

Op 27 juni 2007 is het volgende advies (A07.029) gegeven.

### **1. Het verzoek van X:**

X verzoekt de Codecommissie te adviseren over de vraag of X de zogenaamde Y studie promotioneel mag gebruiken voor vergelijking van haar product A met het product B van een concurrerende onderneming.

Volgens X is A geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met ziekte Q in de chronische fase, de acceleratiefase of blastaire crisis die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen, zoals B.

Q is een ziekte die wordt gekenmerkt door een bepaalde genetische afwijking van het Bcr-Abl gen. Hierbij wordt het systeem voor de aanmaak van witte bloedcellen verstoord. De gevolgen hiervan zijn onder andere het ontstaan van infecties en een tekort aan bloedplaatjes.

Zonder adequate behandeling zal een Q-patiënt een drietal fasen doorlopen voordat hij aan de ziekte komt te overlijden:

- de chronische fase duurt gemiddeld drie tot vijf jaar;
- de daaropvolgende acceleratiefase duurt drie tot achttien maanden;
- hierop volgt een blastaire crisis welke drie tot zes maanden duurt alvorens de patiënt overlijdt.

De enige curatieve behandeling van Q is een zogenaamde allogene stamcel transplantatie. Probleem hierbij is echter dat er een geschikte donor moet zijn en dat de sterfte door de ingreep zelf circa 20% bedraagt. Klassieke chemotherapie zorgt voor een vertraging en tijdelijke normalisering van de celdeling in het beenmerg, maar is niet genezend en gaat gepaard met vele bijwerkingen.

In 2001 heeft de registratie van het geneesmiddel B een ommezwaai teweeggebracht. B is een tyrosine kinase inhibitor (TKI) en was in 2001 de eerste in zijn klasse. TKI's hebben het vermogen om specifiek in te grijpen in de intracellulaire signaalbanen die leiden tot tumorontwikkeling. De resultaten met B waren veel beter dan alle voorgaande therapieën en hebben ervoor gezorgd dat B op dit moment de "gouden standaard" is voor de behandeling van deze groep patiënten.

Recent heeft X een nieuwe TKI, A, ontwikkeld welke in Nederland is geregistreerd. Op grond van een positief advies van het College Farmaceutische Hulp aan de minister van VWS heeft X prijsgoedkeuring en volledige vergoeding (GVS) voor A verkregen. De registratieautoriteiten in de VS en Nederland hebben meegewerkt om de ontwikkeling en goedkeuring van A versneld te laten plaatsvinden wat aangeeft dat het middel wordt gezien als een belangrijke nieuwe behandeloptie voor Q-patiënten. A heeft voorts de status van weesgeneesmiddel. Dat wil zeggen dat het bestemd is voor de behandeling van een

zeldzame aandoening waarvoor nog geen goede behandeling beschikbaar is of waarvoor een betere behandeling dan de bestaande beschikbaar is.

Volgens X is A in vitro 325 maal potenter dan B in het remmen van het Bcr-Abl gen. Tevens heeft A, in tegenstelling tot B, de mogelijkheid zich te binden aan bepaalde kinases (enzymen) wat extra mogelijkheden biedt bij patiënten in een gevorderde fase van de ziekte.

De Y studie vormt onderdeel van het wereldwijde studie programma voor A. De studie betreft een internationale gerandomiseerde open label fase II studie waarin patiënten werden geselecteerd die eerder behandeld werden met 400-600mg. B, maar niet meer voldoende reageerden op die therapie of die zoveel bijwerkingen hadden op B dat het leven onhoudbaar werd. Een open label opzet is, volgens X, in deze gerechtvaardigd gezien de onderzoekspopulatie. De patiënten werden verdeeld in twee groepen. 101 patiënten werden behandeld met A en 49 patiënten met B. Bij progressie van de ziekte, onvoldoende respons of veel/ernstige bijwerkingen konden patiënten overstappen naar de andere therapie.

Tijdens de studie heeft een interim analyse plaatsgevonden. De mediane behandelingsduur was toen 15 maanden. De behandelingsduur met A was significant langer dan met B. A toonde verder een significante verbetering in progressie-vrije overleving in vergelijking met B en liet een significante verbetering zien van de respons ten opzicht van B, gemeten met verschillende gevalideerde methoden. Deze data lieten zien dat A voor een langere duur dan in de eerdere registratiestudies een respons kon genereren. Het bijwerkingenprofiel van A was consistent met data van eerdere veiligheidsstudies. De studie is gepubliceerd in het tijdschrift "Blood" wat het meest toonaangevende tijdschrift is op dit gebied.

De studie is van belang omdat het de eerste studie is waarin A direct wordt vergeleken met de gouden standaard B. De resultaten laten zien dat A een effectief en relatief veilig alternatief is voor de behandeling van B resistente/intolerante patiënten.

Op dit moment wordt er een tweede studie met ongeveer dezelfde opzet uitgevoerd. Klinische studies duren echter enkele jaren. Verwacht wordt dat de data niet voor het 2<sup>e</sup> kwartaal van 2010 beschikbaar zijn voor publicatie. Dit zou echter, gezien het twee-studies criterium van het CGR, betekenen dat X minstens drie jaar zou moeten wachten om de resultaten van de Y studie te kunnen delen met behandelend artsen. In deze periode zal er een aantal patiënten overlijden dat mogelijk voor behandeling met A in aanmerking zou zijn gekomen.

X is van mening dat de resultaten van de Y studie en het beperkte aantal behandel mogelijkheden dat Q behandelaren ter beschikking staat een uitzondering op het zogenaamde twee-studies criterium rechtvaardigen en dat promotie van de studie mogelijk moet zijn. Volgens X kan het niet zo zijn dat informatie die van levensbelang voor patiënten is niet gedeeld mag worden wegens reclame-wetgeving.

X verzoekt de Codecommissie toe te staan dat X de oncologische gemeenschap actief informeert over de behandel mogelijkheden met A waarbij een directe vergelijking met B, zoals beschreven in de Y studie, tot de mogelijkheden behoort en bij weigering aan dit

verzoek te voldoen aan te geven op welke manier verspreiding van deze informatie wel mogelijk zou kunnen zijn.

## **2. Het oordeel van de Codecommissie:**

Volgens vaste jurisprudentie van de Codecommissie dient de juistheid van een claim aangaande de werking van een product in het kader van een vergelijking met een ander product te kunnen worden aangetoond met de resultaten van - in het algemeen - tenminste twee onafhankelijk van elkaar, conform wetenschappelijk algemeen aanvaarde normen, uitgevoerde en rechtstreeks vergelijkende onderzoeken, waaruit de juistheid van de claim eenduidig blijkt en waarvan de volledige onderzoeksgegevens zijn gepubliceerd of anderszins voor een ieder toegankelijk zijn. Overigens dient de claim niet door de resultaten van andere in overeenstemming met bovenstaande criteria, uitgevoerde onderzoeken te worden weersproken.

Uit het verzoekschrift van X blijkt dat er naast de Y studie geen rechtstreeks vergelijkende studie tussen A en B voorhanden is die aan bovenstaande normen voldoet. Dit betekent dat, wanneer X een claim aangaande de werking van A in vergelijking met B zou baseren op de Y studie, X in strijd zou handelen met het hiervoor genoemde twee-studies criterium en daarmee met het bepaalde in onder meer art. 5.8 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, tenzij de omstandigheden van het geval een uitzondering op voormeld criterium zouden rechtvaardigen.

X heeft niet gesteld dat aan de Y studie een zodanig wetenschappelijk gewicht moet worden toegekend dat dit een uitzondering op voormeld criterium zou rechtvaardigen. X heeft bovendien het onderzoeksverslag van de Y studie niet aan de Codecommissie ter hand gesteld, zodat de Codecommissie ook niet zelfstandig zou hebben kunnen vaststellen of de opzet en de resultaten van de studie een uitzondering op voormeld criterium zouden rechtvaardigen. Op basis van de vermelde gegevens van het onderzoek betwijfelt de Codecommissie overigens dat dit laatste het geval zou zijn, nu het een open label studie betreft en de onderzoekspopulatie niet een uitonderlijk grote omvang heeft. Op basis hiervan concludeert de Codecommissie vooralsnog dat de Y studie als zodanig geen uitzondering op het "twee-studies criterium" rechtvaardigt.

Gezien het voorgaande baseert X haar verzoek kennelijk uitsluitend op het argument dat reclame wetgeving niet in de weg zou mogen staan aan het actief verstrekken van informatie aan oncologen over de behandelingsmogelijkheden met A aan de hand van een vergelijking met B op basis van de resultaten van de Y studie, welke informatie van levensbelang zou zijn voor patiënten. De Codecommissie is evenwel van mening dat dit argument geen grond vormt om in het onderhavige geval een uitzondering op het "twee-studies criterium" te maken. Gegeven het feit dat Q een zeldzame en ernstige, levensbedreigende, ziekte betreft en dat derhalve de behandeling van deze ziekte voorbehouden zal zijn aan een beperkte groep, aan academische ziekenhuizen verbonden, oncologen die zich op de behandeling van deze ziekte hebben toegelegd, mag naar het oordeel van de Codecommissie redelijkerwijze worden aangenomen dat deze groep oncologen reeds op de hoogte is van het bestaan, de werking en de eventuele behandelingsmogelijkheden van A en de resultaten van de Y studie, nu A inmiddels is

geregistreerd en de resultaten van de Y studie zijn gepubliceerd in het meest toonaangevende tijdschrift op dit gebied. Bovendien acht de Codecommissie het in de eerste plaats de taak van beroepsbeoefenaren zelf om zich aan de hand van de meest recente wetenschappelijke inzichten te informeren over de voor een bepaalde indicatie bestaande geneesmiddelen en beschikbare behandelmethoden. In dat licht ziet de Codecommissie geen noodzaak voor het doen van vergelijkende reclame-uitingen aan oncologen op basis van de resultaten van de Y studie en acht de Codecommissie onwaarschijnlijk dat Q-patiënten zouden overlijden uitsluitend als gevolg van het feit dat X niet in de mogelijkheid zou verkeren om de resultaten van de Y studie met de behandelende oncologen te delen.

De Codecommissie kan derhalve slechts negatief adviseren op het verzoek om toe te staan dat X de oncologische gemeenschap actief informeert over de behandel mogelijkheden van A, voor zover daarbij een directe vergelijking met B wordt gemaakt en deze wordt gebaseerd op de resultaten van de Y studie.

De Codecommissie rekent het in het algemeen niet tot zijn taak te adviseren over de mogelijkheden om een voorgenomen handelen zodanig vorm te geven dat deze in overeenstemming zal zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame. De Codecommissie wil op dit beginsel nog wel eens een uitzondering maken indien een aanpassing op het voorgenomen handelen, teneinde deze in overeenstemming te doen zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, direct in het oog springt. In het onderhavige geval is dit echter niet het geval. De Codecommissie zal daarom geen gevolg geven aan het tweede deel van het verzoek van X. Vanzelfsprekend staat het X vrij een eventuele aanpassing aan haar voorgenomen handelen ter advisering aan de Codecommissie voor te leggen.

### **3. Kosten:**

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

Aldus gedaan te Gouda op 27 juni 2007 door mr M.V. van der Storm, voorzitter.