

## Samenvatting

1. GlaxoSmithKline (GSK) heeft beroep ingesteld tegen de beslissing van de Codecommissie van 2 december 2008 gegeven tussen Boehringer Ingelheim (Boehringer) als klagster en GSK als verweerder. In het geding staat de claim van GSK “*Seretide® 500 Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD*” centraal. De Codecommissie heeft geoordeeld dat a. GSK met de claim buiten de geregistreerde indicatie is getreden en b. de claim onvoldoende wetenschappelijk is onderbouwd.

### 2. Belang bij het beroep

De Commissie van Beroep heeft de stelling van Boehringer dat GSK geen belang heeft bij het beroep verworpen. Boehringer heeft in eerste aanleg tevens als zelfstandige stelling ter beoordeling voorgelegd dat GSK met de claim buiten de geregistreerde indicatie is getreden. De Codecommissie heeft die stelling bevestigd. Omdat tegen dat oordeel geen grief is gericht kan de beslissing van de Codecommissie, voor zover op dat oordeel gebaseerd, door het beroep niet worden aangetast. De Commissie van Beroep begrijpt het beroep van GSK aldus dat het slechts strekt tot het verkrijgen van een oordeel omtrent de toelaatbaarheid van de claim, los van de vraag of zij met die claim buiten de indicatie is getreden. Het beroep kan aldus strekken tot vernietiging van de beslissing voor zover het daarbij gegeven bevel tot rectificatie ziet op de vastgestelde onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing van de claim. De Commissie van Beroep acht hierin een voldoende belang van GSK gelegen voor het instellen van beroep.

### 3. De norm waaraan is getoetst

Indien een registratiehouder reclame wenst te maken met betrekking tot de werking van een geneesmiddel dient zij op grond van artikel 5 van de Gedragscode die werking daarvan te kunnen aantonen. In dat verband geldt de hoofdregel dat de juistheid van een in het kader van geneesmiddelenreclame gebezigde claim met betrekking tot de werking van het desbetreffende geneesmiddel overtuigend moet kunnen worden aangetoond aan de hand van concreet (empirisch) wetenschappelijk onderzoek dat met betrekking tot het geneesmiddel waarvoor de reclame wordt gemaakt is uitgevoerd. Welke eisen in het kader van het bewijs aan de onderliggende wetenschappelijke documenten exact dienen te worden gesteld moet per geval afzonderlijk worden beoordeeld. Daarbij is onder meer van belang de vraag in hoeverre de gebezigde claim als verstrekkend kan worden gekwalificeerd. De Commissie van Beroep deelt het oordeel van de Codecommissie dat de claim zeer verstrekkend van aard is. Het feit dat het om een zeer verstrekkende claim gaat, maakt dat aan het bewijs hoge eisen dienen te worden gesteld. Aldus heeft de Codecommissie met haar overweging dat “een dergelijke claim ondubbelzinnig uit expliciet en aantoonbaar daarop gericht wetenschapschappelijk onderzoek dient te blijken”, een juist criterium aangelegd en heeft zij artikel 5 van de Gedragscode op juiste wijze nader uitgewerkt.

### 4. De toetsing aan de norm

De Commissie van Beroep stelt voorop dat inhoudelijke weging van de waarde van wetenschappelijke onderzoeken maar ook onderzoek naar (complexe) methodologische onderzoeksaspecten door de Codecommissie en de Commissie van Beroep, beslissend in kort geding, slechts tot op zekere hoogte kan plaatsvinden. Het TORCH-onderzoek, de publicaties en de overige wetenschappelijke bescheiden worden in dat licht beoordeeld.

Volgens GSK wordt de basis van haar claim gevormd door het tertiaire eindpunt van de TORCH Trial, te weten de effecten van farmacotherapie op longfunctieverval bij COPD. De Commissie van Beroep overweegt dat:

- De brief van de leider van het TORCH onderzoek, Prof. Calverley, geen inzicht geeft in de wijze waarop het protocol terzake van dat tertiaire eindpunt is ingericht en of dat protocol voldoet aan dezelfde hoge eisen als die ten aanzien van het protocol betreffende de primaire en de secundaire eindpunten gelden. Onvoldoende overtuigend is gebleken dat het onderzoek op het tertiaire eindpunt in het study-design was opgenomen met alle ook voor onderzoek op primaire en secundaire eindpunten vereiste specifieke waarborgen.
- Onvoldoende weersproken is gesteld dat op basis van de resultaten van onderzoek op een tertiair eindpunt door de registratieautoriteiten geen goedkeuringen worden verleend.
- GSK heeft de in het editorial van Suissa geuite kritiek - met name ter zake van de bias problematiek - niet op voldoende overtuigende wijze weten te weerleggen. De passage waar GSK naar verwijst is weinig overtuigend en de onderzoekers hebben de bezwaren die aan de beperkingen van het onderzoek kleven niet volledig weggenomen.
- De geciteerde internationale Key Opinion Leaders op het gebied van COPD bevestigen de juistheid van de claim niet.

De Commissie van Beroep komt tot de slotsom dat GSK niet heeft aangetoond dat de uitkomsten van de TORCH Trial op het tertiaire eindpunt wetenschappelijk zo overtuigend en onomstreden zijn en dat dit onderzoek ook op dat eindpunt in brede medisch wetenschappelijke kring zo gezaghebbend wordt beschouwd dat geoordeeld kan worden dat de juistheid van de claim ondubbelzinnig blijkt uit expliciet en aantoonbaar daarop gericht wetenschapschappelijk onderzoek. De beslissing van de Codecommissie wordt bekrachtigd, voor zover aan het oordeel van de Commissie van Beroep onderworpen.

### **Beslissing 10 maart 2009**

**B08.011/08.02**

## **BESLISSING VAN DE COMMISSIE VAN BEROEP VAN DE STICHTING CODE GENEESMIDDELENRECLAME IN KORT GEDING**

In de zaak van:

de besloten vennootschap GLAXOSMITHKLINE B.V.,  
gevestigd te Zeist,  
verzoekster in beroep,  
advocaat mr. M.R.A. Poulie te Amsterdam,

tegen:

de besloten vennootschap BOEHRINGER INGELHEIM B.V.,  
gevestigd te Alkmaar,  
verweerster in beroep,  
advocaat mr. S.A. Klos te Amsterdam,

met betrekking tot een klacht ten aanzien van een uiting van geneesmiddelenreclame voor het middel: Seretide Diskus 50/500® van GlaxoSmithKline (verder: Seretide Diskus 500).

Partijen zullen verder worden genoemd GSK en Boehringer.

## **1. HET GEDING IN BEROEP**

1.1 Bij brief van 16 december 2008 is GSK bij de Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (verder te noemen: de Commissie van Beroep) in beroep gekomen van een beslissing van de Codecommissie van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (verder te noemen: de Codecommissie) van 2 december 2008, gegeven in kort geding onder nummer K08.011 tussen Boehringer als klaagster en GSK als verweerster.

GSK heeft daarbij zes grieven tegen voormelde beslissing aangevoerd en geconcludeerd dat de Commissie van Beroep de beslissing van de Codecommissie zal vernietigen voor zover de grieven daartoe strekken en Boehringer zal veroordelen in de kosten van de procedure.

1.2 Bij brief van 20 januari 2009 heeft Boehringer de grieven bestreden en geconcludeerd dat de Commissie van Beroep het beroep van GSK ongegrond zal verklaren.

1.3 Ter zitting van 10 februari 2009 heeft de mondelinge behandeling van het beroep plaatsgevonden.

De raadslieden hebben de standpunten van partijen aan de hand van een pleitnota toegelicht. Nadat de raadslieden nog hadden gere- en gedupliceerd, hebben partijen een beslissing gevraagd.

1.4 De stukken van de eerste aanleg en van die in beroep (inclusief de respectieve pleitnota's) worden als hier ingelast beschouwd.

## **2. DE GRIEVEN**

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

### **I. TORCH I en TORCH II**

Onder punt 6.2 van de beslissing heeft de Codecommissie ten onrechte verwezen naar de TORCH I studie en de TORCH II studie als basis voor het verweer van GSK. Ook in de rest van de uitspraak is steeds ten onrechte op deze manier naar dezelfde studie verwezen. Deze manier van verwijzen is onjuist.

## II. Samenvatting opzet en resultaten TORCH studie

De Codecommissie heeft onder punt 6.3 en 6.4 van de uitspraak een korte samenvatting gegeven van de opzet en resultaten van de TORCH-studie en de TORCH II publicatie. Ten onrechte stelt de Codecommissie dat de in het kader van de studie gedane longfunctiemetingen (FEV1) niet expliciet in het study-design waren opgenomen als eindpunt. Ten onrechte heeft de Codecommissie voorts alleen de conclusie van de studie vermeld met betrekking tot het primaire eindpunt waarop geen significante verschillen werden gevonden. Ten onrechte heeft de Codecommissie onder punt 6.4 verder alleen vermeld dat de onderzoekers in de publicatie wijzen op een aantal beperkingen van de studie.

## III. Gebruik van editorials als wetenschappelijke argumentatie

De Codecommissie heeft onder punt 6.5 van de Uitspraak een verwijzing opgenomen naar één van de door Boehringer overgelegde editorials. Ten onrechte volstaat de Codecommissie met een enkel citaat uit het de betreffende editorial.

## IV. Onvolledige samenvatting verweer GSK

Op onjuiste en zeer summiere wijze heeft de Codecommissie onder punt 6.6 van de uitspraak het verweer van GSK samengevat met betrekking tot de wetenschappelijke onderbouwing van de betreffende claim.

## V. Wetenschappelijke onderbouwing

Ten onrechte heeft de Codecommissie onder punten 6.7 het betreffende klachtonderdeel gegrond geoordeeld. Ten onrechte heeft de Codecommissie geoordeeld dat de TORCH studies onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing bieden voor de door GSK gebruikte claims. Ten onrechte kwalificeert de Codecommissie de claim "Seretide® 500Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD" als een verstrekkende claim, gelet op het progressieve ziekteverloop van COPD. Ten onrechte heeft de Codecommissie voorts geoordeeld dat een dergelijke verstrekkende claim ondubbelzinnig dient te blijken uit expliciet en aantoonbaar daarop gericht wetenschappelijk onderzoek. Ten onrechte heeft de Codecommissie onder punt 6.10 van de Uitspraak geoordeeld dat TORCH II slechts de hypothese heeft opgeleverd dat farmacotherapie mogelijk een effect zou kunnen hebben op de jaarlijkse daling van de longfunctie.

## VI Slotgrief

Ten onrechte heeft de Codecommissie de klacht op het onderdeel dat in dit beroep aan de orde is, gegrond verklaard. De Codecommissie heeft GSK ten onrechte bevolen de betreffende claim te staken en gestaakt te houden. De Codecommissie heeft GSK verder ten onrechte bevolen een rectificatie te verzenden en deze rectificatie op de voor artsen afgeschermd pagina's van haar website [www.gsk.nl](http://www.gsk.nl) en [www.seretide.nl](http://www.seretide.nl) te plaatsen. Ten slotte heeft de Codecommissie ten onrechte GSK veroordeeld in de kosten.

### 3. DE FEITEN

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

(i) COPD (chronic obstructive pulmonary disease) is de verzamelnaam voor een aantal luchtwegaandoeningen (chronische bronchitis, longemfyseem) die het ademen lastig maken. Bij COPD zijn er obstructies in de luchtwegen door dichtknijpen van de luchtwegen (bronchoconstrictie), ontsteking en beschadiging. Patiënten hebben vaak last van kortademigheid, hoesten, een piepende ademhaling en verhoogde slijmproductie in het longstelsel. COPD is een chronische, progressieve ziekte die niet te genezen is.

(ii) Boehringer en GSK zijn ondernemingen die zich bezighouden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen.

(iii) Boehringer is houdster van de registratie voor een aantal middelen op het gebied van astma en COPD, waaronder Spiriva® (werkzame stof: tiotropium). Spiriva® is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van alle vormen van COPD. Tiotropium is een langwerkend luchtwegverwijdend middel (anticholinergicum).

(iv) GSK is houdster van enkele registraties voor Seretide®, een combinatiepreparaat met als werkzame stoffen salmeterol (langwerkende  $\beta$  2-agonist) en fluticason propionaat (inhalatiecorticosteroïde).

“Seretide 50/100, 250, 500 Diskus®” (50 $\mu$ g salmeterol en 100/250/500  $\mu$ g fluticason propionaat) “is geïndiceerd voor de regelmatige onderhoudsbehandeling van astma, wanneer het gebruik van een combinatieproduct (langwerkende  $\beta$  2-agonist en inhalatiesteroid) geschikt wordt bevonden:

- patiënten, die onvoldoende onder controle zijn met een corticosteroid per inhalatie en een kortwerkende  $\beta$  2-agonist, die “indien nodig” wordt gebruikt;

of

- patiënten, die al onder controle zijn met corticosteroid en een langwerkende  $\beta$  2-agonist per inhalatie.

Chronisch obstructieve longziekten (COPD)”

[Seretide 50/500 Diskus (50  $\mu$ g salmeterol en 500  $\mu$ g fluticason propionaat)]

“Seretide is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van patiënten met COPD (FEV<sub>1</sub> < 60% van de voorspelde normale waarde, (pré-bronchodilatoir) en een voorgeschiedenis van herhaalde exacerbaties, die ondanks een regelmatig gebruik van een bronchusverwijder, significante symptomen hebben.”

(v) GSK heeft vanaf begin augustus 2008 enkele malen een uiting, getiteld “*Seretide® 500 Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD\**” aan huisartsen en specialisten gezonden. In deze uiting staat onder meer vermeld:

- grafiek “Effect Seretide gedurende 3 jaar op longfunctie<sup>1</sup>”
- Bij gezonde volwassenen neemt de longfunctie af met 25-35 ml per jaar;

- Behandeling met Seretide is de eerste farmacotherapie met een significant effect op de jaarlijkse daling van de longfunctie<sup>1</sup>;

(vi) De brief van Prof. Peter Calverley, Chair, Scientific and Steering Committee The TORCH Trial, gedateerd 4 november 2008, luidt als volgt:

“Dear Sirs

Re: clarification of the rate of decline in lung function analysis

Thank you for your enquiry about this point. The analysis of the rate of decline in lung function is described in the publication of the American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine as a post-hoc analysis since it was not included in the reporting and analysis plan when the study was initiated. The Torch Study was designed primarily to examine the potential effect of pharmacotherapy on the all-cause mortality with secondary endpoints of health related quality of life and exacerbations. Lung function was a tertiary endpoint.

As extensive data were being collected on the lung function of these patients there were many discussions amongst the steering committee about performing an analysis on the rate of decline in lung function. The independent scientific members of the committee were particularly keen that this analysis should be conducted as we felt that the wider scientific community would find it of interest whatever the outcome. The decision to perform the analysis was taken prior to the unblinding of the data and was conducted at the same time as the other lung function analyses in the study. This analysis was also included in the clinical study report. Having analysed the data in this way gave us confidence that the results reflect a true finding rather than one suggested to us by data reported for another purpose.”

#### **4. DE BEHANDELING VAN DE GRIEVEN**

4.1.1 Boehringer stelt zich primair op het standpunt dat GSK geen belang heeft bij het beroep. GSK wenst de zaak in beroep te beperken tot de vraag naar de toelaatbaarheid van de claim en het gebruik van de TORCH II publicatie als wetenschappelijke onderbouwing daarvoor. Over de toelaatbaarheid van de claim zal in beroep niet anders kunnen worden geoordeeld omdat de ontoelaatbaarheid van de claim is gegeven met het oordeel van de Codecommissie dat GSK met haar claim buiten de indicatie is getreden omdat de uiting de beperkte indicatie dat Seretide 50/500 Diskus niet voor alle soorten behandelingen van COPD en niet voor alle patiënten met COPD is geïndiceerd, niet duidelijk maakt. GSK heeft tegen dat oordeel geen beroep ingesteld. Indien in beroep wordt geoordeeld dat de claim voldoende wordt ondersteund door de TORCH II publicatie, doet dat niet af aan de ontoelaatbaarheid van de claim omdat hiermee nog steeds buiten de indicatie wordt getreden. Het oordeel dat GSK over de TORCH II publicatie als wetenschappelijke onderbouwing vraagt is van declaratoire aard. Daarvoor is in kort geding geen plaats.

4.1.2 GSK stelt wel degelijk belang bij het beroep te hebben. Anders dan Boehringer thans stelt lag aan haar klacht in eerste aanleg niet ten grondslag dat GSK met haar claim buiten de

indicatie is getreden. Het oordeel van de Codecommissie op dit punt is gegeven in het kader van de vormgeving van de uiting, derhalve ten aanzien van het onderdeel van de klacht betreffende de onvolledige indicatievermelding. Boehringer probeert nu ten onrechte de basis van haar klacht te wijzigen.

4.1.3 Uit het inleidende klaagschrift van Boehringer (met name onder het kopje “Beperkte indicatie onvoldoende duidelijk” en onder “conclusie”) en haar pleitnotitie in eerste aanleg (met name in de alinea’s 31 tot en met 34) blijkt naar het oordeel van de Commissie van Beroep genoegzaam dat Boehringer tevens als zelfstandig onderdeel van haar klacht aan de Codecommissie ter beoordeling heeft voorgelegd haar stelling dat GSK met de bewuste claim buiten de geregistreerde indicatie is getreden. De Codecommissie heeft naar aanleiding hiervan onder 6.8 van haar beslissing overwogen dat GSK met haar claim opnieuw in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame heeft gehandeld door buiten de indicatie te treden. Geen grief van GSK richt zich tegen deze mede aan de beslissing van de Codecommissie ten grondslag liggende overweging. Dat betekent dat de beslissing van de Codecommissie, voor zover deze is gebaseerd op de hiervoor bedoelde overweging, door het beroep niet kan worden aangetast. De Commissie van Beroep begrijpt het beroep van GSK echter aldus dat het slechts strekt tot het verkrijgen van een oordeel omtrent de toelaatbaarheid van de claim “Seretide® 500 Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD\*1”, los van de vraag of zij met die claim buiten de indicatie is getreden. Het beroep kan aldus strekken tot vernietiging van de beslissing in eerste aanleg voor zover het daarbij gegeven bevel tot rectificatie ziet op de door de Codecommissie vastgestelde onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing van de claim. De Commissie van Beroep acht hierin een voldoende belang van GSK gelegen voor het instellen van beroep. Het beroep zal dan ook inhoudelijk worden behandeld.

### Grief I

4.2.1 GSK heeft de grief als volgt toegelicht. De Codecommissie wekt de suggestie dat TORCH I en II aparte studies zijn. Dat is onjuist. De aanduidingen TORCH I en II waren uitsluitend bedoeld om een onderscheid te maken tussen de twee publicaties die zijn verschenen over de resultaten van de op zichzelf staande TORCH-studie. Het onvolledige beeld van de wetenschappelijke situatie maakt de argumentatie van de Codecommissie onvolledig en daarmee onjuist.

4.2.2 Ook Boehringer stelt zich op het standpunt dat het gaat om één onderzoek waarop twee publicaties zijn gebaseerd. De Codecommissie heeft door over de TORCH I studie en de TORCH II studie te spreken onderkend dat het om twee verschillende analyses gaat van één set onderzoeksresultaten, die in twee aparte publicaties zijn gepubliceerd en dat het niet gaat om twee verschillende onderzoeken.

4.2.3 De Commissie van Beroep stelt vast dat partijen het er over eens zijn dat er sprake is van één onderzoek of studie - het TORCH-onderzoek of de TORCH-studie - en van twee afzonderlijke daarop gebaseerde publicaties (P.M.A. Calverley et al., The New England Journal of Medicine, vol. 356 no. 8, february 22, 2007, p. 775-789) en (B.R. Celli et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 178, 2008, p. 332-338), die

in deze procedure kunnen worden aangeduid als respectievelijk TORCH I en TORCH II. Niet gebleken is dat de Codecommissie dit met de door haar gebezigde aanduidingen heeft miskend. De grief treft geen doel.

#### Grief IV

4.3 GSK stelt dat de Codecommissie het uitvoerige en gemotiveerde verweer van GSK met betrekking tot de wetenschappelijke onderbouwing incompleet en onjuist heeft samengevat waardoor een verkeerd en te beperkt beeld van het verweer is ontstaan. De Commissie van Beroep is van oordeel dat grief IV, wat daarvan ook zij, zelfstandige betekenis mist en derhalve geen afzonderlijke bespreking behoeft. GSK heeft immers de stellingen die zij aan haar verweer in eerste aanleg ten grondslag heeft gelegd, in beroep bij diverse grieven en de toelichtingen daarop nader aan de orde gesteld. Haar standpunten dienaangaande zullen voor zover noodzakelijk in deze beslissing worden weergegeven en beoordeeld.

#### Grievens II, III, V en VI

4.4.1.1 Deze grieven lenen zich voor gezamenlijke behandeling. Niet in geschil is dat de claim van GSK "*Seretide® 500 Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD*" is aan te merken als een uiting van reclame voor een receptplichtig geneesmiddel. GSK stelt dat deze claim voldoende wetenschappelijk is onderbouwd om deze in het kader van een uiting van geneesmiddelenreclame te bezigen. Boehringer bestrijdt dit. De Commissie van Beroep overweegt als volgt. Indien een registratiehouder zich in het kader van geneesmiddelenreclame wenst te bedienen van een claim met betrekking tot de werking van een geneesmiddel dient zij die werking daarvan te kunnen aantonen. Dit vloeit voort uit artikel 5 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame waarin onder meer de eis is neergelegd dat de reclame-uiting - ook in haar onderdelen - wetenschappelijke aantoonbaar juist en controleerbaar moet zijn.

Niet in geschil is dat het geclaimde klinische effect van een behandeling met Seretide 500 Diskus - vertraging in longfunctieverval - niet in een door de registratieautoriteiten goedgekeurde samenvatting van de kenmerken van het geneesmiddel is opgenomen. De juistheid van de claim kan dan ook niet op grond van een dergelijke goedkeuring (in beginsel) worden aangenomen en dient op andere wijze te worden bewezen.

In dat verband geldt de hoofdregel dat de juistheid van een in het kader van geneesmiddelenreclame gebezigde claim met betrekking tot de werking van het desbetreffende geneesmiddel overtuigend moet kunnen worden aangetoond aan de hand van concreet (empirisch) wetenschappelijk onderzoek dat met betrekking tot het geneesmiddel waarvoor de reclame wordt gemaakt is uitgevoerd.

Welke eisen in het kader van het bewijs aan de onderliggende wetenschappelijke documenten exact dienen te worden gesteld moet per geval afzonderlijk worden beoordeeld. Daarbij is onder meer van belang de vraag in hoeverre de gebezigde claim als verstrekkend kan worden gekwalificeerd.

4.4.1.2 De Codecommissie heeft overwogen dat de claim "*Seretide® 500 Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD*", gelet op het progressieve verloop van COPD, een zeer verstrekkende claim is.



GSK stelt dat de Codecommissie dit ten onrechte heeft overwogen. Ten aanzien van de conclusie die de Codecommissie aan vorenstaande overweging verbonden heeft, is door GSK aangevoerd dat de Codecommissie bij de beoordeling van de vraag of de claim in overeenstemming is met de regels uit de Gedragscode Geneesmiddelenreclame het criterium heeft toegepast dat een dergelijke verstrekkende claim ondubbelzinnig dient te blijken uit expliciet en aantoonbaar daarop gericht wetenschappelijk onderzoek, maar dat zij daarbij niet heeft aangegeven hoe zij tot toepassing van dat criterium is gekomen. Het is, aldus GSK, in elk geval een verdergaand criterium dan wordt voorgeschreven in artikel 5 van de CGR Gedragscode.

Boehringer heeft daarentegen gesteld dat de claim wel degelijk een zeer verstrekkende absolute effectiviteitsclaim is. GSK claimt daarmee immers iets te bereiken wat nog met geen enkel geneesmiddel kon worden bereikt, namelijk ingrijpen in het progressieve ziekteverloop van COPD.

Ook de Commissie van Beroep is van oordeel dat de door GSK gehanteerde claim zeer verstrekkend van aard is. Zoals hiervoor is overwogen dienen de exacte eisen die aan het bewijs van de desbetreffende claim moeten worden gesteld per geval te worden beoordeeld. Het feit dat het in het onderhavige geval om een zeer verstrekkende claim gaat, maakt dat aan dat bewijs hoge eisen dienen te worden gesteld. In het licht van het vorenstaande heeft de Codecommissie met haar overweging dat “een dergelijke claim ondubbelzinnig uit expliciet en aantoonbaar daarop gericht wetenschappelijk onderzoek dient te blijken”, een juist criterium aangelegd. Zij heeft daarmee artikel 5 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame op juiste wijze nader uitgewerkt. De Commissie van Beroep zal de claim in het licht van het vorenstaande beoordelen.

4.4.2 GSK heeft ter onderbouwing, samengevat, het volgende aangevoerd.

(i) Longfunctie was ook een eindpunt van de studie. In de TORCH I publicatie zijn de longfunctiemetingen beschreven. De FEV1-waarden zijn in de TORCH-studie bepaald met het doel om deze waarden zelfstandig te analyseren, al dan niet in het bijzonder voor het bepalen van longfunctieverval. De onderzoeksvraag met betrekking tot longfunctiedaling is tijdens de studie en derhalve voor deblinding opgesteld. Het effect van medicatie op de jaarlijkse longfunctiedaling is dus wel degelijk onderzocht op basis van een vooraf gestelde hypothese. Ook de analysemethode die in de TORCH-studie is gebruikt, is dezelfde als die in eerdere “landmark” studies naar de jaarlijkse daling van de longfunctie.

(ii) De Codecommissie heeft de beperkingen van de TORCH-studie eenzijdig beschreven en de nuancering van de onderzoekers onjuist geïnterpreteerd. De tegenargumenten van de onderzoekers maken de studieresultaten valide. Bijvoorbeeld:

- meer uitvallers in de placebogroep zorgt eerder voor een onderschatting van het werkelijke behandel-effect met medicatie op de jaarlijkse longfunctiedaling;
- de grootschalige longfunctiemetingen boden een unieke mogelijkheid om het verloop van de longfunctie van COPD patiënten die verschillende behandelingen ondergingen te volgen.
- longfunctie is op robuuste wijze bepaald. De onderzoekers geven zelf aan dat de standaarddeviatie bij de FEV1-metingen vergelijkbaar is met andere grote COPD studies waarin naar de jaarlijkse daling van de longfunctie als primair eindpunt is gekeken (ISOLDE Trial). De kwestie inzake de kwaliteit van de metingen is door de auteurs van TORCH II gekwalificeerd als een theoretische beperking.

(iii) Ten onrechte heeft de Codecommissie meer waarde toegekend aan de editorial van Suissa dan aan de uitkomsten van de landmark studie TORCH zelf. Editorials bevatten de persoonlijke mening van de auteur en hebben naar hun aard een mindere wetenschappelijke waarde dan een studie als de onderhavige. GSK heeft de editorial en het onderwerp van de selectie bias uitvoerig geadresseerd. Dat de analyse een intent-to-treat analyse is wordt bevestigd door de standaard richtlijn voor het rapporteren van klinische studies “CONSORT” (Altman DG et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of Intern Medicine* 2001;134(8):663-694, p 681), onder meer in de passage: “.. *it is common for some patients not to complete the study - they may drop out or be withdrawn from active treatment - and thus are not assessed at the end. Although these patients cannot be included in the analysis, it is customary still to refer to analysis of all available participants as an intent-to-treat analysis*”.

(iv) De TORCH-studie is een grootschalige landmark studie. De resultaten en conclusies zijn door zeer gerenommeerde onderzoekers gepubliceerd in peer reviewed hoog aangeschreven tijdschriften. De wetenschappelijke waarde van de resultaten van de TORCH-studie op het punt van de jaarlijkse daling van de longfunctie wordt onderschreven door de internationale Key Opinion Leaders op het gebied van COPD Prof. dr. E.F.M. Wouters en Prof. dr. K. van der Meer.

(v) De overweging van de Codecommissie dat de FEV1-waarden niet zijn verzameld om zelfstandig te onderzoeken komt er op neer dat de verzameling van de data zonder vooraf opgestelde onderzoeksvraag heeft plaatsgevonden. Het is in strijd met fundamentele medisch-wetenschappelijke principes en ethiek om zonder reden proefpersonen aan dit soort metingen te onderwerpen.

(vi) TORCH II is niet slechts hypothesevormend. Het uitvoeren van een hernieuwd onderzoek met longfunctieverval als primair eindpunt is gezien de substantiële dataset afkomstig uit de TORCH-studie niet nodig en is bovendien niet ethisch. Een nieuw onderzoek zal niet tot andere uitkomsten leiden.

#### 4.4.2 Boehringer heeft daartegen het volgende aangevoerd.

(i) Longfunctieverval was géén eindpunt van de TORCH-studie. De longfunctiemetingen zijn niet gedaan met het vooraf bepaalde doel om deze zelfstandig voorwerp van analyse ter staving van een eventueel longfunctieverval te laten zijn. De hypothese met betrekking tot het longfunctieverval was niet vóór het opstellen van het protocol voor het TORCH- onderzoek als eindpunt bepaald. Dat de hypothese wel is opgesteld voor deblinding en beëindiging van het TORCH-onderzoek is irrelevant omdat op dat moment het protocol al vast stond. Vóór de start van het onderzoek zijn de onderzoeksvragen geformuleerd. Op basis daarvan is een studieopzet met een protocol vastgesteld die geheel op die onderzoeksvragen was toegesneden, inclusief controlemechanismen, statistische analysemethoden etc. Studieopzet en protocol waren niet toegesneden op de jaarlijkse daling van het longfunctieverval. De aldus verzamelde gegevens kunnen daarom niet tot een ondubbelzinnig, betrouwbaar resultaat leiden.

(ii) Voorts is er sprake van de volgende methodologische problemen:

- De spirometriemetingen waren niet op de vereiste wijze gestandaardiseerd en gecontroleerd, anders dan in prospectieve onderzoeken naar longfunctieafname.
- Er was geen sprake van een echte Intention-to-treat analyse. Bij een ITT analyse moeten ook die patiënten die onderweg zijn uitgevallen worden meegenomen omdat anders de balans tussen

de onderzoekarmen verkregen door de randomisatie verloren gaat. GSK heeft de analyse van de longfunctiedaling met 5.343 patiënten uitgevoerd, in plaats van met de totale 6.112 patiënten die aan het onderzoek zijn begonnen. In dit verband zijn enkele passages uit het CONSORT statement (pagina 681 en 682) van belang, waaronder de passage: “failure to include all participants may bias trial results”.

- In de eerste 24 weken zijn opvallend veel patiënten uitgevallen en deze uitval deed zich voornamelijk voor in de Placebo-arm. Daardoor heeft de placebogroep haar essentiële controlefunctie verloren. Dit leidt tot de eerste vorm van “bias from regression to the mean”, zoals door Suissa besproken.

- De tweede vorm van “bias from regression to the mean” betreft de uitval tijdens de analyseperiode. In die periode (6-36) maanden vielen er meer patiënten uit in de placebo-arm dan in de Seretidearm. De placebopatiënten die uitvielen in deze periode hadden een groter longfunctieverval dan de patiënten die de studie afmaakten. Van deze patiënten is de laatst bekende waarde op het moment van uitvallen meegenomen in de analyse. Suissa geeft aan dat deze conclusie van de onderzoekers dienaangaande een “common misperception” is (S. Suissa, Editorial TORCH II (Eur Respir J 2008, 32;829-831).

(iii) De persoonlijke, professionele, uitgebreid gemotiveerde mening van een zeer gerenommeerde wetenschapper op het gebied van COPD als Suissa is juist een peer review en is bij uitstek geschikt om een kritisch licht te laten schijnen over de door de onderzoekers gehanteerde methodologie, gebruikte redeneringen en getrokken conclusies. De editorials van Suissa tonen aan dat de resultaten met betrekking tot longfunctieverval die door de onderzoekers worden geclaimd niet ondubbelzinnig uit het TORCH-onderzoek blijken.

(iv) Uit de door GSK overgelegde brieven van twee wetenschappers (Prof. Wouters en Prof. Van der Meer) blijkt niet meer dan dat dezen de TORCH II publicatie interessant vonden vanwege de suggestie dat farmacotherapie een effect heeft op de progressie van COPD. Zij menen dat de observaties van potentieel belang kunnen zijn voor patiënten, maar voor het zover is hebben zij meer gedetailleerde informatie nodig.

(v) De onderzoeksresultaten zijn niet eenduidig. Elke medisch-ethische commissie zal de noodzaak van het valideren van die resultaten dan ook inzien. De onderzoekers van TORCH geven overigens zelf aan dat nader onderzoek vereist is.

(vi) Op basis van diverse post hoc analyses van eerdere onderzoeksgegevens met betrekking tot Spiriva werd de hypothese gevormd dat Spiriva de longfunctieafname bij COPD positief beïnvloedt, maar in grootschalig onderzoek, speciaal opgezet om deze hypothese te toetsen, kon dit niet bewezen worden.

#### 4.4.3.1 De Commissie van Beroep overweegt als volgt.

Met name op basis van de in het geding gebrachte publicaties, brieven en ingezonden reacties vanuit wetenschappelijke hoek neemt de Commissie van Beroep aan dat aan de TORCH Trial een groot wetenschappelijk gewicht kan worden toegekend en dan in het bijzonder waar het betreft de resultaten van het onderzoek op het primaire en de secundaire eindpunten. De resultaten van deze eindpunten vormen echter niet de wetenschappelijke basis van de claim van GSK. Deze basis wordt, aldus GSK, gevormd door het tertiaire eindpunt, te weten de effecten van farmacotherapie op longfunctieverval bij COPD.

De Commissie van Beroep stelt voorop dat inhoudelijke weging van de waarde van wetenschappelijke onderzoeken maar ook onderzoek naar (complexe) methodologische

onderzoeksaspecten door de Codecommissie en de Commissie van Beroep, beslissend in kort geding, slechts tot op zekere hoogte kan plaatsvinden. Het TORCH-onderzoek, de publicaties en de overige wetenschappelijke bescheiden zullen in dat licht worden beoordeeld.

In zijn brief van 4 november 2008 heeft Prof. Calverley bericht dat “Lung function was a tertiary endpoint” in de TORCH-studie, dat “the decision to perform the analysis was taken prior to the unblinding of the data” en voorts dat de “analysis was also included in the clinical study report.” De brief geeft echter geen inzicht in de wijze waarop het protocol terzake van dat tertiaire eindpunt is ingericht en of dat protocol voldeed aan dezelfde hoge eisen als die ten aanzien van het protocol betreffende de primaire en de secundaire eindpunten gelden. In het licht van het expliciet op dat punt gevoerde verweer is zonder nadere uiteenzetting omtrent de inhoud van het protocol onvoldoende overtuigend gebleken dat het onderzoek op het tertiaire eindpunt in het study-design was opgenomen met alle ook voor onderzoek op primaire en secundaire eindpunten vereiste specifieke waarborgen. Overigens is ter zitting in beroep door Boehringer onvoldoende weersproken gesteld dat op basis van de resultaten van onderzoek op een tertiair eindpunt door de registratieautoriteiten geen goedkeuringen wordt verleend. Slechts primaire en secundaire eindpunten zouden waarde hebben voor de registratieautoriteiten.

4.4.3.2 Niet valt in te zien waarom aan het editorial van Suissa voor de beschouwing van een “landmark”-onderzoek als het onderhavige slechts geringe waarde toekomt. GSK heeft de door Suissa geuite kritiek - met name ter zake van de bias problematiek - niet op voldoende overtuigende wijze weten te weerleggen. GSK verwijst weliswaar naar een passage uit *Annals of Intern Medicine* (2001;134(8): 663-694, p 681), maar ter onderbouwing van haar standpunt is deze verwijzing, gelet op onder meer de aansluitende alinea in The Consort Statement, beginnend met de zin “Excluding participants from the analysis can lead tot erroneous conclusions”, weinig overtuigend.

De onderzoekers hebben diverse beperkingen van het onderzoek genoemd en deze, zoals GSK terecht heeft opgemerkt, nader genuanceerd. Zij hebben de bezwaren die aan die beperkingen kleven met hun nadere uiteenzettingen echter niet volledig weggenomen.

GSK heeft schriftelijke verklaringen van de internationale Key Opinion Leaders op het gebied van COPD (Prof. Wouters en Prof. Van der Meer) overgelegd. Beide deskundigen onderschrijven de grote waarde van het TORCH-onderzoek, maar een bevestiging dat de studie heeft aangetoond dat Seretide 500 Diskus de achteruitgang bij COPD vertraagt, heeft geen van beide deskundigen gegeven.

4.4.3.3 Het voorgaande leidt tot de slotsom dat GSK er niet in geslaagd aan te tonen dat de uitkomsten van de TORCH Trial op het door Prof. Calverley genoemde tertiaire eindpunt wetenschappelijk zo overtuigend en onomstreden zijn en dat dit onderzoek ook op dat eindpunt in brede medisch wetenschappelijke kring zo gezaghebbend wordt beschouwd dat geoordeeld kan worden dat de juistheid van de claim “*Seretide® 500 Diskus® Vertraagt de achteruitgang bij COPD*” ondubbelzinnig blijkt uit expliciet en aantoonbaar daarop gericht wetenschappelijk onderzoek. De in overweging 4.4.2 onder (v) en (vi) genoemde punten behoeven gezien het vorenstaande geen bespreking.

4.4.3.4 De Codecommissie is op goede gronden tot haar beslissing gekomen dat de TORCH-studie onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing biedt voor de claim van GSK om deze in

het kader van geneesmiddelenreclame te bezigen. De door haar opgelegde maatregelen komen de Commissie van Beroep juist voor. Grief VI behoeft geen verdere bespreking. De beslissing van de Codecommissie zal, voor zover deze aan het oordeel van de Commissie van Beroep is onderworpen, dan ook worden bekrachtigd. GSK is de in beroep in het ongelijk gestelde partij en zal derhalve in de kosten van het beroep worden veroordeeld, zijnde een bedrag van € 3.100,00 (exclusief BTW) voor het indienen van het beroep (artikel 45 aanhef en onder a. van het Reglement) en een bedrag van €3.000,00 aan procedurekosten (artikel 28.1 jo. artikel 54 van het Reglement).

## **5. DE BESLISSING**

de Commissie van Beroep:

bekrachtigt de beslissing van de Codecommissie van 2 december 2008, voor zover deze aan het oordeel van de Commissie van Beroep is onderworpen;

veroordeelt GSK in de kosten van het beroep en veroordeelt GSK mitsdien tot betaling van een bedrag van €3.100,00 (exclusief BTW) voor het indienen van het beroep en een bedrag van €3.000,00 aan procedurekosten;

Deze beslissing is gegeven op 10 maart 2009 door mr. J.C. Fasseur-van Santen, voorzitter, mr. E.J. van Sandick en mr. C.H.M. van Altena, leden, in tegenwoordigheid van S. van Rutten, griffier.