

## Samenvatting

Direct vergelijkende reclame voor Aprovel strijdig geoordeeld met Gedragscode. Bevel tot onmiddellijke staking van het gebruik van betreffende claims. Niet voldaan aan criteria van het twee-studiescriterium. Door verweerster ter staving van haar claims aangedragen onderzoeken kunnen niet als 2 elkaar ondersteunende wetenschappelijke studies gelden aangezien sprake is van onderzoeken met afzonderlijk geregistreerde medicijnen met een ten opzichte van elkaar verschillende werking. Geclaimde grotere effectiviteit is gebaseerd op onjuiste veronderstelling dat de farmacodynamische en farmacokinetische eigenschappen van onderscheiden geneesmiddelen niet worden beïnvloed indien toegepast in combinatie met elkaar en dus een constante factor vormen. Voor die stelling is echter nader deugdelijk wetenschappelijk onderzoek vereist. Codecommissie hecht geen waarde aan overgelegde verklaringen van deskundigen nu deze niet zijn gebaseerd op door die deskundigen zelf uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek.

27 maart 2006

De Codecommissie CGR (Kamer I) heeft het navolgende overwogen en beslist naar aanleiding van de klacht in kort geding (CGR nummer: K06.002) op de voet van artikel 30 van het Reglement van de Codecommissie en Commissie van Beroep van de Stichting CGR van:

**NOVARTIS PHARMA B.V.,**

gevestigd te Arnhem,  
verder te noemen: Novartis,

gericht tegen:

**1. SANOFI WINTHROP BRISTOL – MYERS SQUIBB VOF,** gevestigd te Gouda,

**2. SANOFI-SYNTHELABO B.V.,** (vanaf 1 maart Aventis Pharma BV, handelende onder de naam Sanofi-Aventis), gevestigd te Maassluis,

**3. BRISTOL MYERS SQUIBB B.V.,** gevestigd te Woerden,  
verder gezamenlijk te noemen: Sanofi-BMS,

inzake reclameuitingen voor Aprovel®.

## 1. Het verloop van de procedure

1.1. De Codecommissie heeft kennisgenomen van:

- het klaagschrift met bijlagen van klager, gedateerd 3 februari 2006;
- het verweerschrift van mr. L. Oosting, advocaat te Amsterdam, namens Sanofi-BMS,

gedateerd 1 maart 2006, met bijlagen;

- de door mr. A.W.G. Artz, advocaat te Rotterdam, nagezonden productie nr. 10;
- de pleitnota van mr. A.W.G. Artz;
- de pleitnota van mr. L. Oosting.

1.2. De Codecommissie heeft de klacht behandeld ter zitting van 7 maart 2006 te Gouda. Ter zitting hebben partijen hun standpunten toegelicht en vragen van de Codecommissie beantwoord.

## **2. De vaststaande feiten**

2.1. Voor de beslissing in deze zaak kan van de volgende – tussen partijen niet bestreden - feiten worden uitgegaan. Novartis en Sanofi-BMS zijn ondernemingen die zich bezighouden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen. Novartis brengt de geneesmiddelen Diovan® (valsartan) en Co-Diovan (valsartan/ hydrochloorthiazide) – hierna aan te duiden als: Diovan - op de markt. Sanofi-BMS brengt de geneesmiddelen Aprovel® (irbesartan) en Co-Aprovel® (irbesartan/ hydrochloorthiazide) – hierna aan te duiden als: Aprovel - op de markt. Deze producten zijn uitsluitend op recept van een arts verkrijgbaar.

2.2. Diovan en Aprovel zijn bloeddrukverlagende geneesmiddelen en behoren tot de groep van AII Antagonisten. Diovan en Aprovel zijn (onder meer) geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie. Co-Diovan en Co-Aprovel zijn combinatie-preparaten, te weten combinaties van de werkzame bestanddelen valsartan respectievelijk irbesartan met hydrochloorthiazide (nader: HCTZ).

## **3. De klacht van Novartis**

3.1. Novartis stelt dat Sanofi-BMS door middel van de brochure “*Macht over hypertensie*” en de aan voorschrijvers verzonden mailing “*Vergelijking effectiviteit irbesartan 150 mg en valsartan 80mg*” direct vergelijkende claims openbaar maakt die onjuist zijn, althans die misleidend zijn omdat Sanofi-BMS de juistheid van die claims niet (eenduidig) kan aantonen. Novartis stelt dat Sanofi-BMS derhalve op ernstige wijze in strijd handelt met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (nader: de Gedragscode) en ook onrechtmatig jegens haar. Novartis lijdt als gevolg van het ongeoorloofde handelen van Sanofi-BMS namelijk aanzienlijke schade, aldus Novartis.

3.2. De klacht van Novartis is meer specifiek gericht tegen de navolgende claims:

In de brochure:

*“Irbesartan 150 mg effectiever dan valsartan 80 mg”*

*“Meer kracht voor uw streefwaarden. Significant meer patiënten in de met irbesartan 150 mg behandelde groep bereikt een therapeutische respons [DBP <90 mmHg]”, met daarbij gevoegd een grafiek met aan de zogeheten Cosima en Mancia studies ontleende cijfers*

en

*“Irbesartan 150 mg significant effectiever in bloeddrukverlaging dan valsartan 80 mg”.*

In de mailing over de Cosima studie:

*“In deze studie bleek irbesartan 150 mg significant effectiever de bloeddruk te verlagen dan valsartan 80 mg”.*

*“Ook volgens deze methode gemeten was de combinatie met irbesartan 150 mg significant effectiever dan de combinatie met valsartan 80 mg, 2 4/2 mmHg ( $p < 0,01$ )”.*

*“De resultaten van deze studie (de Cosima studie, Codecommissie) bevestigen een reeds eerder gepubliceerde studie van Mancina gedurende 8 weken waar met de beide middelen in dezelfde doseringen, t.w. 150 mg versus 80 mg, eveneens een significant verschil in bloeddruk werd gevonden in het voordeel van irbesartan 150 mg (bij ambulante gemeten bloeddruk, thuisbloeddrukmeting als ook bij bloeddruk gemeten in de praktijk)”.*

3.3. Novartis stelt dat Sanofi-BMS de juistheid van voormelde claims onvoldoende wetenschappelijk kan onderbouwen en dat de presentatie daarvan aan beroepsbeoefenaren derhalve misleidend is en in strijd met de Gedragscode Genees-middelenreclame, meer bepaald met de artikelen 4.2., 4.4., 5.2., 5.3., 5.5., 5.7. en 5.8. Met name voldoet Sanofi-BMS in het kader van deze direct vergelijkende claims niet aan het twee-studiescriterium. Sanofi-BMS doet het voorkomen alsof haar claims worden ondersteund door de resultaten van de Cosima-studie en de studie van Mancina et al. maar zulks is onjuist. De resultaten uit de Cosima studie en uit de studie van Mancina leveren elk afzonderlijk beschouwd onvoldoende medisch wetenschappelijk bewijs op voor het onderbouwen van die claims. De opzet en omvang van deze studies zijn niet van dien aard dat in dit geval een afwijking van het twee-studiescriterium gerechtvaardigd is. De resultaten van de ene studie worden bovendien niet door de resultaten van de andere studie bevestigd omdat - nog afgezien van de verschillen in de patiëntenpopulatie en opzet van deze studies - de in deze studies onderzochte geneesmiddelen niet dezelfde zijn. In de Cosima-studie zijn de geneesmiddelen Co-Aprovel en Co-Diovan onderzocht en in de Mancina studie de geneesmiddelen Aprovel en Diovan. De (veronder)stelling in de uitingen van Sanofi-BMS dat in de betreffende studies dezelfde doseringen zijn onderzocht is uiterst misleidend omdat het verschillende geneesmiddelen betreft. De veronderstelling van Sanofi-BMS dat de therapeutische werkzaamheid van Aprovel equivalent is aan de therapeutische werkzaamheid van Co-Aprovel, dat zulks ook heeft te gelden voor Diovan versus Co-Diovan én dat (dus) een vergelijking tussen Aprovel en Diovan voor wat betreft de therapeutische effectiviteit gelijkgesteld kan worden met een vergelijking tussen Co-Aprovel en Co-Diovan, is onjuist en ongefundeerd, aldus Novartis.

Novartis voegt daar nog aan toe dat de Cosima studie een studie betreft met 464 patiënten, die niet dubbelblind gerandomiseerd is uitgevoerd. De Mancina studie is van een vergelijkbare omvang (426 patiënten). De resultaten van die studie zijn genuanceerder dan Sanofi-BMS door middel van haar claims doet voorkomen: de

bewerkstelligde bloeddrukverlaging in de nachtelijke uren en (patiënt gemeten) avonduren verschilden niet significant tussen de beide groepen (valsartan/irbesartan). Bovendien worden de verschillen tussen deze groepen die in de studie van Mancia zijn gemeten, tegengesproken door een studie van Malacco et al, waarin door middel van een open label, crossover studie de geneesmiddelen valsartan 80 mg en irbesartan 150 mg werden vergeleken. Uit die studie volgt dat beide middelen een vergelijkbare bloeddrukverlaging bewerkstelligden, aldus Novartis.

#### 4. Het verzoek van Novartis

4.1. Novartis verzoekt de Codecommissie op grond van het vorenstaande de navolgende maatregelen op te leggen:

- Sanofi-BMS te berispen voor het verspreiden van de in overweging 3.2. genoemde reclameuitingen;
- Sanofi-BMS te bevelen direct vergelijkende claims inzake Diovan (valsartan) en CoDiovan (valsartan/hydrochloorthiazide) en meer in het bijzonder de in overweging 3.2. beschreven claims en daaraan soortgelijke claims met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden, alsmede het bevel de Gedragscode Geneesmiddelenreclame strikt na te leven en haar artsbezoekers binnen 2 werkdagen na datum van de uitspraak schriftelijk hiervan op de hoogte te brengen en daarvan afschrift toe te zenden aan mr. A.W.G. Artz, advocaat van Novartis;
- Sanofi-BMS te bevelen de reeds verspreide reclameuitingen met de claims zoals beschreven in overweging 3.2. en daaraan soortgelijke claims schriftelijk terug te roepen, onder overlegging van bewijs daarvan aan mr. A.W.G. Artz, advocaat van Novartis;
- Sanofi-BMS te bevelen aan al degene die bekend zijn gemaakt met de in overweging 3.2. genoemde reclamematerialen of andere materialen waarin de bedoelde reclameclaims of daaraan soortgelijke claims voorkomen, binnen 2 weken na datum van de uitspraak een brief te verzenden, op haar normale briefpapier in normale opmaak/lettergrootte en zonder toevoeging in woord of beeld of enigerlei begeleidend commentaar, met de navolgende tekst (inclusief het overnemen van de vetgedrukte passages):

**“Rectificatie inzake Aprovel (irbesartan)**

*Op [ ] heeft de Codecommissie van de CGR geoordeeld dat wij inzake Aprovel (irbesartan) direct vergelijkende reclameclaims hebben verspreid waarin Aprovel is gepresenteerd als een effectievere bloeddrukverlager dan valsartan.*

**Wij kunnen de juistheid van deze claims niet medisch wetenschappelijk onderbouwen. Deze claims zijn derhalve misleidend en in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame.**

*Wij verzoeken u de door ons gemaakte onjuiste en misleidende reclame te negeren en de genoemde informatie, indien nog in uw bezit, te vernietigen.*

*Hoogachtend,*

*Sanofi Winthrop Bristol-Myers Squibb v.o.f.”,*

althans (subsidiar) een door de Codecommissie vastgestelde tekst;

- Sanofi-BMS te veroordelen in de vergoeding van de griffiekosten en de procedurekosten;

- de in deze te geven uitspraak volledig uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

## **5. Het verweer van Sanofi-BMS**

5.1. Sanofi-BMS betwist de visie van Novartis. Zij stelt dat zij in het kader van haar informatieverstrekking over de Mancía- en Cosimastudie zorgvuldig heeft gehandeld en dat van overtreding van de regels van de Gedragscode geen sprake is.

5.2. Ter toelichting stelt Sanofi-BMS – verkort weergegeven - dat de Mancía- en de Cosimastudie wel degelijk moeten worden aangemerkt als rechtstreeks vergelijkende studies waarin de effectiviteit van irbesartan 150 mg wordt vergeleken met de effectiviteit van valsartan 80 mg. Daarmee zijn haar direct vergelijkende claims wel degelijk voldoende wetenschappelijk onderbouwd en voldoen die ook aan de eisen die daaraan in de regelgeving ter zake reclame voor geneesmiddelen worden gesteld. Sanofi-BMS benadrukt in dat verband dat, anders dan Novartis betoogt, de resultaten van de Malacco-studie de resultaten van de Mancía- en de Cosima-studie niet tegenspreken. Die studie, waaraan ook methodologische bezwaren zijn verbonden, is bovendien qua omvang van een onvoldoende gewicht om enige serieuze uitspraak te kunnen doen. Bovendien staat de Malacco-studie qua publiciteitswaarde in een schril contrast met de Mancía- en de Cosima-studie, aldus Sanofi-BMS.

5.3. Het standpunt van Novartis dat de resultaten van de Mancía-studie niet door de resultaten van de Cosima-studie worden bevestigd omdat laatstgenoemde studie zou zijn verricht naar een ander geneesmiddel, te weten naar Co-Aprovel en Co-Diovan in plaats van naar Aprovel (150 mg irbesartan) en Diovan (80 mg valsartan) is naar het oordeel van Sanofi-BMS onjuist. Sanofi-BMS stelt dat de Cosima-studie is opgezet om vast te stellen of irbesartan 150 mg en valsartan 80 mg in combinatie met HCTZ 12,5 mg eenzelfde verschil in effectiviteit laat zien als het verschil in effectiviteit tussen irbesartan en valsartan, zoals die is vastgesteld in de Mancía-studie. In het kader van de Cosima-studie zijn patiënten die gedurende 5 weken alleen met 12,5 mg HCTZ werden behandeld en desondanks nog steeds hypertensief waren, gerandomiseerd naar irbesartan 150 mg of naar valsartan 80 mg. Die randomisering is zodanig dat de additionele bloeddrukverlaging na 8 weken (additionele) behandeling met irbesartan 150 mg c.q. valsartan 80 mg volledig is toe te schrijven aan irbesartan c.q. valsartan en niet aan de behandeling met HCTZ. Sanofi-BMS wijst er tot slot op dat de deskundigen prof.dr. Smits en dr. Lieverse die conclusie volledig onderschrijven.

## **6. Het voorlopig oordeel van de Codecommissie**

6.1. Gezien de dreigende schade die Novartis als gevolg van de gewraakte reclame-uitingen zou kunnen leiden en het eventuele belang van Novartis bij het beëindigen van schadeveroorzakende handelingen acht de Codecommissie voldoende spoedeisend belang aanwezig om behandeling van de klacht van Novartis in kort geding te rechtvaardigen.

6.2. De Codecommissie stelt vast dat partijen het erover eens zijn dat de mailing van Sanofi-BMS niet zuiver voorlichtend c.q. informatief van aard is en derhalve als reclame in de zin van zowel het Reclamebesluit Geneesmiddelen als in de zin van de

Gedragcode moet worden aangemerkt. Daaruit volgt dat deze reclame-uitingen moeten voldoen aan de eisen van de Gedragcode.

6.3. De Codecommissie stelt voorts – met partijen - vast dat de gewraakte claims als direct vergelijkende reclame moeten worden beschouwd, waarbij irbesartan 150 mg wordt afgezet tegen valsartan 80 mg en waarbij irbesartan 150 mg als significant effectiever dan valsartan 80 mg wordt gepresenteerd.

6.4. Onder omstandigheden kunnen vergelijkingen tussen twee of meer stoffen of geneesmiddelen toelaatbaar worden geoordeeld. Met het oog op het bepaalde in artikel 5.8 van de Gedragcode dient de vergelijking in elk geval wetenschappelijk aantoonbaar juist en overeenkomstig de jongste stand van de wetenschap te zijn. Bij de beantwoording van de vraag of zich een dergelijke situatie voordoet, dient er een toetsing plaats te vinden aan het zogeheten twee-studiescriterium. Dat criterium luidt als volgt: "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 een andere in overeenstemming met bovenstaande criteria, uitgevoerde onderzoeken te worden weersproken".

6.5. De discussie tussen partijen spitst zich in hoofdzaak toe op de vraag of de juistheid van de claims van Sanofi-BMS eenduidig blijkt uit 2 rechtstreeks vergelijkende onderzoeken als bedoeld in het twee-studiescriterium en of de Malacco-studie de resultaten van de Manciacstudie weersprekt.

6.6. De Codecommissie kan het standpunt van Sanofi-BMS dat de juistheid van haar claims wordt aangetoond door de resultaten van de Manciacstudie en de Cosima-studie niet delen. Vaststaat dat de beide onderzoeken niet met dezelfde geneesmiddelen zijn uitgevoerd. Bij de Manciacstudie werden Aprovel (irbesartan) en Diovan (valsartan) gebruikt en bij de Cosima-studie Co-Aprovel en Co-Diovan. Nu het hier afzonderlijk geregistreerde geneesmiddelen betreft, kan niet in discussie zijn dat het in casu om van elkaar verschillende geneesmiddelen gaat met een ten opzichte van elkaar verschillende werking. Reeds om die reden zou gezegd kunnen worden dat de resultaten van de Cosima-studie, waarin de werking van de combinatiepreparaten Co-Aprovel en Co-Diovan werd onderzocht, niet kunnen worden gebruikt om de juistheid van een claim ten aanzien van Aprovel of Diovan aan te tonen.

6.7. Het standpunt van Sanofi-BMS dat de resultaten van de Manciacstudie wel kunnen worden gebruikt om de juistheid van haar claims aan te tonen is gebaseerd op de stelling dat het in de Cosima-studie vastgestelde verschil in effectiviteit van irbesartan in combinatie met HCTZ ten opzichte van valsartan in combinatie met HCTZ volledig en uitsluitend aan het bloeddrukverlagende vermogen van irbesartan toe te dichten is. Deze redenering veronderstelt dat de farmacodynamische en farmacokinetische

eigenschappen van HCTZ, irbesartan en valsartan niet worden beïnvloed indien toegepast in combinatie met elkaar en dus een constante factor vormen. Deze veronderstelling is reeds onjuist vanwege het feit dat de systemische beschikbaarheid van HCTZ in combinatie met valsartan volgens de IB1-tekst van Co-Diovan wordt gereduceerd met 30%, anders dan bij de combinatie HCTZ en irbesartan. Bovendien wordt deze veronderstelling door de conclusies van de auteurs van de Cosima-studie onderschreven. Weliswaar wordt door de auteurs geconcludeerd -vrij vertaald- dat hun bevindingen consistent zijn met – en worden versterkt door de resultaten van de Mancina-studie, maar daaruit kan hooguit de conclusie worden getrokken dat de resultaten van beide onderzoeken elkaar niet tegenspreken en niet dat de resultaten zijn te vereenzelvigen of de conclusie rechtvaardigen dat irbesartan effectiever is dan valsartan of dat het verschil in effectiviteit van irbesartan en valsartan bij toepassing van de combinatiepreparaten volledig is toe te schrijven aan de werking van irbesartan.

6.8. Deze laatste conclusie kan naar het oordeel van de Codecommissie zonder nader deugdelijk wetenschappelijk onderzoek niet worden getrokken. Om die reden hecht de Codecommissie geen waarde aan de door Sanofi-BMS overgelegde verklaringen van deskundigen nu deze niet zijn gebaseerd op door die deskundigen zelf uitgevoerd wetenschappelijk onderzoek. Bij het voorgaande is nog daargelaten of de Cosima-studie qua methodologische opzet wel kwalificeert als onderzoek dat voldoet aan de criteria van het twee-studiescriterium.

6.9. Gelet op al het bovenstaande, komt de Codecommissie tot de slotsom dat Sanofi-BMS haar claims niet kan staven met 2 rechtstreeks vergelijkende onderzoeken als bedoeld in het twee-studiecriterium. Nu de Mancina-studie noch de Cosima-studie van een zeer bijzondere omvang is en/of aan geen van die studies een zodanig bijzonder wetenschappelijk gewicht kan worden toegekend dat de claims van Sanofi-BMS geen (nadere) onderbouwing met een tweede studie behoeven (Sanofi-BMS heeft zulks overigens ook niet gesteld), is de ontoelaatbaarheid van de vergelijkende reclame-uitingen van Sanofi-BMS wegens strijd met artikel 5.8 van de Gedragscode gegeven.

6.10. Gelet op het vorenstaande behoeft de vraag of, en zo ja, in hoeverre de resultaten uit het Malacco-onderzoek afbreuk doen aan de conclusies uit de door Sanofi-BMS aan haar claims ten grondslag gelegde studies geen bespreking meer.

6.11. De Codecommissie is op grond van het vorenstaande van oordeel dat Sanofi-BMS het gebruik van voornoemde claims in reclame-uitingen dient te staken en gestaakt dient te houden. De Codecommissie acht de inbreuk op de Gedragscode echter niet zodanig ernstig dat een berisping, het bevelen een rectificatiebrief te versturen en het bevelen de gewraakte reclamematerialen schriftelijk terug te roepen, opportuun is. De daarop gerichte vorderingen van Novartis zullen dan ook worden afgewezen. Mede gelet op het belang van Novartis bij een spoedige voorziening om de gewraakte – in strijd met de Gedragscode geoordeelde – handelingen te doen beëindigen, zal deze uitspraak uitvoerbaar bij voorraad worden verklaard.

## **7. De kosten van de procedure**

7.1. Gelet op de uitslag van de procedure zal Sanofi-BMS als de in het ongelijk te stellen partij de kosten van de procedure dienen te dragen. Bovendien zal Sanofi-BMS op de voet van artikel 28 lid 1 van het Reglement worden veroordeeld tot betaling van procedurekosten.

## **8. De beslissing van de Codecommissie**

De Codecommissie (Kamer I):

- verklaart de klacht van Novartis gegrond in zoverre dat hierboven is overwogen;
- beveelt Sanofi-BMS met onmiddellijke ingang de claims, genoemd in overweging 3.2. alsmede daarmee vergelijkbare claims, te (doen) staken en gestaakt te (doen) houden;
- veroordeelt Sanofi-BMS tot betaling van het griffiegeld, zijnde €1.200,--, én van de procedurekosten als bedoeld in artikel 28 lid 1 van het Reglement, welke kosten zijn vastgesteld op een bedrag van €6.500,--;
- verklaart deze uitspraak uitvoerbaar bij voorraad.

Aldus gewezen te Gouda op 27 maart 2006 door mr. M.V. van der Storm, voorzitter, en T.G.M. van Hoogdalem-Hazelzet en E.G.W.H. Loof, leden, in aanwezigheid van J.A.J. van den Boom, griffier en ondertekend door de voorzitter en de griffier.