early acces & accelerated approval* (mw. Fiebrich)
- Wat vindt het CBG van de uitspraken van bv. P. Gøtzsche en moet het CBG hier niet op reageren? (dhr. Bloemen)

Tevens zal het onderwerp Geneesmiddelenkortingen en zal een evaluatie van de werkwijze van het Jong CBG en betrokkenheid bij het (a)CBG worden besproken. Gezien de hoeveelheid onderwerpen, moet een keuze worden gemaakt.

## 9. Afsluiting

De voorzitter sluit de vergadering en dankt alle aanwezigen voor hun inbreng.

**Ter informatie**

De volgende onderwerpen zijn genoemd voor bespreking in de volgende vergaderingen:

- Hoe betrek je de patiënt bij het laten slagen van de behandeling? (mw. Crombag)
- Is er een rol voor het CBG voor geneesmiddelen met een centrale handelsvergunning, die niet in Nederland op de markt worden gebracht? (mw. De Kanter)
- *Patient reported outcomes*(dhr. Van Boven)
- Nut en noodzaak van vaccineren, bekendheid van het CBG (mw. Versmissen)

**Data volgende vergaderingen:**

Wordt nog vastgesteld; voor de geplande vergadering van 17 oktober wordt een andere datum gezocht.

**ACTIEPUNTEN**

Nr.	Datum	Inhoud	Actie	Streefdatum
2-1	15 sept 2016	Afgesproken werkwijze voor betrekken Jong CBG bij wetenschappelijk advies hanteren en na één jaar evalueren.	Dhr. Van Wijngaarden	September 2017
2-2	15 sept 2016	Afgesproken werkwijze voor betrekken Jong CBG bij regulatoire guidelines hanteren en na één jaar evalueren	Mw. Kruger	September 2017
3-1	17 jan 2017	Bespreken op welke wijze het Jong CBG betrokken kan worden bij de beoordeling van educatief materiaal. 12 juni 2017: een pilotfase is gestart, de volgende vergadering wordt deze geëvalueerd.	Mw. Kruger	Oktober 2017
4-1	12 juni 2017	Evaluatie van de werkwijze Jong CBG	Mw. Kruger	Oktober 2017

## **PRESENTIELIJST**

### **Jong CBG**

Dhr. T. Giezen (voorzitter Jong CBG)

Mw. L. ten Berg-Lammers

Dhr. O. Bloemen

Dhr. J. van Boven

Mw. R. Crombag

Mw. L. Husaarts

Mw. K. de Kanter

Dhr. D. Korevaar

Dhr. M. Mokhles

Mw. J. Versmissen

Dhr. J. Visser

### **CBG**

Dhr. H. Hillege

Mw. S. Kruger-Peters (secretaris Jong CBG)

Dhr. L. de Leur

Mw. M. Pasmooij

Mw. N. Rodenhuis

Dhr. D. Slijkerman