



10 september 2015

ADVIES (AA15.053) van de Codecommissie op het verzoek van [X] van 9 juli 2015, 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 en de bijlagen.

1. Het verzoek van [X]

1.1. [X], vergunninghouder, heeft het voornemen ter promotie van haar [geneesmiddel Y] een in 2015 in [tijdschrift Z] verschenen artikel, waarin de effectiviteit van [geneesmiddel Y] wordt vergeleken met die van [geneesmiddel A], onder de aandacht van [artsen B] te brengen. Zij neemt zich voor dat artikel op te nemen in een reprint carrier. Nadat een medewerker van de buitendienst het artikel met een door hem/haar bezochte [arts B] heeft besproken zal de reprint carrier bij die beroepsbeoefenaar worden achtergelaten. De reprint carrier bevat (kleurige) grafieken en teksten uit het artikel in uitvergrote vorm en is voorzien van de namen [X] en [geneesmiddel Y].

1.2. Het gaat om de publicatie van [auteur C] e.a. met de titel 'Switch to [geneesmiddel Y] versus [geneesmiddel A] in [ziekte D]'.

De onderzoekers komen aan het einde van hun studie tot de volgende uitspraak:

"This analysis suggests that switching to [geneesmiddel Y] is more effective than switching to [geneesmiddel A] in reducing relapses and promoting reduction of disability. Extended postescalation follow-up is required to compare the effect of these therapeutic strategies on long-term outcomes."

Op de verdere bevindingen en de aard van het onderzoek zal voor zover nodig worden teruggekomen bij de beoordeling van het verzoek.

1.3. [X] heeft een afdruk van het artikel van [auteur C] e.a. en de reprint carrier bij haar verzoek overgelegd.

1.4 [X] vraagt aan de Codecommissie haar te adviseren of de publicatie van [auteur C] e.a. aan de door de Code Geneesmiddelenreclame gestelde eisen voldoet om [X] in de gelegenheid te stellen de uitkomsten van het artikel te delen met de Nederlandse [artsen B], en, indien het artikel daarvoor toelaatbaar is, of het is toegestaan dat te doen in de vorm van de overgelegde reprint carrier met een toelichting op de uitkomsten en grafieken door een commerciële buitendienstmedewerker van [X].

2. De beoordeling door de Codecommissie

2.1 Doordat in het artikel van [auteur C] e.a. en in de daarop voortbouwende reprint carrier een vergelijking wordt gemaakt tussen twee geneesmiddelen, [geneesmiddel Y] en [geneesmiddel A], is de wijze waarop [X] het resultaat van het onderzoek van [auteur C] e.a. onder de aandacht van Nederlandse [artsen B] wil brengen een vorm van vergelijkende reclame, en dient zij te voldoen aan de daaraan in art. 5.2.2.8 env, van de Code Geneesmiddelenreclame gestelde eisen.



Het verzoek van [X] is daarom terecht tweeledig.

Allereerst dient de kwaliteit en de betekenis van de publicatie te worden beoordeeld, een en ander beperkt tot de eisen die daaraan volgens de Code Geneesmiddelenreclame kunnen worden gesteld.

Ten tweede dient te worden nagegaan of de wijze waarop [X] dit artikel onder de aandacht van de beroepsgenoten wil brengen toelaatbaar is.

2.2. De kwaliteit en de betekenis van de publicatie van [auteur C] e.a.

2.2.1 Het onderzoek van [auteur C] e.a. is peer reviewed en verschenen in een gerenommeerd vaktijdschrift.

2.2.2. De publicatie van [auteur C] e.a. ziet niet op een rechtstreeks vergelijkend onderzoek van [geneesmiddel Y] en [geneesmiddel A], maar is een niet rechtstreeks vergelijkende observationele studie op basis van de gegevens van ongeveer 26.000 patiënten. Met op propensity score gebaseerde vergelijking hebben de onderzoekers daaruit voor het doel van hun onderzoek vergelijkbare patiëntenpopulaties gehaald. In zoverre voldoet de publicatie methodisch en statistisch aan de wetenschappelijk daaraan te stellen eisen.

Dit neemt niet weg dat algemeen bekend is dat een dergelijk niet rechtstreeks vergelijkend onderzoek zwakheden kent, waarmee bij kennisneming en gebruik van de resultaten rekening dient te worden gehouden. Zo is aannemelijk dat de voorschrijvende arts bij zijn keuze voor het ene middel redenen heeft gehad om daaraan boven het andere middel de voorkeur te geven, welke redenen niet blijken uit de registratie van de patiëntengegevens, waardoor niet zonder meer kan worden aangenomen dat de onderzochte patiëntengroepen bij de start van de behandeling met één van beide middelen volledig vergelijkbaar waren. Met de propensity score based vergelijking wordt weliswaar zo goed als mogelijk is geprobeerd tot vergelijkbare patiëntenpopulaties te komen, zodat de vergelijkingen kunnen worden gedaan tussen patiënten met dezelfde score, dit neemt echter niet weg dat bij die selectie van patiënten geen rekening kan worden gehouden met niet uit de registratie blijkende verschillen.

Deze zwakte van dit soort onderzoek – waarmee niets ten nadele van dit onderzoek van [auteur C] e.a. en het wetenschappelijk belang daarvan als zodanig is gezegd – brengt mee dat strenge eisen moeten worden gesteld aan uitingen die het onderzoek ter promotie van een geneesmiddel gebruiken.

Verder heeft dit onderzoek zich beperkt tot de effectiviteit van beide onderzochte middelen gedurende maximaal twee jaar nadat de patiënt is overgegaan van behandeling met [middelen E en F], terwijl minder dan 10% van de beoordeelde patiënten twee jaar of langer één van de onderzochte geneesmiddelen gebruikten. Over de effectiviteit van de onderzochte geneesmiddelen over een langere termijn – van belang omdat [ziekte D] gemiddeld tien tot vijftien jaar duurt - geeft het onderzoek dan ook geen uitsluitel. Evenmin kan op grond van dit onderzoek uitspraak worden gedaan over de bijwerkingen van ieder middel, terwijl bekend is dat beide geneesmiddelen, zij het verschillend van aard, zeer ernstige bijwerkingen kunnen hebben, die medebepalend zijn voor de keuze die de arts in samenspraak met de patiënt voor een bepaald geneesmiddel zal maken.

Dit klemt te meer waar bekend is dat de zeer ernstige bijwerkingen van beide onderzochte geneesmiddelen zich veelal eerst voordoen in een latere fase van [ziekte D] waarover in het onderzoek van [auteur C] e.a. geen gegevens beschikbaar zijn, terwijl de kans op zeer



ernstige bijwerkingen in de afweging die patiënt en arts voor de keuzes in de behandeling maken een belangrijke, zo niet vaak doorslaggevende factor is.

Hoewel naar het oordeel van de Commissie op grond van het onderzoek door [auteur C] e.a. kan worden geconstateerd dat voor de eerste periode van twee jaar waarin de patiënten zijn overgestapt op [geneesmiddel Y] of [geneesmiddel A] het [geneesmiddel Y] effectiever is in het verminderen van het aantal [achteruitgangen] over een periode van een half jaar - waarbij overigens moet worden opgemerkt dat het verschil in effectiviteit procentueel groot lijkt, maar in absolute zin klein is – biedt het onderzoek van [auteur C] e.a. onvoldoende basis voor aanprijzing van [geneesmiddel Y] boven [geneesmiddel A] in een vergelijking van die geneesmiddelen omdat, zoals de onderzoekers ook erkennen, geen onderzoek is gedaan naar de veiligheid en de verdraagbaarheid van de geneesmiddelen, factoren die voor het voorschrijfbeleid van de beroepsbeoefenaar van essentieel belang zijn gezien de mogelijk zeer ernstige bijwerkingen die het gebruik van deze geneesmiddelen kan hebben.

2.2.3 Ook al kan worden vastgesteld dat de vergelijking op uitsluitend effectiviteit wetenschappelijk aantoonbaar juist is en in die zin voldoet aan het vereiste volgens artikel 5.2.2.8 onder g, toch kan de publicatie van [auteur C] e.a. naar de maatstaven van de Code niet voor vergelijkende reclame worden benut omdat daarin niet de (zeer ernstige) bijwerkingen zijn onderzocht, noch op de kortere, noch op de langere termijn, terwijl juist op de langere termijn zeer ernstige bijwerkingen zich kunnen manifesteren, en evenmin aandacht is geschonken aan de verdraagbaarheid van de vergeleken geneesmiddelen. De vergelijking is immers en anders dan artikel 5.2.2.8 onder h van de Code verlangt niet volledig. Nu [ziekte D] zich gedurende een groot aantal jaren voortsleept kunnen ook vragen worden gesteld bij de betekenis van de effectiviteit van een middel gedurende de eerste jaren van deze fase in het ziekteverloop, indien niet bekend is dat die betere effectiviteit ook over een langere periode in de vergelijking betekenis houdt.

2. 3. Dit betekent dat niet toelaatbaar is dat [X] ter promotie van haar geneesmiddel de publicatie van [auteur C] e.a onder de aandacht van Nederlandse [artsen B] brengt.

2.4 Hoewel reeds op grond van het voorgaande het advies op beide vragen en op de subsidiaire vraag van [X] negatief moet zijn, acht de Commissie het van belang [X] nog te wijzen op onvolkomenheden in de reprint carrier, die ook indien het artikel van [auteur C] e.a. wel bruikbaar zou zijn voor vergelijkende reclame in overeenstemming met de Code, de door [X] gemaakte vergelijking tussen [geneesmiddel Y] en [geneesmiddel A] ontoelaatbaar maken.

Het valt op dat [X] op de eerste bladzijde van de reprint carrier wel het citaat “This analysis suggests that switching to [geneesmiddel Y] is more effective than switching to [geneesmiddel A] in reducing relapses and promoting reduction of disability” prominent overneemt, maar nalaat de direct daarop volgende – het belang van de bevindingen relativiserende - zin, luidende “Extended postescalation follow-up is required to compare the effect of those therapeutic strategies on long-term outcomes” weg laat. Ook verder blijft iedere verwijzing naar beperkingen in de betekenis van deze publicatie voor het voorschrijfbeleid, zoals het ontbreken van onderzoek naar de bijwerkingen in de onderzochte patiëntenpopulatie, het grote aantal patiënten betrokken in dit onderzoek waarvan geen [gegevens G] bekend zijn, terwijl de beide geneesmiddelen uitsluitend geïndiceerd zijn voor zeer actieve ziekte waarbij de ziekte activiteit is aangetoond via [gegevens G] ten onrechte in de reprint carrier achterwege.



Artikel 5.2.2.8 onder h. vereist immers dat de vergelijking van geneesmiddelen volledig is ten aanzien van de werking, bijwerkingen, indicaties, contra-indicaties en andere relevante gegevens van de te vergelijken stoffen.

Deze gebreken in de reprint carrier worden niet opgeheven doordat [X] de publicatie van [auteur C] e.a. opneemt in de reprint carrier, omdat in iedere uiting of een deel van een uiting waarin een vergelijking van geneesmiddelen wordt gemaakt omzichtigheid is geboden ten opzichte van de branchegeenoot én ten opzichte van de arts tot wie de uiting zich richt en die, ook als hij in de gelegenheid is kennis te nemen van de volledige publicatie, op het verkeerde been kan worden gezet door benadrukking van één enkele bevinding van een onderzoek zonder vermelding van de daaraan verbonden beperkingen, zulks ten nadele van een zorgvuldig voorschrijfbeleid.

2.5 De slotsom is dat de Commissie negatief adviseert op beide door [X] aan haar voorgelegde vragen.

De subsidiaire vraag dient de Commissie onbeantwoord te laten; de Commissie heeft tot taak te adviseren over voorgenomen gedragingen van een vergunninghouder, zij kan echter geen aanbevelingen aan een vergunninghouder doen hoe deze een bepaalde uiting naar de maatstaven van de Code Geneesmiddelenreclame het beste, of beter vorm kan geven. Die aanwijzingen dient een vergunninghouder te ontleen aan de Code en aan eerder gegeven uitspraken en adviezen op grond van de Code.

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, 10 september 2015 door mr. J.A.J. Peeters, voorzitter.