

B20.008

beslissing 7 februari 2001

nummer 7/2000

BESLISSING VAN BEROEPSKAMER 1 VAN DE COMMISSIE VAN BEROEP VAN DE STICHTING CODE GENEESMIDDELENRECLAME

In de zaak van:

de besloten vennootschap ASTRA ZENECA B.V.,
gevestigd te Zoetermeer,
appellante,
advocaat mr E.J. Morée te Den Haag,

tegen

de besloten vennootschap FERRING B.V.,
gevestigd te Hoofddorp,
geïntimeerde,
advocaat mr M.E. Wallheimer te Amsterdam,

met betrekking tot een klacht ten aanzien van een uiting van geneesmiddelenreclame voor het middel Entocort ® (verder Entocort).

Partijen zullen verder worden genoemd AstraZeneca en Ferring.

1. HET GEDING IN BEROEP

Bij brief van 26 oktober 2000 is AstraZeneca bij de Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (verder te noemen: de Commissie van Beroep) in beroep gekomen van een op 5 oktober 2000 onder CGR nummer K20008 uitgesproken beslissing van de Codecommissie van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (verder te noemen: de Codecommissie), gegeven tussen Ferring als klaagster en AstraZeneca als verweerster. Bij haar beroepschrift van 26 oktober 2000 heeft AstraZeneca een aantal grieven tegen voormelde beslissing aangevoerd en geconcludeerd dat de Commissie van Beroep de beslissing van de Codecommissie zal vernietigen, doch uitsluitend voor zover de Codecommissie daarbij:

- de klacht met betrekking tot claim “significant effectiever dan Pentasa” gegrond heeft geoordeeld;
- de klacht met betrekking tot de vermelding van de bijwerkingen gegrond heeft geoordeeld, en opnieuw rechtdoende, deze klachten alsnog ongegrond zal verklaren en voor het overige de beslissing zal bekrachtigen.

Bij brief van 12 december 2000 heeft Ferring verweer gevoerd en geconcludeerd dat de

Commissie van Beroep de beslissing van 5 oktober 2000 zal bekrachtigen.

Ter zitting van 17 januari 2001 heeft de behandeling in beroep plaatsgevonden. Namens AstraZeneca was aanwezig mevrouw D. Wols, directeur, bijgestaan door mr E.J. Morée. Ferring was ter zitting vertegenwoordigd door H. Veerman, hoofd medische afdeling, bijgestaan door mr Wallheimer. De raadslieden hebben de standpunten van partijen aan de hand van een pleitnota toegelicht. Nadat de raadslieden nog hadden gere- en gedupliceerd, hebben partijen hun stukken overgelegd en een beslissing gevraagd. De inhoud van al deze stukken geldt als hier ingelast.

2. DE GRIEVEN

2.1 AstraZeneca heeft de volgende grieven tegen de beslissing van de Codecommissie aangevoerd:

I. De Codecommissie heeft ten onrechte de klacht van Ferring omtrent de vergelijkende claim “significant effectiever dan Pentasa” gegrond verklaard.

II. De Codecommissie heeft ten onrechte geoordeeld dat AstraZeneca niet aan de verplichting in artikel 5.4 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame heeft voldaan door in de verkorte bijsluiter tekst in de brochure te vermelden: “Vergeleken met equipotente doseringen prednisolon de helft minder steroïd afhankelijke bijwerkingen. Ook gemeld: huidreacties (rash, jeuk).”

3. DE FEITEN

3.1 De Commissie van Beroep gaat uit van de volgende, in hoger beroep niet weersproken feiten, welk deels zijn opgenomen in de beslissing van de Codecommissie.

AstraZeneca en Ferring zijn ondernemingen die zich bezighouden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen. Ferring brengt onder meer het geneesmiddel Pentasa® (verder: Pentasa) (werkzame stof: mesalazine (5-aminosalicylzuur of 5-ASA) onder meer ter behandeling van de ziekte van Crohn op de markt. AstraZeneca brengt het daarmee concurrerende product Entocort (werkzame stof: Budesonide) op de markt.

AstraZeneca heeft met betrekking tot Entocort capsules een reclamebrochure “De nieuwe basistherapie bij Crohn” uitgebracht welke zij onder beroepsbeoefenaren heeft verspreid. Voor zover thans van belang luidt de tekst van de brochure als volgt:

“De nieuwe basistherapie bij Crohn (..) budesonide Entocort capsules”

“Op zoek naar de nieuwe basistherapie bij Crohn”

“Entocort® capsules is significant effectiever dan Pentasa® voor remissie-inductie van matig actieve ileocoecale Crohn” (..) “Dit is alleen in de direct vergelijkende studie van Thomsen O. et al. N Engl J Med 1998;339:370-374, aangetoond”

“Entocort® capsules 9mg/1dd is even effectief als prednisolon voor remissie-inductie van matig actieve ileocoecale Morbus Crohn”

“Een onderhoudsbehandeling met Entocort® capsules 6mg verlengt de remissieduur significant”

“(..) Bewezen effectieve remissie-inductie van matig actieve ileocoecale Crohn. Duidelijke

verlenging van de remissieduur. Heel goed verdragen door de meeste patiënten. Een éénmaal daagse dosering.”

Tenslotte zijn in de brochure een aantal referenties en een verkorte bijsluitertekst opgenomen. Deze tekst bevat onder meer de volgende zin: “**Bijwerkingen** Vergeleken met equipotente doseringen prednisolon, de helft minder steroid afhankelijke bijwerkingen. Ook gemeld: huidreacties (rash, jeuk).”

4. DE BEHANDELING VAN DE GRIEVEN

4.1.1 Ter onderbouwing van grief I heeft AstraZeneca onder meer het volgende aangevoerd. De Codecommissie heeft bij haar oordeel dat de door AstraZeneca overgelegde onderzoeken niet aan het “tweestudies criterium” van de RGA voldoen en dat de claim “significant effectiever dan Pentasa” niet wetenschappelijk aantoonbaar juist is, slechts overwogen dat de RGA een vast criterium heeft ontwikkeld voor vergelijkingen en dat uitzondering hierop mogelijk is in geval van zeer bijzondere omstandigheden. Zij heeft niet nader gemotiveerd waarom de overgelegde onderzoeken niet aan genoemd criterium voldoen en waarom er van vorenbedoelde zeer bijzondere omstandigheden in dit geval geen sprake is. Van “bijzondere omstandigheden” als hiervoor bedoeld is volgens AstraZeneca wel degelijk sprake gezien: i) het wetenschappelijk niveau en de statistische betrouwbaarheid van de (uitkomsten van de) studie van Thomsen et al., ii) de omstandigheid dat er geen tegensprekende, maar wel indirect bevestigende resultaten zijn en iii) de omstandigheid dat het uitvoeren van een tweede direct vergelijkende studie problematisch is.

4.1.2 Ferring stelt zich op het standpunt dat opzet en omvang van de studie waarop AstraZeneca haar vergelijking baseert onvoldoende grond vormt om een uitzondering op het tweestudies criterium aan te kunnen nemen. Het aantal onderzochte personen is niet zodanig groot dat er geen twijfel kan bestaan omtrent de betrouwbaarheid van het resultaat van de studie. Voorts kan de door Schölmerich et al. uitgevoerde studie niet als ondersteunende studie dienen omdat daarin andere geneesmiddelen (5-ASA en methylprednisolon) met elkaar worden vergeleken dan in de studie van Thomsen et al. (5-ASA met gereguleerde afgifte en Budesonide). Voorts gaat de indirecte ondersteuning mank omdat er tussen de studies een verschil in de gebruikte doseringen bestaat. Bovendien hebben de studies verschillende eindpunten. In de studie van Schölmerich et al. wordt de mate van effectiviteit afgemeten aan de uitval van patiënten. In de studie van Thomsen et al. wordt gekeken naar patiënten in remissie.

4.1.3 Zoals in rechtsoverweging 3.1 is overwogen, staat vast dat AstraZeneca met betrekking tot Entocort capsules in haar reclamebrochure “De nieuwe basistherapie bij Crohn” een directe vergelijking heeft gemaakt met het door Ferring in Nederland op de markt gebrachte expliciet bij naam genoemde geneesmiddel Pentasa. Een dergelijke vergelijkende reclame - in dit geval wordt door AstraZeneca zelfs superioriteit van Entocort ten opzichte van Pentasa geclaimd - valt onder het werkingsbereik van artikel 5.8 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, welk artikel luidt als volgt:

“indien een vergelijking met een andere stof of met een ander geneesmiddel is gemaakt, is er dan op gelet dat - onverminderd de bepalingen van de Code Publieksreclame -
- de vergelijking slechts mag dienen voor een juiste uitleg van de (klinische) werking;

- is vermeden de merknaam te gebruiken van die andere stoffen of preparaten;
- de vergelijking geen onnodige afbreuk doet aan de waarde van die andere stoffen of geneesmiddelen;”

Onder omstandigheden kunnen vergelijkingen tussen twee of meer stoffen of geneesmiddelen toelaatbaar worden geoordeeld. Bij de beantwoording van de vraag of zich een dergelijke situatie voordoet, dient er, zoals de Codecommissie terecht heeft overwogen, een toetsing plaats te vinden aan het door de RGA ontwikkelde criterium dat: “de juistheid van een claim aangaande de werking van een product in het kader van een vergelijking met een ander product dient 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.” De toevoeging van de Codecommissie dat dit criterium een uitzondering toelaat in geval van zeer bijzondere omstandigheden, komt de Commissie van Beroep juist voor.

4.1.4 Ter zitting in beroep heeft AstraZeneca ter nadere toelichting op haar in eerste aanleg ingenomen standpunt dat de studie van Thomsen et al. (indirect) wordt bevestigd door andere publicaties (in dat verband heeft zij met name gewezen op de studie van Schölmerich et al.) aangevoerd dat zij niet méér heeft willen stellen dan dat de resultaten van de studie van Thomsen et al. geen “toevalstreffer” zijn, doch overeenkomen met het voor dergelijke geneesmiddelen bekende patroon. Nog daargelaten dat deze nadere toelichting er blijk van geeft dat AstraZeneca de studie van Schölmerich et al. tegen de achtergrond van voornoemd criterium zelf niet al te zwaar wil laten meewegen, is de Commissie van Beroep reeds om dezelfde redenen als die door Ferring zijn aangevoerd (vergelijking tussen verschillende geneesmiddelen, verschillen in gebruikte doseringen en hantering van verschillende eindpunten) van oordeel dat deze studie niet als vergelijkend onderzoek of als onderzoek ter ondersteuning van het onderzoek van Thomsen et al. kan dienen.

4.1.5 Omtrent de vraag of het wetenschappelijk niveau en de statistische betrouwbaarheid van de (uitkomsten van de) studie van Thomsen et al., zoals AstraZeneca dat formuleert, zodanig hoog zijn dat met deze enkele studie kan worden volstaan, overweegt de Commissie van Beroep als volgt: AstraZeneca heeft als bijlage 1 bij haar klacht in eerste aanleg onder meer een afschrift van het medisch tijdschrift “The New England Journal of Medicine”, volume 339, number 6, in het geding gebracht. Op de bladzijden 401 en 402 daarvan is het artikel “Treatment of Crohn’s disease at the turn of the Century” van Stephen J. Bickston, M.D. en Fabio Cominelli, M.D., Ph.D., verbonden aan de University of Virginia Health Sciences Center gepubliceerd. Dit artikel bevat onder meer de volgende passage:

“In this issue of the Journal, Thomsen and colleagues report that a slow-release formulation of budesonide was superior tot a similar formulation of mesalamine in the treatment of patients with Crohn’s disease of the ileum or the ascending colon that was mild to moderately active. Determing which patients with Crohn’s disease will benefit most from budesonide therapy should be the next step.

Though important, this study of budesonide and mesalamine is a comparison of the latest

iteration of conventional treatments. Budesonide, though new to the United States and not yet approved by the Food and Drug Administration (FDA), is still a descendant of traditional glucocorticoids that have been used for Crohn's disease for decades. Similarly, mesalamine is a modern variant of sulfasalazine. Although a one-year study suggested that budesonide therapy may prolong remission, it would be prudent to wait for confirmatory data, because other glucocorticoids have not been proved effective as maintenance therapy in other studies.”

Reeds in het licht van de inhoud van deze - door AstraZeneca zelf overgelegde - publicatie kan aan de studie van Thomsen et al. niet een zodanig groot wetenschappelijk, betrouwbaar en overtuigend gewicht worden toegekend dat uitsluitend daarop, in weerwil van meergenoemd algemeen uitgangspunt, de juistheid van de claim in het kader van de (reclame)vergelijking met het onderhavige door Ferring op de markt gebrachte geneesmiddel kan worden aangenomen. Nadere ondersteuning van het onderzoek was dan ook noodzakelijk. De door AstraZeneca in het geding gebrachte verklaring van prof. dr. J.G.P. Tijssen, epidemioloog/biostatisticus in het AMC d.d. 8 januari 2001, waarvan de inhoud onder meer luidt: “de resultaten van het onderzoek van Thomsen, gepubliceerd in het meest gezaghebbende medische tijdschrift ter wereld, tonen op overtuigende wijze aan dat behandeling met Entocort bij aanzienlijk meer patiënten tot remissie leidt dan een behandeling met Pentasa.

Men dient zich uiteraard af te vragen of de resultaten van dit ene onderzoek een uitzondering op de regel van twee rechtvaardigen? Met de regel van twee wordt hier bedoeld de in Nederland gehanteerde regel dat reclame-uitingen slechts toegestaan zijn indien de claim ondersteund wordt door tenminste twee onafhankelijk uitgevoerde onderzoeken. Het onderzoek van Thomsen, met het consistent waargenomen, grote verschil in remissiepercentage met daarbij de hoge graad van statistische zekerheid ($p < 0.001$), vormen naar mijn mening voldoende aanleiding een uitzondering te maken op de “regel van twee”, maakt het vorenstaande naar het oordeel van de Commissie van Beroep niet anders. Dat, aldus AstraZeneca, een nadere ondersteuning van de studie van Thomsen et al. door middel van een ander deugdelijk wetenschappelijk onderzoek, zonder de actieve medewerking van Ferring (nagenoeg) onmogelijk is te realiseren, is mede gelet op hetgeen Ferring omtrent andere onderzoeksmethodieken dan de “dubbel-blind” en “double dummy technique” heeft gesteld, onvoldoende aannemelijk geworden.

De slotsom is dan ook dat Grief I faalt.

4.2.1 Ter onderbouwing van grief II heeft AstraZeneca aangevoerd dat er bij de beroepsbeoefenaren door de wijze van vermelding in de brochure van de zin “Vergeleken met equipotente doseringen prednisolon de helft minder steroid afhankelijke bijwerkingen. Ook gemeld: huidreacties (rash, jeuk)” geen onduidelijkheid kan ontstaan omtrent de bijwerkingen van Entocort. Er wordt immers wel degelijk vermeld dat Entocort de “steroid afhankelijke bijwerkingen” heeft, alleen in mindere mate. Corticosteroiden worden reeds sinds tientallen jaren voorgeschreven en de daaraan verbonden bijwerkingen zijn zeker bij de beroepsbeoefenaren, in casu maag/darmspecialisten, algemeen bekend. AstraZeneca heeft ter staving van dit standpunt een schriftelijke verklaring van prof. dr. C.B.H.W. Lamers, specialist maag-, darm- en leverziekten in het LUMC d.d. 7 januari 2001 overgelegd met de volgende inhoud: “Ik ben van mening dat zeker specialisten die patiënten met de ziekte van Crohn medicamenteus behandelen, te weten maag-, darm- en leverartsen en gastroenterologisch geïnteresseerde internisten, in detail kennis hebben van het scala van mogelijke steroid-

gerelateerde bijwerkingen. Een uitvoerige gedetailleerde opsomming van diverse bijwerkingen van corticosteroiden is mijns inziens niet zinvol en lijkt mij niet bevorderlijk voor de leesbaarheid van de tekst.”

4.2.2 Ferring wijst erop dat tot beroepsbeoefenaren gerichte schriftelijke reclame op grond van artikel 8.1 van de Gedragscode de “belangrijkste bijwerkingen (aan de hand van frequentie en ernst)” dient te vermelden. Dit betekent volgens haar dat ook ernstige maar niet zo vaak voorkomende bijwerkingen moeten worden vermeld. AstraZeneca heeft ten onrechte de als “moonface” aan te duiden bijwerking niet vermeld alsmede de klinisch belangrijker bijwerkingen dyspepsie spierkrampen, tremor, palpitations, nervositeit, visusstoornissen en menstratiestoornissen.

4.2.3 De Commissie van Beroep stelt voorop dat bijwerkingen als “moonface”, dyspepsie, spierkrampen, tremor, palpitations, nervositeit, visusstoornissen en menstratiestoornissen, bijwerkingen zijn waar de artikelen 5.4 en 8.1 van de Gedragscode op zien. De vraag of AstraZeneca met de zinsnede “(..) de helft minder steroïd afhankelijke bijwerkingen. Ook gemeld: huidreacties (rash, jeuk).” op juiste wijze uitvoering aan voormelde bepalingen heeft gegeven, beantwoordt de Commissie van Beroep ontkennend. Tekst en bedoeling van deze bepalingen strekken ertoe dat (ook) tot beroepsbeoefenaren gerichte reclame-uitingen op directe wijze duidelijkheid omtrent de belangrijkste bijwerkingen verschaffen. Het kan niet zo zijn dat kan worden volstaan met onvolledige, niet concrete en niet specifieke informatie op dit punt, waaraan - kennelijk uitgaande van een veronderstelling dat alle betrokken beroepsbeoefenaren steeds volledige en gedetailleerde kennis bezitten - door deze beroepsbeoefenaren zelf maar invulling moet worden gegeven. In dit licht bezien is de verklaring van prof. dr. C.B.H.W. Lamers niet relevant. De Codecommissie heeft ten aanzien van de onderhavige vraag een juist oordeel gegeven.

4.3.1 Het bovenstaande leidt tot de conclusie dat ook grief II faalt en dat de beslissing van de Codecommissie, voor zover aan het oordeel van de Commissie van Beroep onderworpen, dient te worden bekrachtigd.

4.4 AstraZeneca is de in beroep in het ongelijk gestelde partij en dient derhalve in de gedingkosten te worden veroordeeld.

5. DE BESLISSING

De Commissie van Beroep:

bekrachtigt de beslissing van de Codecommissie van 5 oktober 2000;

veroordeelt AstraZeneca in de kosten van het geding in beroep ad f. 1.000,00.

Deze beslissing is gegeven op 7 februari 2001 door mr R.C. Gisolf, voorzitter, mr J.C. Fasseur – van Santen en mr. E.J. van Sandick, leden, in tegenwoordigheid van S. van Rutten, griffier.