



Op 6 maart 2008 is het volgende advies (A08.015) gegeven.

### **1. Het verzoek:**

X is producent en registratiehouder van het Y en Z vaccin. X heeft het voornemen een Post marketing onderzoek uit te voeren naar de bijwerkingen van het Y en Z vaccin. Het betreft hier een niet-WMO-plichtig onderzoek. Q wenst het onderzoeksprotocol van het onderzoek dat bij de adviesaanvraag is gevoegd te laten beoordelen door de Codecommissie.

Doelstelling van het onderzoek is het verkrijgen van inzicht in het veiligheidsprofiel van het Y en Z vaccin, zodat indien nodig onderbouwde aanpassing van de huidige artsen- en patiëntenbijsluiters mogelijk is. Op basis van de doelstelling van het onderzoek heeft X een achttal vraagstellingen geformuleerd die in het onderzoeksprotocol is opgenomen. De werkzaamheid van de vaccins wordt niet onderzocht.

Onderzoek vindt plaats bij ouders van 14 maanden oude kinderen die Z volgens het Q ontvangen, bij negenjarige kinderen die met het Y en Z vaccin gevaccineerd worden volgens het Q en bij volwassenen die Y ontvangen als voorbereiding op een reis of beroepshalve (militairen).

Er zijn minimaal 659 deelnemers per groep nodig die het dagboekje alle benodigde dagen ingevuld hebben geretourneerd. Uitgangspunt van de berekening van de steekproefgrootte is een geschatte incidentie van de betreffende bijwerking (1%), een lage geaccepteerde marge (de maximale discrepantie tussen de gemeten incidentie en de werkelijke incidentie die toelaatbaar wordt geacht, in dit geval 1%) en een hoge betrouwbaarheid (dat gevonden incidentie overeenkomt met de incidentie in de Nederlandse populatie: in dit geval 99%). Er is geen exact maximum gesteld aan de deelnemers, omdat:

- personen die informatie hebben ontvangen ook moeten kunnen deelnemen;
- deelnemende organisaties niet altijd tegelijk starten. Organisaties die hebben toegezegd te zullen deelnemen kunnen niet gepasseerd worden;
- op een massavaccinatie kan niet slechts een gedeelte van de kinderen deelnemen; iedereen moet de kans krijgen.  
Om deze redenen is het ook niet mogelijk om een einddatum van het onderzoek vast te leggen. Naar verwachting zal het minimale aantal deelnemers in elke groep eind 2008 bereikt zijn.

Onderzoek vindt plaats door middel van een voorgestructureerde digitale enquête waarmee het veiligheidsprofiel van de vaccins in kaart wordt gebracht. De enquête bestaat uit een dagboekje waarin vragen over de frequent voorkomende bijwerkingen, die uit eerder onderzoek of via spontane meldingen bekend zijn, zijn voorgedrukt. Daarnaast wordt gevraagd naar overige verschijnselen die zijn opgetreden. Voor de verschijnselen na Y vaccinatie dient 7 dagen een dagboekje bijgehouden te worden en voor de verschijnselen na Z vaccinatie dient dit 12 dagen te geschieden.

Wat betreft lay-out zal het dagboekje voor negenjarigen op de doelgroep worden toegesneden. De ouders van deze doelgroep worden betrokken bij het onderzoek en worden gevraagd het dagboekje samen met hun kind in te vullen. Er wordt vooraf toestemming aan de ouders gevraagd en de ouders krijgen de informatie op hun naam toegezonden.

Naast het dagboekje wordt aan de potentiële deelnemers, voordat hen gevraagd wordt aan het onderzoek deel te nemen, een patiënteninformatieformulier in briefvorm toegezonden waarin informatie wordt verstrekt over het onderzoek. Verder wordt er een deelnemerskaart na vaccinatie uitgereikt waarop het adres van de Q website is vermeld en het telefoonnummer van de contactpersonen binnen X bij inhoudelijke en technische vragen.

De deelnemende organisaties zijn de Entadministraties, GGD's, Thuiszorgorganisaties, Travel Clinics en het Ministerie van Defensie. Alle Thuiszorgorganisaties voldoen aan de richtlijnen van de Landelijke Vereniging Entadministraties. Travel Clinics zijn hierbij niet aangesloten, maar moeten LCR gecertificeerd zijn om deel te kunnen nemen. Het Ministerie van Defensie volgt de richtlijnen van het LCR. Met elke deelnemende organisatie zal X een dienstverleningsovereenkomst sluiten. Het onderzoeksprotocol bevat een duidelijke beschrijving van de wijze waarop de deelnemende organisaties worden geïnstrueerd en op welke wijze coördinatie plaatsvindt.

Wat betreft de gegevensverwerking vermeldt het onderzoeksprotocol dat er minimaal 659 volledig ingevulde dagboekjes nodig zijn om significante longitudinale gegevens te verkrijgen. Dagboekjes van deelnemers die één



of meerdere dagen niet zijn ingevuld worden gebruikt voor de analyse van transversale gegevens per dag. De verschijnselen waarnaar wordt gevraagd worden in kaart gebracht door middel van frequentietabellen per dag en per vaccin en uitgesplitst per doelgroep. Vervolgens vindt er een beoordeling plaats van de ernst van postvaccinale verschijnselen en van de causaliteit van die verschijnselen. De Drug Safety Officer van X beoordeelt de causaliteit van de verschijnselen, welke beoordeling ter goedkeuring wordt voorgelegd aan een externe arts. Hierop volgend vindt er een vergelijking plaats van de resultaten van het onderzoek met de huidige bijsluiter van de vaccins alsmede een vergelijking van de resultaten met de literatuur. Ten slotte worden de resultaten verwerkt in een studierapport over het Y vaccin en het Z vaccin. Deze rapporten worden aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen gezonden. Voor de deelnemers zal er een publieksbrochure gemaakt worden waarin de resultaten van het onderzoek worden beschreven. De deelnemende organisaties ontvangen zowel de rapporten als de brochure. De resultaten worden tevens verwerkt in de zogeheten P van Y en van M. Een P beschrijft alle gemelde bijwerkingen in een bepaalde periode, zowel uit het passieve meldingssysteem als uit actieve surveillance.

Er wordt geen vergoeding in geld aan deelnemers verstrekt, omdat hiervan mogelijk een ongewenste stimulering van deelname kan uitgaan. Er wordt wel een verloting in het vooruitzicht gesteld, omdat het bijhouden van het dagboekje een behoorlijke opgave is. Onder volwassen deelnemers worden per doelgroep 50 cadeaubonnen van EUR 20,- verloten. Bij negenjarigen worden (educatieve en/of verantwoorde) prijzen verloten, zoals boeken of gezelschapsspelletjes.

Deelnemende organisaties ontvangen een geldelijke vergoeding voor het werk dat zij voor het onderzoek verrichten. Het betreft een kostendekkend bedrag dat gebaseerd is op werkgeverslasten voor de betreffende beroepsgroepen. De vergoeding geldt per geïncludeerde deelnemer (m.u.v. entadministraties die een vergoeding op basis van uurtarief ontvangen).

X verzoekt de Codecommissie te adviseren over de verenigbaarheid van het onderzoek met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame ("Gedragscode").

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

De Codecommissie heeft de aan haar voorgelegde onderzoeksopzet voor zover mogelijk getoetst aan de regels van de Gedragscode, met name de "Nadere Uitwerking van artikel 16 CGR". Daarin worden onder meer eisen geformuleerd die moeten worden gesteld aan alle vormen van niet-WMO-plichtig onderzoek zoals het onderhavige.

In artikel 3 is bepaald, kort samengevat, dat de overeenkomst met de beroepsbeoefenaren schriftelijk dient te zijn vast gelegd en dat de doelstelling van het onderzoek helder moet zijn omschreven en zinvol en legitiem moet zijn, alsmede dat de eveneens helder omschreven uitvoering ervan voldoende kwaliteit behoort te waarborgen. Of van dit laatste sprake is, dient mede aan de hand van een negental parameters te worden bepaald. Ten slotte stelt de Nadere Uitwerking eisen met betrekking tot de aan de beroepsbeoefenaren te geven vergoeding.

De Code heeft het onderzoek allereerst getoetst aan de bepalingen van de Nadere Uitwerking van artikel 16 CGR. De Codecommissie is van oordeel dat er een duidelijk belang voor fabrikant, beroepsbeoefenaar en patiënt gelegen is in het verkrijgen van inzicht in het veiligheidsprofiel van Y en Z vaccin door middel van het voorgenomen onderzoek en dat de resultaten van het onderzoek rationeel gebruik van het middel kunnen bevorderen. Het onderzoek is daarmee zinvol en legitiem.

Het onderzoeksprotocol geeft voorts helderheid over de aspecten die onderwerp van onderzoek vormen en de opzet en methodologie van het onderzoek lijken adequaat en op de vraagstelling toegespitst.

Er is concreet bepaald hoeveel patiënten minimaal aan het onderzoek moeten deelnemen en aan welke criteria de deelnemende patiënten dienen te voldoen. De Codecommissie kan op zich wel begrijpen dat er geen exact maximum aan het aantal deelnemers kan worden gesteld, maar ziet niet goed in waarom er geen einddatum aan het onderzoek is gesteld. Met enige marge zal in te schatten zijn op welk moment het benodigde minimumaantal deelnemers per doelgroep uiterlijk zal zijn bereikt. Dit tijdstip kan ook aan potentiële deelnemers en deelnemende organisaties worden medegedeeld, zodat daarover duidelijkheid bestaat en geen van de betrokkenen zich daarover verongelikt hoeft te voelen. De Codecommissie acht het onnodig dat het onderzoek na dat tijdstip veel langer zou voortduren, omdat anders mogelijkerwijze het voorschrijfgedrag van voorschrijvende beroepsbeoefenaren op een met de Gedragscode strijdige wijze zou kunnen worden beïnvloed.

Verder bestaat er duidelijkheid over de gegevensverwerking. Of de verantwoordelijkheid/leiding bij een persoon is of personen is die deskundig is/zijn op het betreffende gebied heeft de Codecommissie niet kunnen vaststellen. Naast een aantal medewerkers van X, waarvan de specifieke deskundigheid niet uit het onderzoeksprotocol blijkt, zijn bij het onderzoek externe deskundigen betrokken, zoals een statisticus, een kids marketingbureau en een medisch adviseur van een Entadministratie. Vooralnog wil de Codecommissie, gezien



de betrokkenheid van de externe deskundigen en de zorgvuldige opzet van het onderzoeksprotocol, wel aannemen dat leiding aan het onderzoek wordt gegeven door personen die deskundig zijn op het onderhavige gebied.

Tenslotte begrijpt de Codecommissie dat de dienstverleningsovereenkomst met deelnemende huisartsen en specialisten schriftelijk zal worden vastgelegd en is de Codecommissie van oordeel dat de vergoeding voor medewerking aan het onderzoek in een redelijke verhouding lijkt te staan tot de te verrichten werkzaamheden.

Op grond van het vorenstaande lijkt er met het onderzoek op zich geen sprake te zijn van enig handelen in strijd met de Code, zij het met dien verstande dat de Codecommissie adviseert een einddatum aan het onderzoek te stellen welke qua tijd niet ver ligt na het tijdstip waarop het minimumaantal deelnemers naar schatting zal zijn bereikt.

### **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 6 maart 2008 door mr. M.V. van der Storm, voorzitter.