



Op 18 augustus 2009 is het volgende advies (A09.065) gegeven.

1. Het verzoek van X:

X verzoekt de Codecommissie te adviseren over de vraag of X de zogenaamde Y studie promotioneel mag gebruiken voor vergelijking van haar product A met het product B van een concurrerende onderneming.

Volgens X is A geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met ziekte P in de chronische fase, de acceleratiefase of blastaire crisis, die resistent of intolerant zijn voor eerder toegediende geneesmiddelen inclusief B.

P is een ziekte die veroorzaakt wordt door een maligne gen in Q. Deze maligne cellen in Q produceren in de loop van de tijd meer en meer maligne cellen. Deze maligne cellen functioneren niet zo goed als gezonde cellen of functioneren helemaal niet. Hierdoor wordt de patiënt met de tijd zieker en komt uiteindelijk te overlijden. Zonder behandeling duurt het eerste stadium van de ziekte (chronische fase, CP) ongeveer 3 jaar, de acceleratiefase (AP) ongeveer anderhalf jaar en de blastaire crisis (BC) drie tot zes maanden, alvorens de patiënt overlijdt. De incidentie van P is ongeveer 1 à 2 per 100.000 per jaar. Voor de Nederlandse populatie betekent dit dat elk jaar ongeveer 250 nieuwe P-patiënten worden gediagnosticeerd; de prevalentie is ongeveer 1600 patiënten.

Tot 2001 werd P voornamelijk behandeld met chemotherapie, immunotherapie of stamceltransplantatie, maar deze behandelingen hebben een effect van relatief korte duur of zijn risicovol. Met de introductie van de eerste generatie medicijnen R – B®, van Y – werd een grote stap vooruit gezet in de behandeling van P. Ondanks de hoge effectiviteit van B ontwikkelt een deel van de patiënten resistentie of intolerantie op B. Bij resistentie bereikt de patiënt onvoldoende respons vanaf de aanvang van de behandeling of verliest de patiënt de respons na verloop van tijd. Eind 2006 werd A®, van X geïntroduceerd. Deze zogenaamde tweede generatie medicijnen R is geïndiceerd voor P-patiënten die resistent of intolerant zijn voor B.

A heeft voorts de status van weesgeneesmiddel. Dat wil zeggen dat het bestemd is voor de behandeling van een zeldzame aandoening waarvoor nog geen goede behandeling beschikbaar is of waarvoor een betere behandeling dan de bestaande beschikbaar is.

Nieuwe gediagnosticeerde P-patiënten worden doorgaans behandeld met 400 of 600 mg B per dag. In geval van resistentie werd doorgaans gekozen voor het ophogen van de dosis. Dit kan gepaard gaan met bijwerkingen en levert slechts bij een deel van de patiënten het gewenste resultaat op (M et al. in "N" 15 jan. 2003, vol. 101 no. 2). Echter, met de komst van de tweede generatie medicijnen R (A in 2007, in vitro meer dan 300 maal potenter dan B en C, merknaam C®, van Y, in 2009, in vitro 20 keer potenter dan B) heeft de behandelaar nu ook de keuze om in plaats van de dosis B te verhogen, direct te switchen naar een andere behandeling. Hierbij doet zich de vraag voor, door X aldus geformuleerd "*Wat is effectiever, de B-dosis verhogen of switchen naar een ander geneesmiddel?*"

In het kader van het klinische programma ter registratie van A, het zogenaamde Y programma, is de Y studie uitgevoerd.

De Y studie vormt onderdeel van het wereldwijde studie programma voor A. De studie betreft een internationale gerandomiseerde open label fase II studie waarin chronische fase patiënten werden geselecteerd die eerder behandeld werden met 400-600mg B, maar niet meer voldoende reageerden op die therapie of die zoveel bijwerkingen hadden op B dat het leven onhoudbaar werd. De patiënten werden gerandomiseerd over twee groepen: 101 patiënten werden behandeld met 140 mg A en 49 patiënten met 800 mg B. Uit de studie blijkt onder andere: "xxxxxxxxxxxxxxxx" (citaat uit de samenvatting door M et al.).

De Y data zijn gepubliceerd in het tijdschrift N, een van de meest toonaangevende tijdschriften op het gebied van de ziekte O (N 2007, vol. 109, pag. 5143-5150, met de adviesaanvraag meegezonden).

Gezien het klinische belang van deze studie vraagt X toestemming de studieresultaten van Y promotioneel te mogen inzetten. Dit zou impliceren een vergelijking tussen twee geneesmiddelen, te weten B en A, waarvan de resultaten uit slechts één studie beschikbaar zijn. Gelet op de consistente toepassing door de Codecommissie van het zgn. tweestudiescriterium wordt dit verzoek met een aantal argumenten in het bijzonder toegelicht. Deze argumenten luiden als volgt.

1) Unieke en eenmalige studie:

De Y studie is de enige klinische vergelijking die tot nu toe beschikbaar is tussen B en A voor tweede-lijnsbehandeling van P. Gezien de zeldzaamheid van deze indicatie ligt het niet in de lijn der verwachting dat deze studie herhaald zal worden, omdat ook vele andere wetenschappelijke vragen op het gebied van P nog beantwoord dienen te worden:

- Het zal moeilijk zijn voldoende patiënten te vinden voor eenzelfde soort studie, omdat momenteel veel klinische



onderzoeken naar P worden uitgevoerd;

- De resultaten uit deze studie zijn dusdanig eenduidig, dat het maar de vraag is of een herhaling van deze studie andere inzichten of conclusies op zal leveren. Dit zal de wetenschappelijke gemeenschap niet aanzetten deze studie te herhalen;
- De resultaten uit de A groep komen overeen met de resultaten uit een niet-vergelijkende studie met dezelfde dosis A bij B-resistente patiënten (D et al 2008);
- De resultaten uit de B-groep komen overeen met de resultaten uit een niet-vergelijkende studie bij patiënten die resistent waren op 300 mg of 400 mg B (M et al 2003) bij wie de dosering werd opgehoogd naar 600 of 800 mg B;
- Er zijn geen data beschikbaar die de bevindingen uit de Y studie tegenspreken of weerleggen.

Hoewel in eerdere correspondentie werd aangegeven dat het aantal patiënten in deze studie niet uitzonderlijk groot is, wijzen wij er graag op dat de grootte van de A groep (N=101) voor een prospectieve P studie aanzienlijk is en zelfs het aantal patiënten in de B groep (N=49) behoorlijk is, gezien de zeldzaamheid van deze indicatie; P is zeer zeldzaam en B-resistente P is daarvan nog eens een sub-groep.

2) Klinische relevantie:

Hoewel uit eerdere correspondentie een beeld naar voren komt waarin P slechts in academische centra behandeld wordt, leert de klinische praktijk dat een groot deel van de P-patiënten, met name in de chronische fase, perifeer behandeld wordt, soms in overleg met academische centra. De vraag "ophogen of switchen bij resistentie op 400 of 600 mg B?" doet zich regelmatig voor, ook in de periferie. Juist om deze vraag te beantwoorden, is de Y studie uitgevoerd. Omdat in perifere ziekenhuizen de O-specialist vaak maar 2 tot 4 P-patiënten onder behandeling heeft, is het belangrijk alle beschikbare wetenschappelijke gegevens beschikbaar te stellen, omdat gegevens uit de eigen dagelijkse praktijk zeldzaam zullen zijn voor een individuele behandelaar. Gegevens uit een grotere groep patiënten kunnen in zo'n geval uiterst nuttig zijn, zeker als deze klinisch relevant zijn en gebruiken uit het recente verleden ter discussie stellen.

3) Wetenschappelijk gewicht:

De Y data zijn gepubliceerd in een van de meest toonaangevende wetenschappelijke tijdschriften op het gebied van specialisme-O, beschreven door vooraanstaande P-experts. De studie is ontworpen om precies die vraag te beantwoorden waar artsen in de klinische praktijk mee geconfronteerd worden: "Ophogen of switchen?". Uit deze studie blijkt dat de keuze voor switchen een statisch significant hogere respons geeft en een significant hogere progressie vrije overleving; dit is een gegeven dat zeer belangrijk is bij het afwegen van de twee opties.

4) Update in bijsluitertekst:

Sinds de correspondentie uit 2007 is de bijsluitertekst van A een aantal malen ge-update met nieuwe gegevens uit klinisch onderzoek. Zo zijn inmiddels de 2-jaar follow-up data te vinden in de bijsluitertekst. Deze data bevestigen de bevindingen van de 8 maanden follow-up uit de publicatie in N en versterken deze zelfs.

2. Het oordeel van de Codecommissie:

Volgens vaste jurisprudentie van de Codecommissie dient de juistheid van een claim aangaande de werking van een product in het kader van een vergelijking met een ander product te kunnen worden aangetoond met de resultaten van - in het algemeen - tenminste twee onafhankelijk van elkaar, conform wetenschappelijk algemeen aanvaarde normen, uitgevoerde en rechtstreeks vergelijkende onderzoeken, waaruit de juistheid van de claim eenduidig blijkt en waarvan de volledige onderzoeksgegevens zijn gepubliceerd of anderszins voor een ieder toegankelijk zijn. Overigens dient de claim niet door de resultaten van andere in overeenstemming met bovenstaande criteria, uitgevoerde onderzoeken te worden weersproken.

Uit het verzoekschrift van X blijkt dat er naast de Y studie geen rechtstreeks vergelijkende studie tussen A en B voorhanden is die aan bovenstaande normen voldoet. Dit betekent dat, wanneer X een claim aangaande de werking van A in vergelijking met B zou baseren op de Y studie, X in strijd zou handelen met het hiervoor genoemde twee-studies criterium en daarmee met het bepaalde in onder meer art. 5.8 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, tenzij de omstandigheden van het geval een uitzondering op voormeld criterium zouden rechtvaardigen. De vraag is nu of van een zodanige uitzondering dit geval sprake is. In een eerder advies inzake een soortgelijk verzoek van X, eveneens betreffende het gebruik van Y voor de promotie van A, gedateerd 27 juni 2007 (nummer A07.029), heeft de Codecommissie geoordeeld dat dit niet het geval was.

De Codecommissie neemt aan dat de onderhavige nieuwe aanvraag is geïnspireerd door berichten over de inwerkingtreding, per 1 januari 2010, van nieuwe criteria voor het beoordelen van vergelijkende claims. Inderdaad staat die inwerkingtreding vast en evenzo de inhoud van de alsdan toe te passen criteria. Daartoe behoort dan niet meer te allen tijde de hiervoor geciteerde eis van twee studies. De Codecommissie zal X in zoverre volgen, dat – zowel gezien vanuit praktisch standpunt als gelet op de eisen van redelijkheid en billijkheid – bij de beoordeling van deze adviesaanvraag nu reeds rekening mag worden gehouden met de binnen zeer korte termijn toepasselijke criteria, mits dit niet leidt tot promotionele claims in strijd met de thans nog geldende regelgeving en jurisprudentie.



Uitgangspunten voor de onderbouwing van een vergelijkende claim behoren te zijn, kort samengevat, dat deze wetenschappelijk aantoonbaar juist is en de jongste stand van de wetenschap weergeeft, hetgeen moet blijken uit een of meer wetenschappelijke studies die zijn gepubliceerd in een (peer reviewed) tijdschrift en voldoende kwaliteit en overtuigingskracht hebben.

Allereerst moet worden geconstateerd dat de studie van M et al. in een gezaghebbend, peer reviewed, tijdschrift is gepubliceerd (N, loc.cit.), zodat de studieresultaten voor een ieder toegankelijk en controleerbaar zijn. Voorts zijn de studieresultaten – in een uitvoerig samengevatte vorm – opgenomen in de SmPC tekst die – laatstelijk in februari 2009 - van overheidswege is vastgesteld (zie par. 5.1 over farmacodynamische eigenschappen, bij “Chronische fase P”).

Het Y onderzoek is een open-label, gerandomiseerd, niet vergelijkend multicenter onderzoek bij patiënten die niet reageerden op de initiële behandeling met 400 of 600 mg B. Zij werden gerandomiseerd (2:1) in groepen die behandeld werden met A (2 x 70 mg per dag) of B (2 x 400 mg per dag). Het primaire eindpunt was (MZ) na 12 weken. Van 150 patiënten zijn resultaten beschikbaar: 101 patiënten werden gerandomiseerd naar A en 49 naar B (allen B-resistent).

Na 3 maanden kwam in de A-arm vaker een MZ voor (36%) dan in de B-arm (29%). Van de patiënten in de A-arm had 22% een CZ, tegen slechts 8% in de B-arm. Met een langere behandeling en follow-up (mediaan van 24 maanden) werd MZ bereikt bij 53% van de patiënten die behandeld werden met A (CZ bij 44%) en bij 33% van de patiënten behandeld met B (CZ bij 18%) voorafgaand aan cross-over naar de andere behandelarm. Onder de patiënten die voorafgaand aan het onderzoek 400 mg B hadden ontvangen, werd MZ bereikt bij 61% in de A-arm en bij 50% in de B-arm. Behoud van MZ gedurende 1 jaar was 92% voor A en 74% voor B. Progressievrije overleving gedurende 1 jaar: 91% voor A en 73% voor B; na een periode van 2 jaar bedroegen deze percentages 86 resp. 65.

Eerder vond met betrekking tot A een enkelarmige studie plaats door D et al. onder de naam H die voor A duurzame respons aantoonde bij patiënten die resistent of intolerant waren op B (N 2007 vol. 109, p.2303-2309, xxxx 2008, 1-7).

Gelet op de inhoud van de publicatie van M et al. in 2007, met name de daar gegeven beschrijving van de probleemstelling, de opzet en onderbouwing van het onderzoek en de daaruit verkregen resultaten, is de Codecommissie van oordeel dat dit onderzoek van voldoende kwaliteit is om te worden gebruikt als grondslag voor informatieve en/of promotionele uitingen ten behoeve van (potentiële) voorschrijvers / beroepsbeoefenaren.

Tevens is naar het voorlopig oordeel van de Codecommissie sprake van voldoende overtuigingskracht op basis van laatstgenoemd onderzoek. De resultaten komen in voldoende mate overeen met de uit eerder onderzoek met A verkregen gegevens (D 2007). Gelet op de omstandigheden dat de indicatie P betrekkelijk weinig voorkomt (geschat aantal patiënten in Nederland 1500 à 2000) en slechts een deel van deze patiënten tot de hier relevante doelgroep behoort wegens resistentie of intolerantie op B, is de onderzoekspopulatie noodzakelijkerwijze van beperkte omvang en kan niet zonder meer worden verlangd dat het onderzoek van M op korte termijn zal worden gevolgd door een tweede, vergelijkend, onderzoek ter verdere onderbouwing van de thans voorgestelde vergelijkende presentatie van A en B in reclame-uitingen. In zoverre valt, op grond van de door X aangevoerde aanvullende feiten en argumenten de afweging thans anders uit dan in het advies d.d. 27 juni 2007. De Codecommissie neemt bij dit alles aan dat juist is de stelling van X dat de resultaten van dit onderzoek niet door andere op wetenschappelijke wijze verkregen gegevens worden weersproken.

De Codecommissie komt tot de conclusie dat de gegevens verkregen uit de Y studie in beginsel promotioneel kunnen worden ingezet, ook waar het gaat om vergelijking tussen eigenschappen van haar product A en die van B. De Codecommissie voegt hieraan toe een tweetal overwegingen van beperkende aard:

- gelet op de huidige regelgeving dient een vergelijkende reclame-uiting niet vóór 1 januari 2010 onder beroepsbeoefenaren te worden verspreid;
- het moge duidelijk zijn dat de Codecommissie zich zo nodig ieder verder oordeel voorbehoudt inzake de uiteindelijk door X te bepalen inhoud en vorm van zodanige reclame-uiting(en).

3. Kosten:

De Codecommissie bepaalt dat de aan deze adviesaanvraag verbonden kosten aan X separaat in rekening zullen worden gebracht.

Aldus gedaan te Gouda op 18 augustus 2009 door mr M. de Boer, voorzitter.