



27 september 2012

ADVIES (AA12.075) van de Codecommissie op het verzoek van [X] van 26 juli 2012 op de voet van artikel 59 van het Reglement van de Codecommissie en de Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame, uitgebracht door de voorzitter van de Codecommissie.

De Codecommissie heeft kennis genomen van de adviesaanvraag van [X] met bijlagen, en van de op 29 augustus 2012 op vragen van de Commissie ontvangen antwoorden.

1. Het verzoek van [X]

- 1.1 [X] heeft het voornemen een niet WMO-plichtig onderzoek uit te voeren, getiteld “[Z]” en vraagt toetsing van dat voorgenomen onderzoek door de Commissie.
- 1.2 Bij haar adviesaanvraag heeft [X] een aantal documenten gevoegd, namelijk het Protocol [A] van juli 2012 en de daarbij behorende bijlagen.
- 1.3 Wereldwijd lijden volgens opgave van [X] naar schatting 300 miljoen mensen aan [aandoening B]. In Nederland lijden blijkens registratie van huisartsen ongeveer 520.000 mensen aan deze ziekte. Ongeveer 104.000 patiënten worden behandeld met een vaste combinatie therapie.
- 1.4 [C] is een vaste combinatie therapie van bestanddelen [D] en [E]. [C] is in juli 2012 in Nederland geregistreerd en is vanaf september 2012 beschikbaar voor behandeling van [B]patiënten.
- 1.5.1 Het primaire doel van het door [X] voorgenomen onderzoek is vast te stellen aan welk middel de voor [aandoening B] behandelde patiënten de voorkeur geven in de dagelijkse praktijk. Aan het fase 3 klinisch onderzoek zijn volgens [X] zodanige beperkingen verbonden dat onderzoek onder een representatieve groep van patiënten noodzakelijk is om deze voorkeur te kunnen vaststellen. In dit onderdeel van het onderzoek wordt het gebruik van [C] vergeleken met een of meer andere vaste combinatiemiddelen die de patiënt in het verleden heeft gebruikt. Voor dit onderdeel wordt aan de deelnemende patiënt de vraag ter beantwoording voorgelegd hoe hij [C] waardeert vergeleken met eerdere medicatie die hij in het verleden heeft gebruikt. De patiënt kan dan op een schaal van zeven mogelijke antwoorden, variërend van veel slechter tot veel beter, zijn waardering tot uitdrukking brengen.
- 1.5.2 Secundaire doelen van dit onderzoek zijn:
 - evaluatie van het effect van het gebruik van [C] op [aandoening B]
 - evaluatie van het gebruiksgemak van [C] in de praktijk
 - evaluatie van het effect van behandeling met [C] op de dagelijkse activiteiten van de patiënt
 - vaststelling van de veiligheid van [C] in het dagelijks gebruik
 - vaststelling van de therapietrouw van de patiënt aan behandeling met [C].



- 1.6 Het door [X] voorgenomen onderzoek is een non interventie observationele studie. Aan dit door [X] voorgenomen onderzoek zullen 1000 artsen, zowel huisartsen als specialisten, meewerken, die ieder maximaal 5 patiënten in het onderzoek zullen betrekken aan wie zij [C] hebben voorgeschreven. In totaal zullen daardoor in Nederland over een periode van twee jaar 5000 patiënten die met [C] zullen worden behandeld aan het onderzoek deelnemen. Dit komt neer op iets minder dan 5% van de patiënten die in die periode in aanmerking komen voor de behandeling met een vaste combinatie therapie.
Aan het onderzoek gaat vooraf de onafhankelijke beslissing van de arts [C] voor te schrijven. Eerst nadat het middel is voorgeschreven komt de vraag of de betreffende patiënt aan het onderzoek zal deelnemen aan de orde.
- 1.7 Met de arts die aan het onderzoek deelneemt wordt een schriftelijke overeenkomst van dienstverlening gesloten.
Het onderzoek strekt zich uit over drie patiëntcontacten van de arts. Naar berekening van [X] dient de arts in totaal 69 minuten per patiënt te besteden aan dit onderzoek. Het betreft activiteiten als uitleg over het onderzoek en dataverwerking aan de hand van de door de patiënt op een door [X] verstrekt formulier gegeven antwoorden.
Per patiënt wordt een vergoeding aan de deelnemende huisarts toegekend van € 60,60 voor het volledige onderzoek, per patiënt afgerond op € 61,00, met een maximum van 5 patiënten derhalve maximaal € 305,00. Een specialist ontvangt een vergoeding van € 160,00 per patiënt, met een maximum van € 800,00 bij 5 evalueerbare patiënten. Blijkens de dienstverleningsovereenkomst zal [X] de deelnemende artsen op de hoogte stellen van de eindresultaten van het onderzoek.
- 1.8 De patiënt wordt voorgelicht met een behulp van een brochure waarin doel en aard van het onderzoek worden uitgelegd en waarin enkele van de vragenlijsten die hij in de loop van het onderzoek dient in te vullen zijn opgenomen. De patiëntgegevens zullen anoniem worden ingevoerd in een elektronisch bestand, waardoor die gegevens nooit herleidbaar zullen zijn tot de betreffende patiënt.
Per patiënt beslaat het onderzoek een periode van maximaal 14 weken.
- 1.9 Het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met de Standard Operating Procedures (SOP) voor niet-WMO-plichting onderzoek van [X].

2. Het oordeel van de Commissie

- 2.1 Uit de door [X] aan de Commissie voorgelegde gegevens volgt dat het voorgenomen onderzoek plaatsvindt in het verlengde van een aangevangen behandeling zonder dat de geobserveerde persoon aan andere, verdergaande handelingen wordt onderworpen dan voorzien in de gebruikelijke handelwijze van de onderzoekende arts bij een patiënt als deze, terwijl evenmin aan de geobserveerde persoon een andere gedragwijze wordt voorgeschreven op grond van het onderzoek dan voorzien in de gebruikelijke handelwijze van de onderzoekende arts. Daarmee mag ervan worden uitgegaan dat het onderzoek niet valt onder de voorschriften van de Wet Medisch Onderzoek.
- 2.2 Dit betekent dat het onderzoek valt binnen het bereik van artikel 16 van de Gedragscode Geneesmiddelen Reclame, hierna de Gedragscode, zodat de commissie bevoegd is dit voorgenomen onderzoek aan de Gedragscode te toetsen. Artikel 16 is nader toegelicht en uitgewerkt in de "Nadere Uitwerking van artikel 16



Gedragcode Geneesmiddelenreclame inzake “niet-WMO-plichtig onderzoek”, hierna de Nadere Uitwerking, hierna de Uitwerking, die heeft geleid tot de CGR Richtlijnen Niet-WMO-plichtig onderzoek, hierna de Richtlijnen.

- 2.3 Uitgangspunt van de Richtlijnen is blijkens de toelichting daarop de erkenning dat registratie van het geneesmiddel niet het einde van de onderzoeks- en ontwikkelingsactiviteiten betreft, maar dat door verder onderzoek naar de werking van het geneesmiddel in de praktijk de fabrikant verbeteringen in de toepassing van het geneesmiddel en de informatie daarover kan bevorderen. Een dergelijk onderzoek moet een wetenschappelijk doel hebben. Door de wijze waarop een dergelijk onderzoek wordt uitgevoerd en het betreffende geneesmiddel daardoor onder de aandacht van artsen wordt gebracht kan onder omstandigheden sprake zijn van reclame voor dat geneesmiddel. Blijkens de Gedragcode Geneesmiddelen Reclame wordt immers onder reclame verstaan iedere aanprijzing van geneesmiddelen en daarmee samenhangende diensten of denkbeelden, daaronder begrepen het aanbieden of vragen van diensten of goederen in de omgang tussen vergunninghouders en beroepsbeoefenaren. Dergelijke onderzoeken zijn daarom slechts toelaatbaar indien de dienst die van de arts tegen beloning voor zijn medewerking wordt gevraagd “van belang is voor de uitoefening van de geneeskunst, de farmacie, de tandheelkunst of de verloskunst” (art. 94 onder a Geneesmiddelenwet) en indien het betreffende onderzoek niet leidt tot “irrationeel voorschrijfgedrag” (art. 5 onder b Uitwerking).
- 2.4 Zowel ten aanzien van de vraag of deelname aan dit onderzoek door artsen die daarvoor een beloning ontvangen in het belang is van een goede uitoefening van de geneeskunde als ten aanzien van de vraag of de opzet van het onderzoek, afgezet tegen het belang van de geneeskunde bij dit onderzoek, voldoende wetenschappelijk verantwoord is zijn bij de Commissie ernstige bedenkingen gerezen die resulteren in een negatief advies.
- 2.5 Het primaire doel van het door [X] voorgenomen onderzoek is vast te stellen aan welk middel, [C] of een eerder door de betreffende patiënt gebruikt concurrerend middel, de voor [aandoening B] behandelde patiënten de voorkeur geven in de dagelijkse praktijk. Dit onderzoek wordt gedaan met behulp van een zeer eenvoudige vragenlijst waarop de deelnemende patiënt op een schaal van zeven mogelijkheden kan aangeven hoe hij het gebruik van [C] in de onderzoeksperiode waardeert ten opzichte van een eerder door hem gebruikt vergelijkbaar geneesmiddel. Die waardering kan variëren van “veel slechter”(in het protocol in het Engels aangeduid als “much worse”) tot veel beter (in het protocol “much better”). Bij deze lijst wordt geen toelichting verstrekt voor de criteria die bepalend zouden moeten zijn voor die waardering door de patiënt. Evenmin blijkt daaruit met welk ander middel de patiënt de vergelijking maakt, noch blijkt daaruit de wijze waarop die patiënt zelf tot zijn oordeel komt. Hoe uit de beantwoording van een dergelijke vragenlijst de fabrikant conclusies zou kunnen trekken die kunnen leiden tot een verbetering van het door hem op de markt gebracht geneesmiddel ten behoeve van een goede geneeskunde blijft volstrekt in het ongewisse. Weliswaar dient de patiënt voorafgaand aan zijn tweede bezoek (in verband met dit onderzoek) aan de arts, dat is het eerste bezoek nadat aan hem [C] is voorgeschreven en hij dat middel 4 tot 6 weken heeft gebruikt, en voorafgaand aan zijn derde bezoek aan de arts, dat is het tweede en laatste bezoek in het kader van dit onderzoek nadat



hij het middel gedurende 10 tot 14 weken heeft gebruikt, uitvoeriger vragenlijsten te beantwoorden waarin meer concrete vragen over zijn ervaringen gedurende de periode van gebruik worden gesteld, zoals:

hoe vaak bent u gemiddeld gedurende de afgelopen week wakker geworden van uw [aandoening B], hoe ernstig waren uw symptomen van [aandoening B] bij het ontwaken in de ochtend, hoever werd u in uw dagelijkse activiteiten afgelopen week beperkt door uw [aandoening B],, maar niet duidelijk is hoe deze vragenlijsten zich verhouden tot het primaire doel van het onderzoek, nu daarin in ieder geval niet wordt gevraagd of bepaalde ervaringen met [C] meer of minder voorkomen in vergelijking met het concurrerend middel dat de patiënt eerder gebruikte.

- 2.6 De Richtlijnen verlangen onder 3.c.i. duidelijkheid over het belang van het verkrijgen van resultaten uit een niet-WMO-plichtig onderzoek. Die duidelijkheid ontbreekt zoals hiervoor is overwogen. In het bijzonder wordt ten aanzien van het primaire doel niets aangegeven waaruit kan volgen dat het onderzoek ten goede komt aan de verbetering van het geneesmiddel zulks ter bevordering van de goede geneeskunde. Ten aanzien van de secundaire doelen geven de hiervoor genoemde nadere vragenlijsten mogelijk wel enige nuttige informatie, maar een relatie tot het primaire doel blijkt uit die vragenlijsten niet. Hoe de uitkomsten van dit onderzoek ook ten aanzien van de secundaire doelen tot verbetering van het geneesmiddel zouden kunnen leiden blijft in de beschrijving van het doel van het onderzoek onduidelijk.
- 2.7 Bij hetgeen hiervoor is overwogen komt dan nog dat naar het oordeel van de Commissie, hoezeer ook statistisch wellicht verdedigbaar, wel een zeer groot aantal deelnemers in het onderzoek wordt opgenomen, namelijk 5000, terwijl ook een zeer groot aantal artsen tegen betaling aan het onderzoek zullen bijdragen. Naar het oordeel van de Commissie brengt dit het risico van irrationeel voorschrijfgedrag mee. De Commissie wil daarmee niet zeggen dat artsen vanwege de vergoeding, die naar het oordeel van de Commissie zowel voor huisartsen als voor specialisten binnen aanvaardbare grenzen blijft – al komt de vraag op waarom het verschil in beloning zo aanzienlijk moet zijn – dit middel eerder voor zullen schrijven dan een concurrerend middel, maar wel dat een middel dat eerst in september 2012 voor het eerst op de markt wordt gebracht daardoor op een zeer nadrukkelijke wijze onder de aandacht van de betreffende artsen wordt gebracht en door de gehoudenheid tot invulling van de onderzoeksresultaten bij herhaling onder hun aandacht wordt gebracht, wat kan leiden tot een zekere inprenting van de naam van dat middel, zonder dat een kenbaar belang van goede geneeskunde daarmee gediend is. Het staat verzoekster uiteraard vrij haar product onder de aandacht van voorschrijvende artsen te brengen, maar gunstbetoon in de vorm van vergoedingen voor een onderzoek op ontbrekende, althans onvoldoende wetenschappelijke basis is op grond van de Gedragscode Geneesmiddelen Reclame en op grond van de Geneesmiddelen wet ontoelaatbaar.

Om de hiervoor genoemde redenen zal het advies negatief zijn.

- 2.8 De commissie heeft nog enkele andere onvolkomenheden in het advies aangetroffen die zij onder de aandacht van verzoekster wil brengen.
- 2.9 Het door [X] voorgenomen onderzoek berust op een schriftelijke overeenkomst van dienstverlening met de onderzoeker (de deelnemende huisarts of specialist), waarin de dienstverlening en de tegenprestatie duidelijk is omschreven. Onderdeel van de onderzoeksformaliteiten is ook een voorlichtingsbrochure voor de patiënt voordat deze



besluit tot deelname aan het onderzoek. In deze brochure wordt niet duidelijk gemaakt dat de patiënt vrij is deel te nemen aan het onderzoek en evenmin is daarin opgenomen dat de patiënt tussentijds de vrijheid heeft deelname aan het onderzoek te beëindigen. Hoewel uit het protocol blijkt dat die vrijheden zijn gewaarborgd blijkt dit dus niet uit de voorlichting die de patiënt ontvangt. Bovendien ontbreekt bij de brochure de vragenlijst die bepalend is voor het primaire doel van de studie: de waardering voor het product ten opzichte van eerder gebruikte producten. Niet duidelijk is waarom die vragenlijst ontbreekt, terwijl andere vragenlijsten wel zijn bijgevoegd. Voor een positief advies is – behalve de gebreken die hiervoor reeds werden vastgesteld en die tot een negatief advies moeten leiden - ook noodzakelijk dat de brochure op deze punten wordt aangepast, althans aan de Commissie bevredigende uitleg wordt gegeven voor het ontbreken van die informatie.

De commissie heeft ook vragen bij de verwerking van de in het onderzoek ontvangen gegevens. Het statistisch onderzoek lijkt niet in handen van een onafhankelijke onderzoeker, terwijl dit de voorkeur verdient. Daarmee rijst ook de vraag naar de kwaliteit van het onderzoek, zoals in algemene zin verlangd in art. 3.c van de Richtlijnen.

- 2.10 De slotsom van het voorgaande is dat het door [X] voorgenomen niet-WMO-plichtig onderzoek niet voldoet aan de eisen die de Gedragscode Geneesmiddelenreclame en artikel 94 a Geneesmiddelenwet aan een dergelijk onderzoek stellen.

3. De kosten

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

Aldus gedaan te Amsterdam, 27 september 2012 door mr. J.A.J. Peeters, voorzitter.