



Op 9 februari 2011 is het volgende advies (A11.001) gegeven.

1. Het verzoek:

X wil een onderzoek doen uitvoeren met betrekking tot het in Nederland en andere Europese landen geregistreerde (UR) geneesmiddel Y (actieve stof Z) met als indicatie ziekte A bij volwassenen. Het onderzoek vindt plaats in opdracht en met financiële ondersteuning van het Instituut B, Frankrijk. Op verzoek van de Codecommissie heeft X nadere toelichtingen verstrekt op 13 januari 2011 en in haar e-mail van 21 januari 2011.

De studie is prospectief, observationeel (niet interventioneel), internationaal en multicentrisch en is te beschouwen als een niet-WMO-plichtig onderzoek en zou moeten plaatsvinden in en omstreeks 2011, zo begrijpt de Codecommissie uit de toelichting van X. Het Observational Study Protocol is met de adviesaanvraag meegezonden. Het onderzoek zou een cohort van 10.000 patiënten met ziekte A moeten omvatten.

De doelstellingen van het onderzoek zijn in het verzoek van X als volgt omschreven:

- “Het evalueren van de veiligheid van Z, voorgeschreven aan patiënten met ziekte A, in standaard medische zorg met extra aandacht voor:
 - Leveraandoeningen (leverstoornissen met of zonder klinische symptomen met inbegrip van stijging van transaminases boven 3 maal de bovenlimiet van de normale waarde), suïcidaliteit (zelfmoordgedachte, suïcidaal gedrag, suïcidale daad), huidaandoeningen;
 - Oudere patiënten (65 jaar en ouder), patiënten met gekende nierfunctiestoornis.
- Deze studie laat een actief toezicht toe op Z in gebruikelijke medische praktijk op internationale schaal (buiten de context van klinische studies).
- Bovendien geeft een cohort studie ook de mogelijkheid om ongewenste en onverwachte bijwerkingen van een therapie te declareren.
- Daarenboven zal, om te bevestigen dat de populatie van de cohort studie representatief is voor de algemene populatie met ziekte A, het baseline profiel van de populatie die gevolgd zal worden in de Z cohort geconstrasteerd worden met het baseline profiel van een populatie van patiënten met ziekte A aan wie andere dan Z, geneesmiddelen Q gegeven zal worden ter behandeling van hun ziekte A. Uiteindelijk zal een groot observationeel register samengesteld worden van patiënten representatief voor de populatie behandeld met geneesmiddelen Q.”

Het onderzoek zou moeten plaatsvinden bij ca. 1250 artsen in 6 Europese landen waaronder Nederland. Gegevens van patiënten worden verzameld in een periode van ca. 26 weken. Er is voorzien in een financiële vergoeding voor deelnemende artsen ten bedrage van € 510 voor elke volledige set gegevens in het observatiecohort resp. € 100 voor geregistreerde patiënten, met 4 à 10 patiënten per cohort en per deelnemende arts.

X verzoekt de Codecommissie het plan te toetsen aan de Code Geneesmiddelenreclame.



2. Het oordeel van de Codecommissie:

In artikel 16 van de Gedragscode is bepaald dat de code van toepassing is op onderzoek met geneesmiddelen voor zover dat niet valt onder de Wet Medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Er mag in casu van worden uitgegaan dat het voorgestelde onderzoek niet-WMO-plichtig is, nu daarvan geen deel uitmaakt het onderwerpen van personen aan handelingen of het opleggen aan personen van een bepaalde gedragswijze. Het onderzoek is dus terecht ter toetsing aan de Codecommissie voorgelegd.

De aan een niet-WMO-plichtig onderzoek te stellen vereisten zijn uitgewerkt in nadere richtlijnen van de CGR, waarbij centraal staat het voorkomen van onwenselijke beïnvloeding van het voorschrijfgedrag nadat het geneesmiddel is geregistreerd. Het onderzoek dient met name aan een viertal eisen te voldoen, welke eisen zijn opgenomen in artikel 3 van de Nadere Uitwerking van artikel 16 voornoemd. Zo dienen de doelstelling en de uitvoering van het onderzoek helder te zijn omschreven; de doelstelling dient zinvol en legitiem te zijn en de opzet en uitvoering ervan behoren voldoende kwaliteit te waarborgen. De overeenkomst ter zake van de dienstverlening door de onderzoekers moet bovendien schriftelijk zijn vastgelegd, met omschrijving van die diensten en de daarvoor te verrichten tegenprestatie. Op de vraag of het onderhavige onderzoek daaraan voldoet, zal hieronder worden ingegaan.

Het voorgestelde onderzoek heeft betrekking op het UR-geneesmiddel Y 25 mg, dat in februari 2009 is geregistreerd voor de Nederlandse markt. De werkzaamheid en veiligheid waren voordien klinisch onderzocht in 5800 patiënten van wie 3900 werden behandeld met Y, aldus het protocol.

Het onderzoek zal blijkens het protocol, par. 6, plaatsvinden in het kader van het “European Risk Management Plan” (EuRMP). De doelstellingen van het onderzoek zijn omschreven zoals hierboven woordelijk geciteerd, welk citaat – met vertaling uit het Engels - is ontleend aan het Observational Study Protocol, hierna ook te noemen het protocol. Weliswaar is deze doelstelling nogal algemeen geformuleerd en niet toegespitst op concrete eindpunten resp. vraagstellingen - zo wordt vermeld, als onderdeel van de doelstellingen: “deze studie laat een actief toezicht toe op Z in gebruikelijke medische praktijk op internationale schaal” -, maar de Codecommissie gaat ervan uit dat de doelstelling en studieopzet in overeenstemming zijn met de criteria welke ten grondslag liggen aan het European Risk Management Plan. Op grond hiervan neemt de Codecommissie aan dat de doelstelling van het onderzoek niettemin zinvol en legitiem is te achten en dat de studieopzet voldoende kwaliteit waarborgt.

De Codecommissie merkt op dat de in het protocol vermelde indicatie niet overeenkomt met die in de SmPC van Y 25 mg voorgeschreven indicatie (ziekte A), waarbij niet duidelijk is of, en zo ja in hoeverre, deze afwijking invloed op de verdere inhoud van het protocol heeft gehad.

In de schriftelijke overeenkomst met de onderzoekers is bepaald, onder meer, een honorarium van € 510 voor iedere complete set gegevens van patiënten in het Z cohort en € 100 voor de gegevens van iedere (andere) geregistreerde patiënt. Deze honorering komt de Codecommissie bovenmatig voor. Daarbij verwijst de



Codecommissie naar de opsomming van te verrichten onderzoeken in par. 8.5 van het protocol. De meeste onderdelen daarvan, bijvoorbeeld het registreren van enkele met name genoemde persoonsgegevens, vergen in het algemeen weinig tijd en de meeste van die gegevens zijn eenmalig vast te stellen; ten aanzien van een belangrijk onderdeel van de lichamelijke onderzoeken, te weten onderzoek van de leverfuncties op 4 tijdstippen in de loop van de 26 weken durende onderzoeksperiode, geldt dat de daarop betrekking hebbende werkzaamheden in aanzienlijke mate behoren tot de standaardpraktijk bij patiënten die met Y behandeld worden – dus niet specifiek met de voorgestelde studie verband houden – en dat deze geheel of grotendeels door anderen zoals laboratoria zullen worden verricht. Op die grond is de Codecommissie van oordeel dat de honorering niet in een redelijke verhouding staat tot de aard en omvang van de door de onderzoekers te verrichten werkzaamheden.

De conclusie moet zijn dat het voorgestelde onderzoek op één punt, te weten de honorering van de te verrichten werkzaamheden, niet aan de vereisten van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame lijkt te voldoen, zodat op die grond geen positief advies kan worden gegeven.

3. De kosten:

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

Aldus gedaan te Gouda op 9 februari 2011 door mr. M. de Boer, voorzitter.