



26 augustus 2014

ADVIES (AA14.065) van de Codecommissie op het verzoek van [X], van 24 juli 2014 op de voet van artikel 59 van het Reglement van de Codecommissie en de Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame, uitgebracht door de voorzitter van de Codecommissie.

De Codecommissie heeft kennis genomen van de adviesaanvraag van [X], met bijlagen en van de nadien door [X] op verzoek van de Commissie nader verstrekte inlichtingen.

1 Het verzoek van [X]

1.1 [X] is houder van de handelsvergunning voor [geneesmiddel/werkzame stof Y], een nieuw geneesmiddel voor volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met [ziekte Z]:

1. Als monotherapie, [aanvullende criteria A]
2. als add-on therapie [aanvullende criteria B]

1.2 [Geneesmiddel/werkzame stof Y] wordt in Nederland in twee doseringen in de handel gebracht: 100 mg tabletten en 300 mg tabletten. [Geneesmiddel/werkzame stof Y] is rechtstreeks concurrerend met geneesmiddelen die als werkzame stof [D] of [E] bevatten.

1.3 [X] heeft het voornemen in samenwerking met [vergunninghouder F] in reclamemateriaal voor beroepsbeoefenaren de volgende claim op te nemen:

[geneesmiddel/werkzame stof Y] 300mg: statistisch significant# meer [bloedwaarde I] daling en [effect J] dan*

[werkzame stof E] (gem. 5.6 mg) en DPP4 [werkzame stof D] (100 mg)¹⁻⁴

** startdosering is 100 mg*

studieduur 52 weken

Referenties:

1. [geneesmiddel/werkzame stof Y] SmPC.
2. [studie a]
3. [studie b]
4. [studie c]

Hiermee beoogt [X] haar geneesmiddel [geneesmiddel/werkzame stof Y] te vergelijken met geneesmiddelen die voor dezelfde aandoening door een of meer concurrenten worden aangeboden.

1.4 [X] verzoekt de Commissie te beoordelen of bovenstaande vergelijkende bewering in overeenstemming is met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, hierna de Code.

2. De beoordeling door de Commissie

2.1 De Commissie stelt voorop dat zij zich bij haar beoordeling uitsluitend baseert op de door verzoekster aan haar gegeven inlichtingen en de door verzoekster overgelegde documenten. De verantwoordelijkheid voor de volledigheid van de verstrekte inlichtingen berust derhalve bij verzoekster. Aan de Commissie zijn niet de volledig uitgewerkte uitingen, waarin de door [X] aan haar voorgelegde claim zal worden opgenomen,



voorgelegd. De beoordeling is daarom beperkt tot de toelaatbaarheid van de vergelijking als zodanig, buiten de bijzondere context waarin deze wordt gebruikt.

2.2 Voor de vaststelling van de toelaatbaarheid van de claim krachtens de Code dient te worden onderzocht of de bewering van [X] aantoonbaar juist is en overeenkomstig de jongste stand van de wetenschap (art.5.2.2.8 onder g. van de Code).

[X] beroept zich ter staving van haar voorgenomen vergelijking van [geneesmiddel/werkzame stof Y] met producten waarvan de [werkzame stof G][werkzame stof E] of [werkzame stof D] is op de bevindingen in de door haar bij het gebruik van de vergelijking aan te halen studies, zoals onder 1.3 hiervoor weergegeven. Onderzocht dient derhalve te worden of de betreffende studies zijn verschenen in een peer reviewed tijdschrift en of de vergelijkende claim in één of meer van die studies steun vindt en of die studie voldoet - of die studies voldoen - aan de kwaliteitseisen en overtuigingskracht als bedoeld in art. 5.2.2.9 van de Code.

2.3.1 De vergelijking tussen [geneesmiddel/werkzame stof Y] en [werkzame stof E] die [X] ter beoordeling aan de Commissie heeft voorgelegd berust slechts op de uitkomst van één studie.

[Auteur el al studie a] komen in hun studie waarin zij de werkzaamheid van [geneesmiddel/werkzame stof Y] ([en [werkzame stof E] als add-on therapie met [werkzame stof G] hebben vergeleken onder meer tot de volgende bevindingen:

At 52 weeks, both [geneesmiddel/werkzame stof Y] doses were non-inferior to [werkzame stof E] for reduction of [bloedwaarde I] on the background of [werkzame stof G] therapy. Furthermore, [geneesmiddel/werkzame stof Y] 300 mg was associated with a modest,, but statistically superior reduction in [bloedwaarde I] versus [werkzame stof E]

en

Both [geneesmiddel/werkzame stof Y] doses significantly reduced [effect J] at week 52, whereas we noted a slight increase with [werkzame stof E]

2.3.2 Deze studie is verschenen in het tijdschrift The Lancet.

De studie berust op een 52 weken, randomised double blind, active controlled, phase 3 non inferiority trial in 157 centra in 19 landen tussen augustus 2009 en december 2011, waarin 1450 patiënten zijn opgenomen. Vergeleken zijn *the efficacy and safety of [geneesmiddel/werkzame stof Y], an [Q] inhibitor, with [werkzame stof E] in patients with [ziekte Z] inadequately controlled with [werkzame stof G].*

De door [X] voorgenomen vergelijking tussen [geneesmiddel/werkzame stof Y] en een geneesmiddel met [werkzame stof E] kan naar het oordeel van de Commissie met een beroep op [studie a] in beginsel worden verdedigd.

The Lancet is een gezaghebbend peer reviewed tijdschrift en de studie voldoet methodologisch aan de eisen die in de wetenschap daaraan worden gesteld: er is een vooraf geformuleerde duidelijke vraagstelling, de patiëntenpopulatie is goed gedefinieerd, het aantal patiënten die in het onderzoek zijn opgenomen is voldoende om de vraagstelling te kunnen beantwoorden en de methodologische onderbouwing van de bevindingen is goed.

De drie door [X] op verzoek van de Commissie overgelegde reviews, respectievelijk



[review N]

[review O]

[review P]

geven de Commissie geen aanleiding om bij de bevindingen uit [studie a] voor de thans te beoordelen claim vraagtekens te zetten.

De Commissie twijfelt dan ook niet aan de betekenis van dit onderzoek voor de verbetering van de add-on therapie voor de doelgroep.

2.3.3 Toch adviseert de Commissie [X] de voorgenomen vergelijking voor zover deze betrekking heeft op de verdergaande daling van [bloedwaarde I] niet op deze wijze in een reclame-uiting op te nemen. Uit het onderzoek blijkt dat slechts sprake is van een geringe verdere daling van [bloedwaarde I] bij gebruik van 300 mg [geneesmiddel/werkzame stof Y] vergeleken met [werkzame stof E].

Hoewel de zin [*geneesmiddel/werkzame stof Y*] 300mg*: *statistisch significant# meer* [*bloedwaarde I*] *daling(----) dan* [*werkzame stof E*] (*gem. 5.6 mg*) naar de letter niet in strijd is met de bevindingen van [studie a] kan, indien in de vergelijking niet wordt opgenomen dat het gaat om een bescheiden verdergaande daling van [bloedwaarde I], bij beroepsbeoefenaren een verkeerd beeld van de betekenis van die daling worden opgewekt, waarvoor de vergunninghouder die reclame maakt in het belang van een rationeel gebruik van het geneesmiddel dient te waken. Dat de daling statistisch significant is betekent immers niet dat de daling zelf significant is en van een significante daling van [bloedwaarde I] in vergelijking met [werkzame stof E] blijkt naar het oordeel van de Commissie uit de studie van [auteur studie a] niet. Door de woorden *statistisch significant* in ieder geval ogenschijnlijk te verbinden met het woord *meer* kan de beroepsbeoefenaar onnodig op het verkeerde been worden gezet. Hoewel van beroepsbeoefenaren mag worden verwacht dat zij kennis nemen van de literatuur waarnaar in de uiting wordt verwezen, dient een vergunninghouder er in zijn reclame-uitingen rekening mee te houden dat de claim als voorgesteld op het eerste gezicht in de ogen van de beroepsbeoefenaar meer belooft dan waar kan worden gemaakt, hetgeen misleidend kan zijn. De Commissie wijst [X] in dit verband op de overwegingen van de Commissie van Beroep in de zaak B13.012.

2.3.4 De Commissie acht de vergelijking van [geneesmiddel/werkzame stof Y] met [werkzame stof E] wat betreft [effect J] op grond van de aan haar door [X] verstrekte inlichtingen wel toelaatbaar. [Auteur studie a] heeft immers vastgesteld dat bij behandeling met [geneesmiddel/werkzame stof Y] significante vermindering van [effect J] optreedt terwijl volgens de bevindingen van deze onderzoekers bij behandeling met [werkzame stof E] een lichte toename van [effect J] is gebleken. Zoals hiervoor onder 2.3.2 is overwogen voldoet [studie a] aan de vereiste wetenschappelijke maatstaven. De drie door [X] op verzoek van de Commissie overgelegde reviews, respectievelijk

[review N]

[review O]

[review P]



geven geen aanleiding tot een ander oordeel.

2.4.1 De vergelijking die [X] voornemens is te maken tussen [geneesmiddel/werkzame stof Y] en een geneesmiddel met de werkzame stof [werkzame stof D] berust op de bevindingen van onderzoekers in twee afzonderlijke studies, namelijk de studie van [auteur L et al studie b], hierna ook [auteur studie b], en de studie van [auteur studie c], hierna ook [auteur studie c], waarnaar [X] ook verwijst in de voorgenomen vergelijking.

2.4.2 [auteur studie b] komt in haar studie waarin zij de werkzaamheid van [geneesmiddel/werkzame stof Y] ([geneesmiddel/werkzame stof Y]) en [werkzame stof D] als add-on therapie met [werkzame stof G] onderzocht onder meer tot de volgende bevindingen:

At week 52 , [geneesmiddel/werkzame stof Y] 100 mg and 300 mg demonstrated non-inferiority, and [geneesmiddel/werkzame stof Y] 300 mg demonstrated statistical superiority, to [werkzame stof D] in lowering [bloedwaarde I] (- 0,73%, -0,88%, - 0,73% respectively)

en

At week 52, [geneesmiddel/werkzame stof Y] 100 mg and 300 mg significantly reduced [effect J] compared with [werkzame stof D] (----).

Deze studie is verschenen in peer reviewed [tijdschrift 1]. De bevindingen berusten op een randomised, double-blind, four-arm, parallelgroup, Phase 3 study, uitgevoerd in 169 centra in 22 landen tussen april 2010 en augustus 2012, waaraan 1284 patiënten die behandeld werden met [werkzame stof G] hebben deelgenomen.

2.4.3. [Auteur studie c] komt in zijn studie waarin hij de werkzaamheid van [geneesmiddel/werkzame stof Y] en [werkzame stof D] als add-on therapie met [werkzame stof G] heeft onderzocht onder meer tot de volgende bevindingen:

In this phase 3 study of subjects with [ziekte Z] inadequately controlled with [werkzame stof G] plus [werkzame stof H], the addition of [geneesmiddel/werkzame stof Y]300mg provided a significantly greater reduction in [bloedwaarde I] compared with [werkzame stof D] 100mg at 52 weeks

en

In addition to improvements in glycemetic parameters, [geneesmiddel/werkzame stof Y] provided statistically significant and clinically relevant reductions in [effect J] over 52 weeks, whereas a slight increase was observed with [werkzame stof D].

Deze studie is verschenen in peer reviewed [tijdschrift 2]. De bevindingen berusten op een 52 weken durend randomised, double-blind, active-controlled, Phase 3 study, uitgevoerd in 140 centra in 17 landen, waaraan 755 patiënten die behandeld werden met [werkzame stof G] plus [werkzame stof H] hebben deelgenomen, en die dagelijks 300 mg [geneesmiddel/werkzame stof Y] of 100 mg [werkzame stof D] kregen toegediend.



2.4.4 De door [X] voorgenomen vergelijking tussen [geneesmiddel/werkzame stof Y] en een geneesmiddel met als werkzame stof [werkzame stof D] kan naar het oordeel van de Commissie met een beroep op de studies van [auteur studie b] en van [auteur studie c] worden verdedigd.

Zowel [tijdschrift 1] als [tijdschrift 2] zijn gezaghebbende peer reviewed tijdschriften en de studies voldoen methodologisch aan de eisen die in de wetenschap daaraan worden gesteld: er is een vooraf geformuleerde duidelijke vraagstelling, de patiëntenpopulatie is goed gedefinieerd, het aantal patiënten die in het onderzoek zijn opgenomen is voldoende om de vraagstelling te kunnen beantwoorden en de methodologische onderbouwing van de bevindingen is goed.

De drie door [X] op verzoek van de Commissie overgelegde reviews, respectievelijk

[review N]

[review O]

[review P]

geven geen aanleiding tot een ander oordeel.

De Commissie twijfelt niet aan de betekenis van deze studies voor de verbetering van de add-on therapie voor de doelgroep.

2.4.5 De Commissie acht de door [X] voorgenomen vergelijking van [geneesmiddel/werkzame stof Y] met [werkzame stof D] zowel wat betreft de grotere daling van [bloedwaarde I] als wat betreft [effect J] op grond van de aan haar door [X] verstrekte inlichtingen krachtens de Code toelaatbaar. [Auteur studie c] heeft immers vastgesteld dat bij behandeling met [geneesmiddel/werkzame stof Y] 300 mg een grotere daling van [bloedwaarde I] plaatsvond dan bij behandeling met [werkzame stof D], en in de bevindingen van [auteur studie b] wordt dit bevestigd. Daarnaast volgt uit beide studies dat bij behandeling met [geneesmiddel/werkzame stof Y] vergeleken met [werkzame stof D] significante vermindering van het lichaamsgewicht optreedt. Zoals hiervoor onder 2.4.4 is overwogen voldoen de beide studies aan de vereiste wetenschappelijke maatstaven. Ook hier geldt dat de overgelegde reviews geen aanleiding geven tot een ander oordeel.

3. Slotsom

3.1 Dit betekent dat de Commissie positief adviseert ten aanzien van de door [X] ter advisering aan haar voorgelegde vergelijking van [geneesmiddel/werkzame stof Y] met [werkzame stof D] en voor zover de vergelijking op [effect J] ziet ook op de vergelijking met [werkzame stof E].

3.2 De Commissie adviseert echter negatief ten aanzien van de ter advisering voorgelegde vergelijking van [geneesmiddel/werkzame stof Y] met [werkzame stof E] voor zover in de vergelijking wordt gesproken over een statistisch significante meer [bloedwaarde I] daling.



4. De kosten

De Codecommissie bepaalt dat de aan deze adviesaanvraag verbonden kosten aan verzoekster separaat in rekening zullen worden gebracht.

Aldus gedaan te Amsterdam, 26 augustus 2014 door mr. J.A.J. Peeters, voorzitter.