



7 november 2014

**ADVIES (AA14.084)** van de Codecommissie op het verzoek van [X] van 18 september 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] die door [mevrouw Y van bedrijf Z] is ingediend bij brief van 18 september 2014.

### 1. De aanvraag

Namens de sponsor [X] van een internationale Post-Authorisation Safety Study onder de titel: [A], heeft verzoekster gevraagd het onderzoek te toetsen aan de Gedragscode Geneesmiddelenreclame.

Volgens het onderzoeksprotocol dat bij de adviesaanvraag is gevoegd, betreft de studie een prospectieve, observationele, multi-center cohortstudie met als primair doel om de veiligheid van [geneesmiddel B] ten opzichte van andere biologische middelen bij patiënten met [ziekte C of D] te beoordelen. Secundaire doelstelling is het beschrijven van wijzigingen in de [C/D]-ziekteactiviteit in de loop van de studie met behulp van ziekteactiviteitsscores, gebruikte medische hulpmiddelen en resultaten op het gebied van levenskwaliteit (QoL).

De studie is ontworpen om alle geïnteresseerde artsen te laten deelnemen als onderzoekers en om alle geïnteresseerde patiënten te laten deelnemen als proefpersonen. De deelnemende artsen zullen representatief zijn voor de [artsen E] die [geneesmiddel B], voor zover goedgekeurd in de VS of Europa, of andere biologische middelen zullen voorschrijven, een en ander overeenkomstig de lokale voorschriftinformatie in de deelnemende landen.

Bij de adviesaanvraag is een Clinical Study Site Agreement gevoegd, wat een raamovereenkomst betreft die door het aangehechte protocol van de studie concreet wordt ingevuld. Volgens de adviesaanvraag zullen de deelnemende artsen voor de zogenaamde baseline visit, die naar schatting 2 ¼ uur werkzaamheid van de arts zal betekenen, een vergoeding ontvangen van € 300 en voor de opvolgende visits, met een maximum van 15 visits per patiënt, die naar schatting 1 ¼ uur werkzaamheid van de arts zal betekenen, € 175.

De onderzoekspopulatie zal bestaan uit mannelijke en vrouwelijke patiënten met [ziekte C of D] en ouder zijn dan 18 jaar die [geneesmiddel B] voor goedgekeurde indicaties gebruiken of een ander biologisch middel en die schriftelijk een "informed consent" hebben getekend en toestemming hebben gegeven voor vrijgave van het medisch dossier.

De bedoeling is ongeveer 5000 patiënten in te sluiten verdeeld over twee cohorten van ieder 2.500 patiënten ([geneesmiddel B] versus andere biologische middelen). Er wordt geen maximum gesteld aan het aantal in te sluiten patiënten, noch aan het aantal in te sluiten patiënten per behandelaar. De omvang van de steekproef voor de studie is gekozen met het oog op een betrouwbare raming van incidentiecijfers van ongebruikelijke SAE's en AESI's. In het protocol wordt ter zake aan de hand van studies een nadere onderbouwing gegeven.

Patiënten die geschikt worden bevonden zullen uitgangsggegevens verstrekken en tot aan de beëindiging van de studie worden gevolgd. Tenminste iedere 6 maanden zullen de



studiebeoordelingen worden verzameld door hun behandelende artsen. In aanvulling op gegevens van onder andere gebruik van geneesmiddelen worden Serious Adverse Events (SAE) en Adverse Events of Special Interest (AESI) en nadelige bijwerkingen tijdens doktersbezoeken geregistreerd. Daarnaast zullen gegevens op het gebied van [ziekte C of D]-ziekteactiviteit, gebruikte medische hulpmiddelen en QoL worden verzameld.

De geplande start van de studie is 1 juli 2014 en het einde van de gegevens verzameling is gepland op 30 juni 2021. De duur van de studie is derhalve 7 jaar.

Onderzoeksgegevens worden elektronisch verzameld met gebruik van elektronische Case Report Forms in een Electronic Data Capture systeem waartoe alleen geautoriseerd personeel toegang heeft. Het definitieve studierapport wordt in juni 2022 verwacht. Het rapport zal verder worden ingediend bij het European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance register of studies.

## 2. De beoordeling

Voor het onderhavige advies heeft de Codecommissie aangenomen dat de onderhavige studie kwalificeert als wetenschappelijk onderzoek als bedoeld in de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en dus niet als zodanig door een METC of CCMO dient te worden goedgekeurd.

Artikel 6.3.1 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (“de Gedragscode”) bepaalt ten aanzien van dienstverlening door beroepsbeoefenaren aan vergunninghouders onder meer dat de vergunninghouders ervoor zorg dienen te dragen dat de honorering voor verleende diensten in een redelijke verhouding staat tot de door de beroepsbeoefenaren geleverde prestaties. Krachtens artikel 6.3.3 is een vergoeding op zijn plaats voor de tijd die de beroepsbeoefenaar heeft besteed, welke wordt bepaald aan de hand van de naar redelijke schatting aan de betrokken werkzaamheden verbonden tijdsbesteding en een redelijk uurtarief. Voor medisch-specialisten geldt een redelijk uurtarief van EUR 140,--. Volgens artikel 6.3.2 van de Gedragscode dient de dienstverlening (met inbegrip van de te verrichten diensten en tegenprestatie) schriftelijk in een overeenkomst te zijn vastgelegd waarin de doelstelling en uitvoering van de te verlenen dienst helder dienen te zijn omschreven.

Verder worden in de Gedragscode Geneesmiddelenreclame onder meer eisen geformuleerd die moeten worden gesteld aan alle vormen van niet-WMO-plichtig onderzoek. In artikel 3 is bepaald, kort samengevat, 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 aan de hand van een negental parameters te worden bepaald.

Indien [X] de Clinical Study Site Agreement in het kader van het onderhavige protocol aangaat met de deelnemende artsen zal worden voldaan aan de eis dat de dienstverlening schriftelijk in een overeenkomst dient te zijn vastgelegd waarin de doelstelling en uitvoering van de te verlenen dienst helder dienen te zijn omschreven. In de adviesaanvraag wordt de tegenprestatie wel vermeld, maar noch in de overeenkomst, noch in het protocol wordt echter concreet weergegeven welke vergoeding de deelnemende artsen zullen ontvangen, zodat niet controleerbaar is of de deelnemende artsen daadwerkelijk deze vergoeding ontvangen. In zoverre wordt niet voldaan aan de eis dat de tegenprestatie in de overeenkomst is vermeld.



Gezien de doelstelling van het onderzoek acht de Codecommissie voldoende duidelijkheid aanwezig over het belang van het verkrijgen van gegevens omtrent de veiligheid van [geneesmiddel B] ten opzichte van andere biologische middelen bij patiënten met [ziekte C of D].

De onderzoeksdocumentatie geeft voorts helderheid over de aspecten die onderwerp van onderzoek vormen en de opzet en methodologie van het onderzoek lijken adequaat en op de doelstelling toegespitst. Er is concreet bepaald aan welke criteria de deelnemende patiënten dienen te voldoen.

In het onderzoeksprotocol wordt bij benadering aangegeven hoeveel patiënten aan het onderzoek zullen deelnemen, maar wordt geen concreet minimum en maximum bepaald. Het protocol bevat wel enige statistische onderbouwing voor de gekozen omvang, maar geen statistische onderbouwing van de minimale en maximale populatie die voor zinvol onderzoek noodzakelijk is. Evenmin wordt een maximum bepaald ten aanzien van het aantal deelnemende patiënten per deelnemende arts. Als gevolg hiervan acht de Codecommissie, mede in het licht van de hoogte van de vergoeding die artsen per deelnemende patiënt ontvangen, de kans reëel aanwezig dat er zoveel mogelijk, ook boven de geschatte omvang van de populatie, patiënten zullen worden geworven waarmee de doelstelling van het onderzoek meer een promotioneel dan een wetenschappelijk karakter krijgt en evenzeer de kans aanwezig is dat het rationeel voorschrijfgedrag op negatieve wijze wordt beïnvloed. Dit acht de Codecommissie ontoelaatbaar.

Verder bestaat er wel duidelijkheid over de gegevensverwerking en wil de Codecommissie aannemen dat de verantwoordelijkheid/leiding bij een persoon is die deskundig is op het betreffende gebied, maar ontbreekt in het protocol een procedure voor terugkoppeling van de resultaten van het onderzoek aan deelnemende artsen en patiënten. Ook in dit opzicht voldoet het onderzoek niet aan de eisen van de Gedragscode.

Op basis van het hiervoor overwogene moet de Codecommissie negatief adviseren.

### **3. De kosten**

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

Aldus gedaan te Amsterdam op 7 november 2014 door mr. M.V. van der Storm, voorzitter.