



26 april 2019

De Codecommissie (Kamer I) heeft het navolgende overwogen en beslist naar aanleiding van de klacht (CGR nummer: K19.001) op de voet van paragraaf III van het Reglement voor de Codecommissie en de Commissie van Beroep van de Stichting CGR (hierna: het Reglement) van:

AstraZeneca B.V.

gevestigd te 's-Gravenhage,
hierna verder te noemen "AZ",
gemachtigde: mr. drs. R.M. Sjoerdsma,

tegen

Boehringer Ingelheim B.V.

gevestigd te Alkmaar,
hierna verder te noemen "BI",
gemachtigde: mr. dr. M.D.B. Schutjens,

inzake uitingen van BI over haar geneesmiddel Jardiance® (werkzame stof: empagliflozine).

1. Het verloop van de bodemprocedure

1.1 De Codecommissie heeft kennisgenomen van:

- het klaagschrift met bijlagen van mr. drs. Sjoerdsma, namens AZ, van 17 januari 2019;
- het verweerschrift met bijlagen van mr. Schutjens, namens BI, van 4 maart 2019;
- brief met aanvullende producties 15, 16 en 17 van mr. drs. Sjoerdsma, namens AZ, van 26 maart 2019;
- pleitnota's van beide partijen.

De inhoud van voornoemde stukken geldt als hier ingelast.

1.2 De Codecommissie CGR heeft de klacht behandeld ter zitting van 1 april 2019 te 's-Gravenhage. Ter zitting werd AZ vertegenwoordigd door M. Ditmarsch (Medical Director) en I. van Gorp (Legal & Compliance Manager), bijgestaan door mr. drs. Sjoerdsma voornoemd. Namens BI waren aanwezig L. Gustafson (Medical Team Lead MIDI, European Regional Operating Unit), drs. J. Kuijs (Medical Doctor) en B. Mulder (MBA, MD, Medical Affairs Lead), bijgestaan door mr. dr. Schutjens voornoemd.

2. De vaststaande feiten

2.1 Voor de beslissing in deze zaak kan van de volgende - tussen partijen niet omstreden - feiten worden uitgegaan.

2.2 AZ en BI zijn ondernemingen die zich bezig houden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen en zijn vergunninghouders als bedoeld in de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, hierna de Gedragscode.



2.3 AZ brengt het geneesmiddel Forxiga® (werkzame stof: dapagliflozine) op de Nederlandse markt. Forxiga® is geïndiceerd bij volwassen patiënten, 18 jaar en ouder, met type 2 diabetes mellitus om de bloedglucoseregulatie te verbeteren:

Monotherapie

Wanneer enkel dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van bloedglucoseregulatie geeft bij patiënten voor wie het gebruik van metformine ongeschikt wordt geacht wegens onverdraagbaarheid.

Add-on combinatietherapie

In combinatie met andere glucoseverlagende geneesmiddelen inclusief insuline, wanneer deze samen met dieet en lichaamsbeweging geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven.

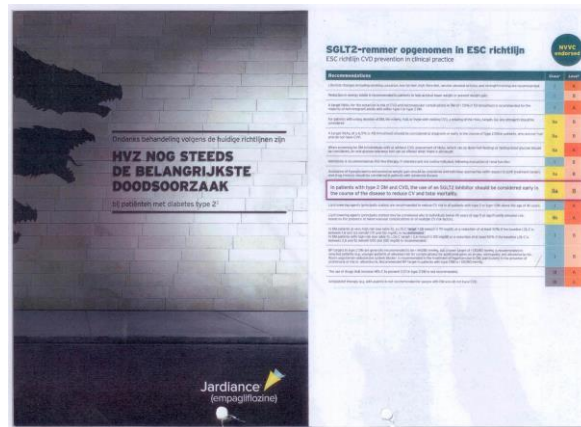
2.4 BI brengt het geneesmiddel Jardiance® op de Nederlandse markt. Jardiance® is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met onvoldoende gereguleerde diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging

- als monotherapie als metformine niet geschikt geacht wordt vanwege intolerantie
- als aanvulling op andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

Voor studieresultaten met betrekking tot combinaties, werkzaamheid op bloedglucoseregulatie en cardiovasculaire gebeurtenissen, en de onderzochte populaties, zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1.

2.5 BI maakt gebruik van een leave behind getiteld “JARDIANCE® IN DE STRIJD TEGEN CV STERFTE” (zoals hieronder afgebeeld en door AZ als productie 1 overgelegd en hierna genoemd “Uiting 1”). In deze uiting worden de volgende claims gebruikt:

- “Minder CV sterfte 38% relatieve risicoreductie”;
- “Jardiance® in de strijd tegen CV sterfte”;
- “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,**}”;
- “Bij patiënten met HVZ en diabetes type 2 verlaagt Jardiance® cardiovasculaire sterfte^{1,2}”;
- “indicatie uitgebreid”.



VERBODDE PRODUCTINFORMATIE JARDIANCE®

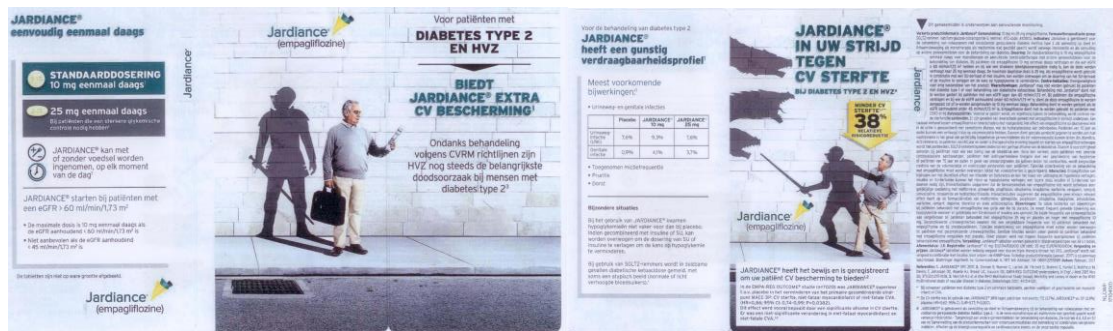
Wanneer u een nieuw geneesmiddel gebruikt, is het belangrijk dat u weet wat de mogelijke bijwerkingen zijn en hoe u deze moet aanpakken. Het is ook belangrijk dat u weet wat de mogelijke risico's zijn en hoe u deze moet aanpakken. Het is ook belangrijk dat u weet wat de mogelijke voordelen zijn en hoe u deze moet aanpakken.

REFERENTIES

1. ESC Guidelines on Diabetes in Patients with Cardiovascular Disease.
2. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes.
3. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Chronic Coronary Disease.
4. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Heart Failure.
5. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation.
6. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Valvular Heart Disease.
7. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Valve Disease.
8. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection.
9. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm.
10. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Regurgitation.
11. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Stenosis.
12. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Coarctation.
13. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
14. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
15. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
16. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
17. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
18. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
19. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.
20. ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Aortic Dissection and Aortic Aneurysm.

2.6 BI maakt voorts gebruik van een instekkaart getiteld “JARDIANCE® IN UW STRIJD TEGEN CV STERFTE” (zoals hieronder afgebeeld en door AZ als productie 2 overgelegd en hierna genoemd “Uiting 2”). In deze uiting worden de volgende claims gebruikt:

- “Minder CV sterfte^{1,2,**} 38% relatieve risicoreductie”;
- “Jardiance® in uw strijd tegen CV sterfte”;
- “Voor patiënten met diabetes type 2 en HVZ biedt Jardiance® extra CV bescherming¹”;
- “Jardiance® heeft het bewijs en is geregistreerd om uw patiënt CV bescherming te bieden^{1,2**}”.



3. De klacht van AZ

3.1 De klacht van AZ is gericht tegen de uitingen van BI zoals hiervoor in de punten 2.5 en 2.6 omschreven en afgebeeld. AZ stelt zich op het standpunt dat deze uitingen in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (hierna “Gedragscode”), in het bijzonder de artikelen 5.2.1.2, 5.2.1.3, 5.2.2.3, 5.2.2.4 en 5.2.2.8 en h jo. 5.2.2.9.

De klacht van AZ valt uiteen in drie verschillende klachtonderdelen, welke hieronder achtereenvolgens worden samengevat.

Klachtonderdeel 1: Uitingen bevatten vergelijkende claims die de vereiste wetenschappelijke onderbouwing missen

3.2 AZ stelt dat de claims “Minder CV sterfte 38% relatieve risicoreductie”, “Jardiance® in de strijd tegen CV sterfte”, “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,**}” en “Bij patiënten met HVZ en diabetes type 2 verlaagt Jardiance® cardiovasculaire sterfte^{1,2*}” in Uiting 1 alsmede de claims “Jardiance® in uw strijd tegen CV sterfte”, “Minder CV sterfte 38% relatieve risicoreductie” en “Voor patiënten met diabetes type 2 en HVZ biedt Jardiance® extra CV bescherming¹” in Uiting 2 vergelijkende claims zijn die in strijd met de artikelen 5.2.1.2, 5.2.1.3, 5.2.2.3, 5.2.2.4 en 5.2.2.8 onder g en h jo. 5.2.2.9 van de Gedragscode de vereiste wetenschappelijke onderbouwing missen. Volgens AZ wordt een vergelijking gemaakt in de zin van artikel 5.2.2.8 ten aanzien van de kans op cardiovasculaire sterfte bij enerzijds placebo en standaardbehandeling en anderzijds Jardiance® en standaardbehandeling. AZ stelt zich op het standpunt dat een studie die is gepubliceerd in een peer-reviewed tijdschrift en die op het punt van de gemaakte claim voldoende kwaliteit en overtuigingskracht heeft, in dit geval ontbreekt.

3.3 Volgens AZ baseert BI de vergelijkende en verstrekkende claims in strijd met de Gedragscode op een eindpunt uit de studie van Zinman et al. (hierna genoemd “EMPA-REG studie”) dat slechts verkennend en hypothese genererend is. AZ meent dat dit volgens de Gedragscode en de jurisprudentie van de Commissie van Beroep niet is toegestaan en verwijst ter zake naar artikel 5.2.2.9 van de Gedragscode en de uitspraken van 10 maart 2009 en 12 juli 2011 van de Commissie van Beroep (B08.011/08.02 en B11.001/11.01, overweging 4.5.1.).



3.4 AZ wijst in aanvulling op het vorengaande erop dat de studiepopulatie van de EMPA-REG studie niet gelijk is aan de patiënten waarvoor JARDIANCE® is geïndiceerd, dat de studiepopulatie van de EMPA-REG erg specifiek was, te weten patiënten met hoog cardiovasculair risico, waardoor de resultaten daarvan niet zomaar naar andere groepen mogen worden geëxtrapoleerd, en dat er door de EMA nog meerdere kritische kanttekeningen zijn gemaakt bij de resultaten van de EMPA-REG studie en daarmee volgens AZ in strijd met de Gedragscode zijn.

Klachtonderdeel II: Uitingen bevatten niet onderbouwde vergelijkende claims, omdat onvoldoende duidelijk is wat de comparator is

3.5 AZ stelt dat de claim “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,*}” in Uiting 1 en de claim “Voor patiënten met diabetes type 2 en HVZ biedt Jardiance® extra CV bescherming¹” in Uiting 2 in strijd met de artikelen 5.2.2.3, 5.2.2.8g jo 5.2.2.9 van de Gedragscode zijn, omdat onvoldoende duidelijk is ten opzichte van wat (de comparator) Jardiance® ‘CV sterfte verlaagt’ of ‘extra bescherming biedt’. Naar de mening van AZ is de kans dat de comparator door de beroepsbeoefenaar over het hoofd wordt gezien alleen dan afwezig als de comparator op dezelfde pagina als waarop de claim wordt gebezigd duidelijk leesbaar is. Volgens AZ vermelden de nauwelijks leesbare voetnoten waaraan in de gewraakte claims wordt gerefereerd en die pas enkele pagina’s verderop te vinden zijn de comparator ook niet. De claims zijn volgens AZ aan te merken als vergelijkende claims in de zin van artikel 5.2.2.8 van de Gedragscode, waarbij niet duidelijk is ten opzichte van welk geneesmiddel de claims gelden. Om deze reden moet er volgens AZ vanuit worden gegaan dat de claim wordt gemaakt in vergelijking met alle vergelijkbare middelen die voor de betreffende indicatie worden voorgeschreven zodat de vergelijking ten opzichte van alle vergelijkbare middelen wetenschappelijk aantoonbaar juist is. Het wetenschappelijke bewijs ontbreekt volgens AZ.

Klachtonderdeel III: De voorschrijver wordt op het verkeerde been gezet ten aanzien van de indicatie van Jardiance®

3.6 Door (de combinatie van) het gebruik van de claims “indicatie uitgebreid” en “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,*}” in Uiting 1 en de claim “Jardiance® heeft het bewijs en is geregistreerd om uw patiënt CV bescherming te bieden^{1,2}” in Uiting 2 wordt volgens AZ de misleidende suggestie gewekt dat de indicatie voor Jardiance® uitgebreid zou zijn in die zin dat het speciaal is geïndiceerd voor patiënten met HVZ en diabetes 2. Ter ondersteuning van haar stelling dat geen sprake zou zijn van een uitbreiding van de indicatie verwijst AZ naar de SPC van Jardiance® en het EMA assessment report (overgelegd als bijlage 11 door AZ). Uit het EMA assessment report blijkt volgens AZ dat de EMA niet is meegegaan in het verzoek van BI om de indicatie van Jardiance® uit te breiden en daarin patiënten met HVZ en diabetes type 2 apart te vermelden. De CHMP was van mening dat Jardiance® al voor deze groep (als subpopulatie) is geïndiceerd. BI tracht thans met haar reclameuitingen voor elkaar te krijgen wat haar bij de EMA niet is gelukt, namelijk door de indruk te wekken dat Jardiance® speciaal is geïndiceerd voor patiënten met HVZ en diabetes type 2.



4. Het verzoek van AZ

4.1 Gelet op het voorgaande verzoekt AZ de Codecommissie aan BI de navolgende maatregelen op te leggen:

- a) BI te bevelen het gebruik van de Claims met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden en te bevelen om claims met een gelijke strekking in de toekomst niet meer te gebruiken;
- b) BI te veroordelen in betaling van de volledige kosten van de procedure, waaronder begrepen het griffiegeld en de kosten van de procedure uit hoofde van artikel 28 Reglement, en
- c) deze uitspraak volledig uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

5. Het verweer van BI

Klachtonderdeel 1: Uitingen bevatten vergelijkende claims die de vereiste wetenschappelijke onderbouwing missen

5.1 BI betwist dat de claims “Minder CV sterfte 38% relatieve risicoreductie”, “Jardiance® in de strijd tegen CV sterfte”, “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,*}” en “Bij patiënten met HVZ en diabetes type 2 verlaagt Jardiance® cardiovasculaire sterfte^{1,2}” in Uiting 1 alsmede de claims “Jardiance® in uw strijd tegen CV sterfte”, “Minder CV sterfte 38% relatieve risicoreductie” en “Voor patiënten met diabetes type 2 en HVZ biedt Jardiance® extra CV bescherming¹” in Uiting 2 vergelijkende of superioriteitsclaims zijn. Er wordt geen vergelijking gemaakt met een andere stof of met een ander geneesmiddel en een door een concurrent aangeboden geneesmiddel wordt niet impliciet of expliciet genoemd. De claims hebben uitsluitend betrekking op eigenschappen van Jardiance® zelf. Evenmin wordt gebruik gemaakt van superlatieven of andere vormen van uitingen waaruit superioriteit zou blijken. Met het woord “extra bescherming” wordt gewezen op de extra cardiovasculaire bescherming die Jardiance® biedt wanneer deze wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling en niet dat het extra bescherming biedt ten opzichte van andere middelen. Ook zal de gemiddelde beroepsbeoefenaar “verlaagt” en “minder CV sterfte” niet lezen als claims ten opzichte van alle andere middelen, maar als eigenschappen die zijn aangetoond ten opzichte van placebo.

5.2 Onder verwijzing naar hetgeen zij in haar verweerschrift onder paragraafnummer 4 tot en met 15 heeft gesteld is BI van mening dat voornoemde claims voldoende onderbouwd zijn door de EMPA-REG studie, zodat voldaan wordt aan de eisen uit artikel 5.2.2.3. Subsidiair stelt BI dat de onderbouwing van de claims zo stevig is dat deze ook aan de eisen van de artikelen 5.2.2.8 en 5.2.2.9 voldoet. Tot slot wordt volgens BI de kritiek van AZ op de onderbouwing van de claims ten aanzien van CV sterfte niet gedeeld: de punten die AZ aanvoert zijn door de FDA, EMA richtlijnencommissie, wetenschappelijke verenigingen en onderzoekers benoemd en meegewogen, maar hebben niet in de weg gestaan aan hun positieve oordeel over de waarde van de



uitkomsten op CV sterfte, hetgeen zich uitte in aanpassingen van de registratieteksten en richtlijnen.

Klachtonderdeel II: Uitingen bevatten niet onderbouwde vergelijkende claims, omdat onvoldoende duidelijk is wat de comparator is

5.3 BI betwist dat de claim “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,**}” in Uiting 1 en de claim “Voor patiënten met diabetes type 2 en HVZ biedt Jardiance® extra CV bescherming¹” in Uiting 2 vergelijkende of superioriteitsclaims zijn, zodat de geclaimde resultaten niet met alle vergelijkbare geneesmiddelen hoeven te worden onderbouwd.

5.4 BI stelt dat in de betreffende studie de “comparator” placebo is en dat dit in de uitingen duidelijk is vermeld. In de leave behind staat in een goed leesbare lettergrootte de comparator vermeld. BI heeft op de titelpagina door middel van asterisken en voetnoten verwezen naar bronnen op pagina 4, op welke pagina de comparator duidelijk staat vermeld. BI meent dat het niet nodig is de comparator apart te vermelden op de titelpagina. Ook op de insteekkaart staat de comparator duidelijk vermeld en wel op dezelfde pagina als waar de claim staat “Minder CV sterfte, 38% relatieve risicoreductie”.

Klachtonderdeel III: De voorschrijver wordt op het verkeerde been gezet ten aanzien van de indicatie van Jardiance®

5.5 BI stelt dat de indicatie van Jardiance® breder geworden is en verwijst ter ondersteuning van haar stelling naar de CHMP en hetgeen zij met name in paragraafnummer 14 en 15 van haar verweerschrift heeft gesteld. Volgens BI heeft de CHMP bewust ervoor gekozen om in de rubriek 4.1 van de SPC uitsluitend nog de patiëntengroep op te nemen en om beide hoofddoelen van de behandeling van DMT2 – bloedglucoseregulatie en cardiovasculaire gebeurtenissen – niet in 4.1 maar in 5.1 op te nemen. Daarmee is de reductie cardiovasculaire gebeurtenissen een behandeldoel en dus onderdeel van de indicatie. Ook de bijsluiter is aangepast. Daarin komen nu beide indicaties expliciet terug en is bovendien opgenomen “Dit geneesmiddel kan ook helpen bij het voorkomen van hartziekte.” Hiermee wordt een directe relatie gelegd tussen Jardiance® en verlaging van het risico op CV sterfte. Indien reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen door het feit dat deze niet in 4.1 maar in 5.1 van de SPC staat vermeld geen indicatie mag worden genoemd moet hetzelfde voor glykemische controle gelden. Dit zou betekenen dat Jardiance® helemaal geen indicatie meer zou hebben.

5.6 BI betwist dat de claims “indicatie uitgebreid” en “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,**}” in Uiting 1 en de claim “Jardiance® heeft het bewijs en is geregistreerd om uw patiënt CV bescherming te bieden^{1,2}” in Uiting 2 misleidend zijn.

Conclusie

5.7 Gelet op het bovenstaande verzoekt BI de Codecommissie alle vorderingen van AZ af te wijzen.



6. De overwegingen van de Codecommissie CGR

6.1 BI heeft de Codecommissie ter zitting verzocht om het door AZ in haar pleitnota in punt 24, pagina 9 tweede bullet, genoemde citaat uit Diabetes Therapy (2017) en het op pagina 10 eerste bullet genoemde citaat uit NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 buiten beschouwing te laten, nu deze artikelen niet door AZ als bijlagen zijn overgelegd en daardoor niet door BI te controleren zijn dan wel zich daarop niet heeft kunnen voorbereiden. AZ stelt dat laatstgenoemde NHG-Standaard door haar is overgelegd als bijlage 17 en dat het citaat uit Diabetes Therapy (2017) onder verwijzing naar de door haar overgelegde bijlage 16 door de Codecommissie buiten beschouwing kan worden gelaten. Gelet op het vorengaande wijst de Codecommissie het verzoek ten aanzien van het door BI genoemde citaat uit Diabetes Therapy (2017) toe en voor het overige af.

Inhoudelijke beoordeling

6.2 De klacht van AZ is gericht tegen de hierboven in de punten 2.5 en 2.6 omschreven en afgebeelde uitingen van BI, te weten Uiting 1 “JARDIANCE® IN DE STRIJD TEGEN CV STERFTE”, overgelegd door AZ als bijlage 1 en Uiting 2 “JARDIANCE® IN UW STRIJD TEGEN CV STERFTE”, overgelegd door AZ als bijlage 2. AZ beschouwt deze uitingen van BI als reclame, hetgeen niet door BI is weersproken. De Codecommissie gaat daar ook van uit.

6.3 AZ stelt - kort gezegd - dat de gewraakte uitingen onjuist, misleidend alsmede in strijd zijn met het verbod op het maken van ongeoorloofde vergelijkende reclame. BI heeft gemotiveerd verweer gevoerd. De Codecommissie zal hieronder achtereenvolgens de verschillende klachtonderdelen van de klacht van AZ toetsen aan de Gedragscode.

Klachtonderdeel I: Uitingen bevatten vergelijkende claims die de vereiste wetenschappelijke onderbouwing missen

6.4 De klacht van AZ is gericht tegen de claims “Minder CV sterfte 38% relatieve risicoreductie”, “Jardiance® in de strijd tegen CV sterfte” en “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,**}”, “Bij patiënten met HVZ en diabetes type 2 verlaagt Jardiance® cardiovasculaire sterfte” en “Voor patiënten met diabetes type 2 en HVZ biedt Jardiance® extra CV bescherming” in uitingen 1 en 2. AZ stelt dat BI met voornoemde claims superioriteit van Jardiance® claimt op het gebied van CV sterfte, dat deze claims vergelijkend zijn en dat de vereiste wetenschappelijke onderbouwing voor de (vergelijkende) claims ontbreekt. BI betwist dat zij vergelijkende superioriteitclaims maakt en stelt dat de claims voldoende worden onderbouwd door de EMPA-REG.

Vereiste wetenschappelijke onderbouwing ontbreekt

6.4.1 Centraal in de onderhavige klacht staat de vraag of de EMPA-REG studie (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, Bernard Zinman et al*), zoals gepubliceerd in The New England Journal of Medicine van 26 november 2015 en overgelegd door AZ als bijlage 9, kan worden gebruikt als wetenschappelijke onderbouwing in de zin van de Gedragscode voor de door BI



gebruikte claims. AZ stelt zich op het standpunt dat de uitkomsten van deze studie de juistheid van de claims niet kunnen bevestigen. BI voert gemotiveerd verweer en stelt zich op het standpunt dat de EMPA-REG studie voldoet aan de eisen uit de Gedragscode om als wetenschappelijke onderbouwing van de door haar gemaakte claims te kunnen dienen.

6.4.2 Ter zitting is gebleken dat zowel AZ als BI de EMPA-REG studie kwalificeren als een belangrijke studie die in het tijdschrift *The New England Journal of Medicine* is gepubliceerd. Het is in het kader van de onderhavige bodemprocedure niet aan de Codecommissie om een zelfstandig oordeel uit te spreken over de wetenschappelijke juistheid en kwaliteit van de in deze klacht ter ondersteuning van de onderbouwing van de claims overgelegde studie. De Codecommissie beoordeelt of een reclame-uiting voor een geneesmiddel in overeenstemming is met de eisen die daaraan in de Gedragscode worden gesteld.

6.4.3 Ingevolge de artikelen 5.2.1.2 en 5.2.1.3 van de Gedragscode dient reclame in geen enkel opzicht in strijd te zijn met de SPC van het geneesmiddel en dient reclame op een zodanige wijze te geschieden dat het rationele gebruik van de betrokken geneesmiddelen in farmacotherapeutisch opzicht wordt bevorderd en dat degene tot wie de aanprijzing is gericht op generlei wijze wordt misleid. Bij de beoordeling van de vraag of een reclame-uiting in overeenstemming is met de hiervoor vermelde gedragsregels dient krachtens de artikelen 5.2.2 juncto 5.2.2.3 en 5.2.2.4 onder meer te worden nagegaan of de reclame-uiting in relatie tot de totaliteit van de reclame voor het geneesmiddel accuraat, actueel, waarheidsgetrouw en in zijn onderdelen juist en controleerbaar is alsmede een zo volledig en nauwkeurig beeld van de werking van het geneesmiddel geeft.

6.4.4 De claims worden onderbouwd door BI met een verwijzing naar de EMPA-REG studie en de SPC van Jardiance®. De EMPA-REG studie is een gerandomiseerd dubbelblind non-inferioriteitsonderzoek naar de veiligheid van Jardiance®, waarbij Jardiance® is vergeleken met placebo op cardiovasculaire eindpunten en cardiovasculaire sterfte. Het primaire samengestelde eindpunt bestond uit CV sterfte, niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal CVA (3-point MACE). Het onderzoek is uitgevoerd met een onderzoekspopulatie van 7020 volwassen type 2 diabetespatiënten bij wie sprake was van coronair lijden, instabiele angina pectoris, perifeer arterieel vaatlijden of een voorgeschiedenis van myocardinfarct of cerebrovasculair accident, derhalve patiënten met een bijzonder hoog cardiovasculair risico. Uit de resultaten van dit onderzoek is gebleken dat bij deze patiënten Jardiance® ten opzichte van placebo superieur was in het voorkomen van het primaire gecombineerde eindpunt cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Dit effect werd vooral bepaald door een significante afname in cardiovasculaire dood met een niet-significante verandering in niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte.

6.4.5 Het Assessment Report Jardiance® van de European Medicines Agency (door AZ overgelegd als bijlage 11, hierna aangeduid als “Assessment Report”) bevat in paragraaf **2.4.2 Discussion on clinical efficacy, Design and conduct of the clinical study**, onder meer de volgende passages:



“The type-I error was adequately preserved from the primary and key secondary endpoints (MACE-3 and MACE-4) by a hierarchical approach including both non-inferiority and superiority testing. However, the results of all other endpoints were exploratory and should be considered hypothesis-generating.”

en

“While the primary endpoint and the mortality data are considered highly reliable, all endpoints besides MACE-3 and MACE-4 in EMPA-REG were exploratory and for these exploratory results the effect of chance findings is an important concern.”

Voorts vermeldt het Assessment Report onder paragraaf 2.4.3. Conclusions on the clinical efficacy:

“EMPA-REG was a well-designed and well-conducted trial. The trial showed superiority of empagliflozin to placebo on the primary outcome MACE-3, which was driven by benefits on CV mortality; effect shown on all-cause mortality was consistent. Exploratory results suggest that prevention of heart failure and less worsening nephropathy may explain the findings. However, for an application based on a single pivotal trial, the inconsistent additional endpoints (stroke, silent MI) and inconsistent subgroups (especially Europe) raise concerns. The included population was at especially high cardiovascular risk. Therefore, the results cannot be directly extrapolated to the entire diabetic population.

6.4.6 Uit het Assessment Report volgt derhalve dat de resultaten van de afzonderlijke componenten van het hiervoor genoemde samengestelde primaire eindpunt verkennend en hypothese genererend zijn en dat bij alle eindpunten buiten MACE-3 en MACE-4 het effect van toevallsbevindingen een belangrijke zorg is. Voorts volgt uit het rapport dat de resultaten die behaald zijn bij type 2 diabetes patiënten met verhoogd cardiovasculair risico, niet direct geëxtrapolerd kunnen worden naar de gehele type 2 diabetespatiëntengroep.

6.4.7 Naar het oordeel van de Codecommissie dienen er op grond van het hiervoor overwogene zodanige beperkingen aan de uitkomsten van de EMPA-REG studie op het onderdeel van CV sterfte (zoals verkennend eindpunt en bijzondere studiepopulatie) te worden gesteld dat algemene claims op dat onderdeel zoals weergegeven in randnummer 6.4, zonder daarbij uitdrukkelijk deze beperkingen op te nemen, niet op die studie kunnen worden gebaseerd. Voor de volledigheid merkt de Codecommissie op dat de enkele vermelding van de hiervoor bedoelde beperkingen in een voetnoot hierin geen verandering brengt.

6.4.8 Naar het oordeel van de Codecommissie kunnen voornoemde claims evenmin worden gebaseerd op de SPC van Jardiance®. Weliswaar moge juist zijn dat de CHMP de SPC tekst naar aanleiding van de EMPA-REG studie heeft aangepast en een zeker belang lijkt te hebben toegekend aan de uitkomsten van de EMPA-REG studie op het onderdeel CV sterfte, maar uit de eerder aangehaalde passages uit het Assessment Report blijkt duidelijk dat de CHMP de eerder aangehaalde beperkingen stelt aan de uitkomsten van het onderzoek. Bovendien is, anders dan BI stelt, met de wijziging van de indicatie geen uitbreiding daarvan beoogd in de zin dat behandeling bij CV sterfte een separate indicatie vormt. Het Assessment Report vermeldt daarover:

“In line with the Guideline on Summary of Product Characteristics with regard to wording of the indication(s) the CHMP was of the view that the population studied in the EMPA-REG i.e. T2DM patients with established CV disease, is a sub-population of the already approved T2DM population for Jardiance and that the demonstrated effect of reduction of CV mortality is covered by the general indication



“treatment of type 2 diabetes”; similarly, achievement of glycaemic control is covered. Thus, the effect on CV mortality does not constitute a separate (prevention) indication. Therefore CHMP did not grant a separate CV prevention indication but deleted the endpoint “glycaemic control” from section 4.1 to clarify that the treatment goal of empagliflozin is not limited to glycaemic control.”

Uit deze passage blijkt dat de CHMP het voorkomen van CV sterfte niet als uitbreiding zag van de bestaande indicatie, maar als onderdeel van de reeds bestaande indicatie, te weten behandeling van type 2 diabetes.

6.4.9 Op grond van het bovenstaande is Uiting 1 naar het oordeel van de Codecommissie in strijd met de artikelen 5.2.1.2, 5.2.1.3, en 5.2.2 van de Gedragscode. De klacht van AZ is in zoverre gegrond. In het midden kan hiermee blijven of de gewraakte uitingen al dan niet als vergelijkende reclame moet worden aangemerkt.

Ontoelaatbare vergelijkende reclame

6.4.10 De Codecommissie is overigens van oordeel dat in het bijzonder de tekst *“Ondanks behandeling volgens de huidige richtlijnen zijn HVZ NOG STEEDS DE BELANGRIJKSTE DOODSOORZAAK bij patiënten met diabetes type 2³”* en de tekst *“Extra effect boven op het effect van standaardbehandeling”* met daaronder de tekst *“95% Bloeddrukverlagende middelen, 77% Statines, 89% Anticoagulantia en 98% Bloedglucose-verlagende middelen”* zoals vermeld onder de grafiek in combinatie met de eerdergenoemde claims inzake (reductie van) CV sterfte in Uiting 1, gelet op de totaliteit van de uiting, wel is aan te merken als vergelijkende reclame, aangezien hiermee een vergelijking tussen enerzijds Jardiance® en anderzijds andere middelen tegen HVZ en bloedglucoseverlagende middelen wordt gemaakt op het punt van CV sterfte. Omdat in de uiting naar het oordeel van de Codecommissie niet duidelijk is met welk specifiek geneesmiddel Jardiance® wordt vergeleken, geldt de vergelijking volgens vaste jurisprudentie van de Codecommissie ten opzichte van alle vergelijkbare middelen waaronder Forxiga®, het geneesmiddel van AZ.

6.4.11 Tussen partijen staat vast dat Jardiance® in de EMPA-REG studie wordt vergeleken ten opzichte van placebo. Naar het oordeel van de Codecommissie kan de EMPA-REG studie om deze reden niet ter onderbouwing dienen van de door BI gemaakte vergelijking.

6.4.12 Op grond van het bovenstaande komt de Codecommissie tot het oordeel dat Uiting 1 op bovenstaand punt in strijd is met de artikelen 5.2.2.8 aanhef sub g en 5.2.2.9 van de Gedragscode, nu de door BI gemaakte vergelijking niet, althans onvoldoende, wetenschappelijk is onderbouwd. De klacht van AZ is in zoverre evenzeer gegrond.

Klachtonderdeel II: Uitingen bevatten niet onderbouwde vergelijkende claims, omdat onvoldoende duidelijk is wat de comparator is.

6.5 De Codecommissie volgt AZ niet in haar betoog dat in Uiting 1 niet aanstonds duidelijk is dat de in de EMPA-REG gebruikte comparator “placebo” is. Ter zitting is gebleken dat bij het openvouwen van Uiting 1 op een voor de lezer duidelijk zichtbare plek en in een voldoende groot lettertype in en bij de grafiek melding wordt gemaakt van de tekst “Placebo + standaardbehandeling” en “Jardiance® + standaardbehandeling” waarmee voor de gemiddelde beroepsbeoefenaar duidelijk zal



zijn dat de uiting is gebaseerd op een vergelijking tussen Jardiance® en placebo. Van strijd met de Gedragscode op dit punt is naar het oordeel van de Codecommissie geen sprake. Hetzelfde geldt voor Uiting 2. Uit het tekstblok onder de afbeelding met de gele pijl waarin de claim “minder CV sterfte^{1,2,**} 38% relatieve risicoreductie” is vermeld, wordt naar het oordeel van de Codecommissie op een voor de lezer duidelijk zichtbare plek en in een voldoende groot lettertype melding gemaakt van het feit dat Jardiance® is vergeleken met placebo. Dit onderdeel van de klacht van AZ acht de Codecommissie ongegrond.

Klachtonderdeel III: de voorschrijver wordt op het verkeerde been gezet ten aanzien van de indicatie van Jardiance®.

6.6 AZ stelt dat de claims “Jardiance® verlaagt CV sterfte* bij patiënten met HVZ en diabetes type 2^{1,2,**}”, “indicatie uitgebreid” en “Jardiance® heeft het bewijs en is geregistreerd om uw patiënt CV bescherming te bieden” de misleidende suggestie wekken dat de indicatie voor Jardiance® uitgebreid zou zijn in die zin dat Jardiance® speciaal is geïndiceerd voor patiënten met HVZ en diabetes type 2. BI betwist de stelling van AZ en verwijst naar de paragrafen 4 en 5 van de SPC van Jardiance en stelt dat de indicatie in de SPC voor Jardiance® is uitgebreid.

6.6.1 Zoals hiervoor overwogen in randnummer 6.4.8 is de Codecommissie van oordeel dat de wijziging door de CHMP van de SPC tekst naar aanleiding van de EMPA-REG studie niet beoogd is als uitbreiding van de indicatie van Jardiance® maar om duidelijk te maken dat behandeling van CV sterfte onderdeel vormt van de reeds bestaande indicatie. De Codecommissie verwijst naar het in randnummer 6.4.8 overwogene.

6.6.2 In het licht hiervan is de Codecommissie van oordeel dat de beroepsbeoefenaar tot wie de reclame-uiting is gericht, door de gewraakte claims op het verkeerde been wordt gezet ten aanzien van de indicatie van Jardiance®. De Uitingen 1 en 2 zijn naar het oordeel van de Codecommissie op dit punt misleidend en daarmee in strijd met artikel 5.2.1.3 van de Gedragscode.

Conclusie

6.7 Uit het geheel van het bovenstaande volgt dat de klacht van AZ grotendeels gegrond is. De Codecommissie zal thans nagaan tot welke conclusies het bovenstaande moet leiden waar het de door AZ ingestelde vorderingen betreft. Vordering a ligt op grond van het bovenstaande voor toewijzing gereed, uitsluitend en alleen voor zover hierboven de klacht gegrond is verklaard.

6.8 BI heeft tijdens de mondelinge behandeling verweer gevoerd tegen de door AZ gevraagde uitvoerbaarheid bij voorraad en aangegeven dat als de Codecommissie BI in het ongelijk stelt, zij zeker in beroep gaat. Bij de beoordeling van de gevraagde vordering dienen de belangen van partijen te worden afgewogen in het licht van de omstandigheden van het geval. De Codecommissie is van oordeel dat de kans van slagen van een eventueel aan te wenden beroep in de regel buiten beschouwing blijft bij deze belangenafweging. Het is de Codecommissie niet gebleken dat de aard van de onderhavige zaak zich in dezen tegen uitvoerbaarheid bij voorraad verzet, zodat het



verweer van BI tegen de gevorderde uitvoerbaarverklaring bij voorraad faalt. De Codecommissie zal de uitspraak dus uitvoerbaar bij voorraad verklaren.

6.9 Met betrekking tot de kosten van de procedure bepalen artikelen 28.1 en 28.2 van het Reglement dat de Codecommissie de partij, die in strijd met de Gedragscode heeft gehandeld, veroordeelt tot vergoeding van het griffiegeld als bedoeld in artikel 11.1 van het Reglement en/of de procedurekosten, bestaande uit een vast bedrag ter dekking van de kosten die de Stichting CGR maakt in het kader van de klachtenprocedures. Aangezien BI in strijd met de Gedragscode heeft gehandeld, zal zij op grond van de artikelen 28.1 en 28.2 van het Reglement worden veroordeeld tot vergoeding van het griffiegeld, zijnde 3.100,-- Euro en van de procedurekosten 5.000,-- Euro.

7. De beslissing van de Codecommissie:

De Codecommissie (Kamer I):

- verklaart de klacht van AstraZeneca gegrond in zoverre zulks hierboven is overwogen en beslist;
- beveelt Boehringer Ingelheim het gebruik van de in deze klacht genoemde en in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame geoordeelde uitingen, te weten Uiting 1 “JARDIANCE® IN DE STRIJD TEGEN CV STERFTE” en Uiting 2 “JARDIANCE® IN UW STRIJD TEGEN CV STERFTE”, met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden;
- veroordeelt Boehringer Ingelheim tot betaling van het griffiegeld, zijnde 3.100,-- Euro en van de procedurekosten als bedoeld in artikel 28 lid 1 van het Reglement, welke kosten zijn vastgesteld op een bedrag van 5.000,-- Euro;
- verklaart deze beslissing uitvoerbaar bij voorraad;
- wijst af het meer of anders gevorderde.

Aldus gewezen te 's-Gravenhage op 26 april 2019 door mr. M.V. van der Storm, voorzitter, drs. J.A. Aarents, mr. drs. J. Koggink, dr. ir. P.J.M. Reijnders, drs. B.R. Schudel, leden, in aanwezigheid van mr. E.C. van Duuren, griffier en ondertekend door de voorzitter en de griffier.