

K04.018

26 november 2004

De Codecommissie (Kamer I) heeft het navolgende overwogen en beslist naar aanleiding van de klacht in kort geding (CGR nummer: K04.018) op de voet van artikel 30 van het Reglement voor de Codecommissie en de Commissie van Beroep van de Stichting CGR (hierna: het Reglement) van:

Eli Lilly Nederland B.V.

gevestigd te Houten,
verder te noemen: Eli Lilly

met betrekking tot een aantal uitingen van geneesmiddelenreclame van:

Bristol-Myers Squibb B.V.

gevestigd te Woerden,
verder te noemen: BMS

voor:

Abilify® (aripiprazole)

1. Het verloop van het kort geding

1.1 De Codecommissie CGR heeft kennisgenomen van:

- het klaagschrift van mr. J.Th. van Walderveen, advocaat te Amsterdam, namens Eli Lilly, d.d. 24 september 2004;
- brief van mr. Van Walderveen namens Eli Lilly d.d. 28 oktober 2004;
- fax van mr. Van Walderveen namens Eli Lilly d.d. 28 oktober 2004;
- brief van mr. J.P. Hustinx, advocaat te Den Haag, namens BMS, d.d. 28 oktober 2004;
- de pleitnota's van beide partijen.

De inhoud van voornoemde documenten geldt als hier ingelast.

1.2 De Codecommissie CGR heeft de klacht behandeld in kort geding ter zitting van 3 november 2004 te Gouda. Ter zitting werd Eli Lilly vertegenwoordigd door de heer M. Boomsma (Clinical Research Physician), de heer mr. M. Kroneman (Manager External Affairs) en de heer F. de Rooij (apotheker) bijgestaan door mr. Van Walderveen. Namens BMS waren

aanwezig de heer Bervoets, de heer J. Bacchus (Medisch Adviseur) en mevrouw A. Jonker, bijgestaan door mr. Hustinx.

2. De vaststaande feiten

2.1 Voor de beslissing in deze zaak kan van de volgende - tussen partijen niet omstreden - feiten worden uitgegaan. Zowel Eli Lilly als BMS zijn ondernemingen die zich bezighouden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen. Eli Lilly brengt onder meer het geneesmiddel Zyprexa® (werkzame stof olanzapine) op de markt. Zyprexa is geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie. BMS brengt onder meer het geneesmiddel Abilify (werkzame stof aripiprazole) op de markt. Abilify® is op 4 juni 2004 door Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd in de EU geregistreerd voor de behandeling van schizofrenie.

2.2 BMS heeft in haar detail aid voor Abilify® de navolgende claims gehanteerd:

- *“Een nieuwe generatie”, “de nieuwe weg”;*
- *“De eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator”;*
- *“Nauwelijks invloed op gewicht”, “gewicht-neutraal”;*
- *“Nauwelijks invloed op motoriek (EPS)”, “EPS op placebo niveau”;*
- *“Abilify werkt snel”, “Al vanaf de eerste week effectief”;*
- *“De andere werking van Abilify zorgt voor de directe bestrijding van positieve/negatieve symptomen”;*
- *“Abilify patiënten hebben 50% minder kans op terugval dan patiënten die placebo gebruiken”;*
- *Figuur “algemeen bijwerkingen profiel”;*
- *“Abilify staat garant voor een effectieve lange termijn behandeling door het gunstige bijwerkingenprofiel”.*

2.3 BMS heeft naar aanleiding van de bezwaren van Eli Lilly een nieuwe detail aid voor haar geneesmiddel Abilify opgesteld.

3. De klacht van Eli Lilly:

3.1 Eli Lilly richt haar klacht tegen een aantal door BMS gehanteerde claims in de detail aid voor haar geneesmiddel Abilify®. Eli Lilly baseert haar klacht op de Gedragscode Geneesmiddelenreclame.

“Een nieuwe generatie”, “de nieuwe weg”

3.2 Eli Lilly stelt dat het centrale thema van de detail aid is dat Abilify het eerste middel van een nieuwe generatie atypische antipsychotica zou zijn. De claim “een nieuwe generatie” wordt regelmatig gebruikt in combinatie met de claim “de nieuwe weg”. Beide claims (zowel afzonderlijk als in combinatie) suggereren volgens Eli Lilly ten onrechte dat Abilify een ingrijpende vernieuwing en substantiële verbetering vormt ten opzichte van de bestaande typische en atypische antipsychotica. Abilify wordt als een middel met een nieuw werkingsmechanisme gepromoot, waardoor de suggestie wordt gewekt dat Abilify minder bijwerkingen zou hebben. Door het gebruik van de claims van BMS worden de bestaande middelen, met name de bestaande atypische antipsychotica zoals Zyprexa, gedeclasseerd. Eli Lilly verwijst terzake naar de uitspraak van de Codecommissie d.d. 3 oktober 2002 onder nummer K02.008. Van een algemeen aanvaard inzicht dat Abilify een ‘nieuwe generatie’ geneesmiddel zou zijn, dat een grote stap voorwaarts betekent en dat bij voorkeur boven andere middelen in de klinische praktijk geschikt zou zijn voor toepassing bij schizofrenie is volgens Eli Lilly geen sprake. Ter ondersteuning van haar stelling verwijst Eli Lilly naar de Cochrane Review d.d. februari 2004, de Scientific Discussion van EMEA, FDA en het CVZ en stelt Eli Lilly dat de gebruikte superioriteitsclaims ten opzichte van Zyprexa niet kunnen worden onderbouwd met inachtneming van het twee studie-criterium.

“De eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator”

3.3 Eli Lilly stelt dat deze uniciteitsclaim moet worden beschouwd als een superioriteitsclaim, omdat volgens haar daarvan de duidelijke suggestie uitgaat dat het unieke werkingsmechanisme tot superieure klinische effecten zou leiden ten opzichte van andere geneesmiddelen. Het werkingsmechanisme wordt door BMS expliciet of impliciet gekoppeld aan (klinische) voordelen van Abilify en aan de verminderde bijwerkingen. De claim is volgens Eli Lilly onbewezen. Uit de IB1-tekst blijkt dat het werkingsmechanisme van Abilify nog onbekend is. Eli Lilly verwijst tevens naar de Scientific Discussion van de FDA en EMEA. De claim kan volgens Eli Lilly bovendien niet ten opzichte van Zyprexa worden onderbouwd met inachtneming van het twee studie-criterium.

“Nauwelijks invloed op gewicht”, “gewicht-neutraal”

3.4 Eli Lilly stelt dat de claims betreffende de invloed op het gewicht eveneens als vergelijkende claims moeten worden beschouwd. Ten opzichte van Zyprexa wordt volgens Eli Lilly niet voldaan aan het twee studie-criterium.

3.5 De claims zijn volgens Eli Lilly bovendien onjuist. Uit diverse studies en uit de IB1-tekst voor Abilify blijkt dat een relevant deel van de onderzochte patiënten een toename van het gewicht heeft van meer dan 7%. Een klinisch relevante verandering bij ongeveer 1 op de 8 patiënten (13%) kan volgens Eli Lilly niet worden vertaald naar de claims “nauwelijks invloed” en “gewicht-neutraal”. De claims wekken de indruk dat patiënten niet beducht hoeven te zijn voor klinisch relevante gewichtstoename, terwijl dat voor 13% van hen wel het geval was.

“Nauwelijks invloed op motoriek (EPS)”, “EPS op placebo niveau”

3.6 Eli Lilly stelt dat de claims betreffende de zogenaamde extrapiramidale bijwerkingen of symptomen (EPS) als vergelijkende claims moeten worden beschouwd. Ten opzichte van Zyprexa wordt volgens Eli Lilly niet voldaan aan het twee studie-criterium. Uit de IB1-tekst voor Abilify blijkt volgens Eli Lilly bovendien dat zoveel patiënten als bijwerking EPS hebben, dat niet gezegd kan worden dat Abilify nauwelijks invloed op EPS zou hebben of dat Abilify EPS op placebo niveau zou laten zien.

3.7 In de nieuwe detail aid wordt in verband met EPS niet meer gesproken over extrapiramidale symptomen, maar over extrapiramidaal syndroom. Eli Lilly stelt dat dit een door BMS zelf bedachte aanduiding is voor een verzameling symptomen. Eli Lilly meent dat de term extrapiramidaal syndroom geen algemeen bekend begrip is en BMS derhalve in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame gebruik maakt van vage termen.

“Abilify werkt snel”, “Al vanaf de eerste week effectief”

3.8 Eli Lilly stelt dat ook deze claims als vergelijkende claims moeten worden beschouwd. Ten opzichte van Zyprexa wordt volgens Eli Lilly niet voldaan aan het twee studie-criterium. Bovendien kunnen deze claims volgens Eli Lilly niet worden bewezen. De abstract van Jody is niet peer reviewed en kan niet tot bewijs dienen. Publicaties die uitsluitend zien op hogere dan de aanbevolen startdosering van 15 mg per dag kunnen evenmin tot bewijs van een algemene claim dienen. Bovendien is de claim misleidend, omdat de 20 mg dosering een studietablet is en niet in Nederland verkrijgbaar, en de 30 mg dosering pas wordt voorgeschreven als de dosering van 15 mg in de eerste weken niet voldoende effectief blijkt te zijn.

“De andere werking van Abilify zorgt voor de directe bestrijding van positieve/negatieve symptomen”

3.9 Eli Lilly stelt dat BMS gebruik maakt van claims die zeer specifiek het andere werkingsmechanisme van Abilify koppelen aan bepaalde klinische voordelen, nl. de directe bestrijding van bepaalde symptomen van schizofrenie. Eli Lilly meent dat BMS Abilify ook in dit opzicht afzet tegen andere antipsychotica met deze claims. Door BMS wordt het verband gelegd tussen werkingsmechanisme en symptoombestrijding, waardoor de suggestie wordt gewekt dat uitsluitend Abilify deze symptomen zou kunnen bestrijden. Eli Lilly stelt dat het door BMS beweerde verband niet kan worden bewezen. Ten opzichte van Zyprexa is niet voldaan aan het twee studie-criterium en in het algemeen geldt dat het onjuist is dat andere geneesmiddelen de symptomen van schizofrenie niet (direct) zouden (kunnen) bestrijden. Ook bestaande atypische antipsychotica hebben bewezen werkzaam te zijn op zowel positieve als negatieve symptomen.

“Abilify patiënten hebben 50% minder kans op terugval dan patiënten die placebo gebruiken”

3.10 Eli Lilly stelt dat deze claim niet bewezen is. BMS vertaalt de gegevens over de tijd tot terugval uit de publicatie van Pigott ten onrechte naar een claim die ziet op aantallen patiënten, die al dan niet zouden terugvallen. De claim is onjuist. In de nieuwe detail aid heeft BMS de claim zodanig aangepast dat deze thans luidt “Abilify patiënten hebben een relatief risico op terugval van 0,50”. Eli Lilly handhaaft haar bezwaren tegen dit onderdeel van de klacht. Volgens Eli Lilly blijft BMS een onjuiste vertaling maken van gegevens over de tijd tot terugval naar een claim die ziet op aantallen patiënten die al dan niet zouden terugvallen.

Conclusie

3.14 Eli Lilly komt tot de conclusie dat de claims die BMS hanteert in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame. Het materiaal van BMS voor Abilify is onjuist en misleidend.

4. Het verzoek van Eli Lilly

4.1 Eli Lilly verzoekt op grond van het bovenstaande om aan BMS de navolgende maatregelen op te leggen, en wel:

- BMS te bevelen met onmiddellijke ingang ieder gebruik van de detail aid voor Abilify en ieder gebruik van de in deze klacht beschreven claims en mededelingen van gelijke strekking, in welk stadium en in welke vorm ook, te staken en gestaakt te houden;
- BMS te bevelen om binnen 7 dagen na de uitspraak aan de advocaat van Eli Lilly op te geven welke beroepsbeoefenaren reclame-uitingen hebben ontvangen waarin hiervoor bedoelde mededelingen waren opgenomen;
- BMS te bevelen binnen 7 dagen na de uitspraak aan alle hiervoor bedoelde personen de door Eli Lilly voorgestelde rectificatie/terugroepbrief (zonder enige toevoeging in woord of beeld) op briefpapier van BMS te zenden, of een andere door de Codecommissie te bepalen tekst, en een afschrift van de verzonden brieven voor controledoeleinden aan de advocaat van Eli Lilly te zenden;
- BMS te veroordelen in de kosten van deze procedure;
- te bepalen dat de uitspraak uitvoerbaar bij voorraad is.

5. Het verweer van BMS

5.1 BMS stelt dat de claim “een nieuwe generatie” in verband met antipsychotica niet als een superioriteitsclaim kan worden aangemerkt en dat Eli Lilly hieraan een verkeerde uitleg geeft. Dat Abilify een nieuwe generatie is blijkt volgens BMS uit het feit dat Abilify een uniek werkingsmechanisme heeft door de combinatie van partieel agonerende werking op de dopaminereceptoren en serotonine 1A receptoren en de antagonistische werking op serotonine 2a receptoren. Ook wat betreft het bijwerkingenprofiel onderscheidt Abilify zich van de bestaande atypische antipsychotica. Aripiprazole heeft een aanzienlijk lagere incidentie van hyperprolactinemie, welke bijwerking juist typisch met zowel de eerste als de tweede generatie

wordt geassocieerd.

5.2 BMS verwijst ter ondersteuning naar diverse publicaties waarin aripiprazole wordt omschreven als een nieuwe klasse/generatie atypisch antipsychoticum of derde generatie antipsychoticum, zoals bijvoorbeeld Cochrane Review (Cochrane Library, Aripiprazole of schizophrenia. 2004; 2:1-48.), Burris et al (The Journal of Pharmacol Exp Ther. 2002 Jul; 302 (1): 381-9), Gründer & Wong (F. Neurol Psychiat. 2003; 71:1-6), Gründer, Carlsson & Wong (Arch. Gen Psychiatry/Vol. 60, Oct. 2003; 974-977), Bowles & Levin (Ann Pharmacother 2003; 38(4):25-32), De Langen-Wouterse et al (Pharmaceutisch Weekblad (16) 2004), Stahl (J. Clin. Psychiatry. 2001 Nov; 62(11): 841-842), Shapiro et al (Neuro-psychopharmacology (2003) 28; 1400-1411), het voorpagina artikel in The Brown University Child and Adolescent Psychopharmacology Update 2003; 5(7): 1-10 alsmede het verslag van de annual meeting van de American Association of Psychiatrists 2003, McRae & Labbate (Int Drug Ther Newsletter 2003; 38(4) 25-32), Fleischhacker (J. Neural Transm [Suppl] 64: 105-117), het themanummer van Medical Crossfire en de presentatie van Gerlach op een door Pfizer georganiseerd congres.

5.3 BMS wijst er in dit verband tot slot op dat volgens de Duitse rechter voldoende is dat het middel zich qua werkingsmechanisme of bijwerkingeprofiel onderscheidt van eerdere middelen. De uitleg die door beroepsbeoefenaren redelijkerwijs zal moeten worden gegeven aan de term “nieuwe generatie” moet worden beoordeeld aan de hand van de verkeersopvatting. De Duitse rechter concludeert dat aripiprazole een uniek werkingsmechanisme heeft. Dat het middel wat betreft ten minste enkele bijwerkingen relevante verschillen vertoont met andere middelen, rechtvaardigt het gebruik van de term “nieuwe generatie” in verband met Abilify.

5.4 BMS concludeert dat de claim dat Abilify een nieuwe generatie atypische antipsychoticum vormt, juist is. Het bovenstaande geldt eveneens voor de claim “de nieuwe weg”. Deze claim betekent niets anders dan “een nieuwe behandelingsmethode” of “een nieuwe toevoeging aan het armamentarium van middelen ter behandeling van schizofrenie”.

5.5 BMS stelt dat “dopamine-serotonine systeem stabilisator” een gangbare benaming is voor het soort middelen waartoe Abilify behoort. De term wordt niet voorbehouden aan aripiprazole. Er zijn drie middelen in ontwikkeling met eenzelfde werkingsmechanisme. BMS claimt derhalve geen “uniciteit”, maar claimt slechts dat zij de eerste vertegenwoordiger van deze klasse is en dat is volgens BMS juist. Bovendien stelt BMS dat het werkingsmechanisme van Abilify wel bekend is. Wat niet bekend is, is de pathofysiologie van schizofrenie. En evenmin is duidelijk waar het precies aan ligt dat antagonisme of agonisme van de dopamine en serotonine receptoren leidt tot afname van symptomen van deze ziekte.

5.6 In de literatuur wordt aripiprazole omschreven als een partiële dopamine agonist of een dopamine-serotonine systeem stabilisator (zie Kane et al in J Clin Psychiatry. 2002 Sep; 63(9): 763-71; Stahl in J. Clin. Psychiatry. 2001 Nov; 62(11): 841-842; Burris et al in The Journal of Pharmacol Exp Ther. 2002 Jul; 302(1): 381-9; Casey et al in Int J. Neuropsychopharmacol 2002; 5(suppl 1): S187; Lieberman et al in Int J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5 (suppl. 1): S186; Koch in Nervenheilkunde 3/2004, 2-4; Casey et al in Psychopharmacology (Berl.), 2003 Apr; 166(4): 391-9; De Langen-Wouterse et al in Pharmaceutisch Weekblad (16) 2004;

Keck et al in Am. J. of Psychiatry, 2003; 160:1651-1658; Carson et al in Int J. Neuropsychopharmacol. 2002; 5 (suppl 1): S186; Stahl in J. Clin Psychiatry, 2001 Dec; 62 (12): 923-4; Marder et al in Schizophr Res. 2003 Jun 1; 61(2-3):123-36; Bowles & Levin in Ann Pharmacother 2003; 37:687-94; McRae & Labbate in Int Drug Ther Newsletter 2003; 38 (4) 25-32; Gupta & Masand in Annals of Clin Psychiatry 2004; 16: 155-166 en de National PBM Drug Monograph “Aripiprazole (Abilify)”.

5.7 BMS concludeert op grond van het bovenstaande dat Abilify de eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator is.

5.8 BMS betwist dat voor de centrale claim “Abilify is de eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator” en de van het centrale thema afgeleide claims het twee studies-criterium geldt. Er is geen sprake van vergelijkende claims. Het twee studie-criterium vergt dat de juistheid van een claim aangaande de werking van een product in het kader van een vergelijking met een ander product kan worden aangetoond met twee aan de geldende normen voldoende studies. Geen bewijs is vereist van datgene wat niet expliciet wordt geclaimd.

5.9 BMS stelt dat de claim “nauwelijks invloed op het gewicht” en de claim “gewichtsneutraal” steun vindt in de beschikbare studieresultaten (referentie 1, 2, 10 en 17 van detail aid). BMS verwijst naar de IB1-tekst, de scientific discussion van de EMEA, Bowles et al, Keck et al, Kane et al, Potkin et al (Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul 60(7): 681-90), Marder et al, Pigott et al (J. Clin Psychiatry 2003 Sep: 64(9): 1048-56), Casey et al, Kasper et al (Int. J. Neuro-psychopharmacol. 2003 Dec; 6(4): 325-37).

5.10 BMS stelt dat de claim dat Abilify nauwelijks invloed heeft op de incidentie van Extra Piramidaal Syndroom, dan wel dat dit in gelijke mate gebeurt als bij behandeling met placebo, steun vindt in de studie van Pigott et al en de pooled data studie van Marder et al, Kane et al. en Potkin et al.

5.11 BMS stelt dat de claims “Abilify werkt snel” en “al vanaf de eerste week effectief” voldoende zijn onderbouwd. BMS verwijst naar de studie van Potkin et al en Kane et al. De claim “Abilify is al vanaf de eerste week effectief bij patiënten met een acute psychose bij schizofrenie” kan volgens BMS niet los worden gezien van de bijbehorende grafiek en de studie waarnaar ter ondersteuning wordt verwezen. Duidelijk wordt in de grafiek vermeld dat het gaat om de 20-mg en 30-mg doseringen van aripiprazole. Ter ondersteuning van de stelling dat Abilify ook in de 15-mg dosering al vanaf de eerste week effectief is verwijst BMS naar de studie van Jody et al (presentatie ECNP 2002 in Barcelona) en de studie van Lieberman et al.

5.12 BMS is van mening dat de claim “De andere werking van Abilify zorgt voor de directe bestrijding van (...) symptomen” niet inhoudt dat alleen Abilify werkzaam is op positieve en negatieve symptomen. Volgens BMS is sprake van een causaal verband tussen “de andere werking” van Abilify en de bestrijding van symptomen. Vaststaat dat Abilify anders werkt, en dat het de symptomen van schizofrenie actief bestrijdt, dan is dat effect volgens BMS op geen andere reden terug te voeren dan de werking. BMS verwijst ter ondersteuning van haar stelling naar de studie van Potkin et al en Lieberman et al.

5.13 Tot slot geeft BMS aan dat de claim “Abilify patiënten hebben 50% minder kans op terugval dan patiënten die een placebo gebruiken” door de studie van Pigott et al wordt ondersteund. Het primaire eindpunt van de studie was gebaseerd op Kaplan-Meier analyse. Op basis daarvan werd in het onderzoek een berekening gemaakt van de relatieve kans op terugval gebaseerd op het Cox proportional hazards model. Het gevonden relatieve risico van terugval in vergelijking met placebo gebaseerd op dit primaire eindpunt is 0.50. Een relatief risico van terugval van 0.50 is hetzelfde als een 50% lagere kans op terugval. De claim is volgens BMS juist.

5.14 BMS verzoekt de Codecommissie op grond van het bovenstaande tot afwijzing van de klacht in al haar onderdelen met veroordeling van Eli Lilly in de kosten van dit geding.

6. De overwegingen van de Codecommissie CGR in kort geding

6.1 De klacht van Eli Lilly heeft betrekking op de - door haar als productie 3 overgelegde - detail aid van BMS voor haar geneesmiddel Abilify. Abilify is in juli 2004 geïntroduceerd op de Nederlandse markt. Ter zitting heeft Eli Lilly medegedeeld dat zij naar aanleiding van de door BMS aangepaste nieuwe detail aid voor haar geneesmiddel Abilify onderdeel 2.8 en onderdeel 2.9 van haar klacht niet langer handhaaft. BMS heeft Eli Lilly expliciet toegezegd de oude detail aid per 14 september 2004 niet meer te gebruiken alsmede in de detail aid niet meer de term extrapiramidale symptomen te hanteren. Tot slot is BMS tegemoet gekomen aan de bezwaren van Eli Lilly met betrekking tot de figuur “algemeen bijwerkingenprofiel”. De onderdelen 2.8 en 2.9 vormen derhalve geen deel meer van de klacht van Eli Lilly. Voor het overige handhaaft Eli Lilly haar klacht ten aanzien van de door BMS gehanteerde claims in de nieuwe detail aid (overgelegd door BMS als productie 1), zoals onder punt 2.2 omschreven.

6.2 Eli Lilly beschouwt deze uitingen als reclame in de zin van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame en neemt het standpunt in dat zij niet voldoen aan de Gedragscode Geneesmiddelenreclame.

6.3 Het eerste onderdeel van de klacht van Eli Lilly betreft het centrale thema “een nieuwe generatie” en “de nieuwe weg” voor het geneesmiddel Abilify van BMS. Eli Lilly stelt dat deze claims ten onrechte suggereren dat Abilify een ingrijpende vernieuwing en substantiële verbetering vormt ten opzichte van de bestaande antipsychotica. Bovendien stelt Eli Lilly dat geen sprake is van een algemeen aanvaard inzicht dat Abilify een nieuwe generatie geneesmiddel zou zijn. Het tweede onderdeel van de klacht betreft de claim “De eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator”. Eli Lilly stelt zich op het standpunt dat deze claim een superioriteitsclaim inhoudt en dat het werkingsmechanisme van Abilify nog niet bekend is. Gelet op de nauwe verbondenheid van deze claims beoordeelt de Codecommissie deze in onderlinge samenhang en overweegt ten aanzien van deze claims het navolgende.

6.4 Van een “nieuwe-generatie-geneesmiddel” mag verwacht worden dat het een ingrijpende vernieuwing inhoudt ten opzichte van reeds bestaande geneesmiddelen in hetzelfde

indicatiegebied, hetgeen daaruit kan blijken dat het voldoet aan één of meer van de volgende kenmerken:

- het heeft een ander werkingsmechanisme dan andere bovenbedoelde middelen;
- het is significant effectiever dan andere middelen;
- het heeft significant minder of andere bijwerkingen bij identieke effectiviteit dan andere middelen.

Uit de overlegde literatuur is naar het oordeel van de Codecommissie voldoende aannemelijk geworden dat er binnen de kring van betrokken professionals consensus bestaat dat het middel aripiprazole een ander werkingsmechanisme heeft dan de huidige typische en atypische antipsychotica. Het essentiële verschil bestaat in de partieel antagonistische werking die per definitie ook een partieel agonistische werking betekent. In onderzoek is naar het oordeel van de Codecommissie voldoende onderbouwd dat er in het geval van aripiprazole sprake is van een dergelijke farmacologische werking. Dit geldt voor de beïnvloeding van de dopaminereceptoren als de serotoninereceptoren. In deze zin kan gesproken worden van een “*nieuwe generatie*”.

Ten aanzien van het tweede criterium (*significant effectiever bij eenzelfde indicatiegebied*) kan in de literatuur geen steun gevonden worden om in het geval van aripiprazole van een nieuwe generatie te spreken.

Ten aanzien van het derde criterium (*significant minder of andere bijwerkingen bij identieke effectiviteit in eenzelfde indicatiegebied*) kunnen verschillende literatuurverwijzingen worden aangehaald van wisselend niveau. De Codecommissie onthoudt zich van een oordeel over het wetenschappelijk gehalte van deze verwijzingen, maar merkt op dat er volgens haar geen onduidelijkheid bestaat over het optreden van hyperprolactinaemie: deze treedt niet of significant minder op bij toepassing van aripiprazole. Hoewel naar het oordeel van de Codecommissie onvoldoende in de literatuur naar voren komt of de potentieel nadelige effecten van hyperprolactinaemie ook daadwerkelijk niet optreden, is het uitblijven van een hyperprolactinaemie een zodanig belangrijk feit, dat dit als ondersteuning van het predikaat “*een nieuwe generatie*” kan dienen.

6.5 Met betrekking tot het begrip “*een nieuwe weg*” kan worden opgemerkt dat dit zowel in letterlijke zin als overdrachtelijk kan worden gebruikt. Letterlijk is er geen sprake van een nieuwe weg, aangezien globaal dezelfde receptoren (op een andere manier) worden beïnvloed en dus dezelfde weg op een andere manier wordt gebruikt. De Codecommissie meent echter dat, mede gezien het vermelde onder *dopamine-serotonine systeem stabilisator*, deze term mag worden gebruikt in de zin van een nieuwe manier om het gewenste therapeutische doel te bereiken.

6.6 Ten aanzien van de claim “*de eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator*” overweegt de Codecommissie het volgende. In de literatuur wordt naar het oordeel van de Codecommissie voldoende onderbouwd dat de stof aripiprazole ten gevolge van de partieel a (nta)gonistische werking farmacologisch de potentie heeft in systemen met identieke receptoren, maar wisselende activiteit van neurotransmitters, door welke oorzaak dan ook, een stabiliserende werking uit te oefenen. In hoeverre deze gepostuleerde instabiliteit echter in het kader van een schizofrene psychose ook werkelijk bestaat, blijft onduidelijk. Het suggereren

dat de werking, de bedoelde nieuwe weg en een nieuwe generatie, de genoemde gepostuleerde instabiliteit beïnvloedt, dient ook als zodanig duidelijk te zijn: de bewering is een veelbelovend concept dat door meerdere auteurs wordt gehanteerd, maar is onbewezen. In dit kader is de presentatie van dit concept op bladzijde 3 van de detail aid (*Abilify, de eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator*) onduidelijk en te suggestief, omdat pas na lezing van de literatuurverwijzing het conceptuele karakter van deze pagina naar voren komt. Dit is in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, met name de eis dat de reclame-uiting accuraat, actueel, waarheidsgetrouw en in zijn onderdelen juist en controleerbaar dient te zijn.

6.7 De Codecommissie is voorts van oordeel dat de claims “*een nieuwe generatie*”, “*de nieuwe weg*” en “*de eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator*” - gelet op de context waarin zij zijn gebezigd - geen superioriteitsclaims zijn, en evenmin in ander opzicht vergelijkend van aard zijn. Het twee studie-criterium is dan ook op deze claims niet van toepassing.

6.8 Op grond van het bovenstaande dient het eerste onderdeel van de klacht ten aanzien van de claims “*een nieuwe generatie*” en “*de nieuwe weg*” te worden afgewezen. Het tweede onderdeel van de klacht ten aanzien van de claim “*de eerste dopamine-serotonine systeem stabilisator*” is op basis van het bovenstaande gegrond.

6.9 Het derde onderdeel van de klacht van Eli Lilly richt zich tegen de claims “*nauwelijks invloed op gewicht*” en “*gewichtsneutraal*”. Eli Lilly stelt zich op het standpunt dat deze claims onjuist zijn en tevens als vergelijkende claims moeten worden aangemerkt. In dit laatste verband stelt Eli Lilly dat niet is voldaan aan het twee studie-criterium. De Codecommissie stelt vast dat de claims “*nauwelijks invloed op gewicht*” en “*gewichtsneutraal*” niet als vergelijkende claims zijn te beschouwen. Het twee studie-criterium is derhalve niet van toepassing.

6.10 Naar het oordeel van de Codecommissie is uit de overgelegde literatuur niet genoegzaam gebleken dat sprake is van “*nauwelijks invloed op gewicht*” of “*gewichtsneutraal*”. Daartoe wordt overwogen dat uit een van de onderzoeken onder andere gebleken is dat 13% van de geïncludeerde patiënten een klinisch relevante gewichtstoename met aripiprazole liet zien. In het licht van deze bevinding kan niet gezegd worden dat Abilify nauwelijks invloed heeft op het gewicht of – sterker nog – dat het gewichtsneutraal is, met andere woorden geen enkele invloed heeft op het gewicht. BMS voert in dit verband aan dat de betreffende studie niet placebo-gecontroleerd was maar olanzapine-gecontroleerd, zodat daaruit niet de door Eli Lilly gewenste conclusie mag worden getrokken. Wat hiervan zij, de Codecommissie is van oordeel dat dit onderzoekresultaat in elk geval in de weg staat aan een algemene en verstrekkende claim als de onderhavige. Op grond van het bovenstaande dient de klacht op dit onderdeel gegrond te worden verklaard.

6.11 Het vierde onderdeel van de klacht betreft de claims “*nauwelijks invloed op motoriek (EPS)*” en “*EPS op placebo niveau*”. Eli Lilly stelt dat de claims onjuist zijn en bovendien vergelijkend van aard zijn zonder dat is voldaan aan het twee studie-criterium. De door BMS gevoerde wijziging van de term extrapiramidale symptomen in “*extrapiramidaal syndroom*” doet hieraan volgens Eli Lilly niet af. Het is de Codecommissie gebleken dat in de studie van Pigott et al (J. Clin. Psychiatry 2003 Sep; 64(9): 1048-56) in ondermeer tabel 5 (1053) wordt

gesproken over “extrapyramidal syndrome”. Van een door BMS zelf bedachte term is reeds daarom geen sprake.

6.12 De claims “nauwelijks invloed op motoriek” en “EPS op placebo niveau” zijn, mede door hun algemeenheid, zeer verstrekkend. In feite wordt hier beweerd dat Abilify op geen enkele wijze en in geen enkel opzicht invloed heeft op de motoriek; dit terwijl uit de literatuur blijkt dat ten deze een gecompliceerd onderwerp aan de orde is, betrekking hebbende op tal van verschillende extrapyramidale symptomen, zoals parkinsonisme, akathisie, dystonie, tremor en dyskinesie. Voor de onderbouwing van de claim wordt door BMS verwezen naar de onderzoeken van Pigott en Marder. (Laatstgenoemde is een pooled data study). Uit voornoemde studies volgt evenwel niet zonneklaar dat het gebruik van Abilify in het algemeen geen enkele invloed heeft, respectievelijk nauwelijks invloed heeft, op de motoriek. Het gaat bij Pigott om zeer kleine aantallen patiënten (bijvoorbeeld akathisie gevonden bij 12 patiënten tegen 10 in de placebo-groep, tremor 13 tegen 2 in de placebo-groep); bovendien valt uit de beschrijving van bevindingen (pag. 1053) af te leiden dat de onderzoekers onder “extrapyramidal syndrome” (5 patiënten tegen 8 in de placebo-groep) toch weer iets anders verstaan dan onder het begrip “extrapyramidal symptoms” zoals de kop van de desbetreffende paragraaf luidt. Dit alles overziende gaat de claim door zijn algemene bewoordingen te ver en kan niet gezegd worden dat deze behoorlijk door onderzoek is onderbouwd. De klacht is dan ook gegrond.

6.13 De Codecommissie is overigens van oordeel dat de claims niet als vergelijkende claims dienen te worden aangemerkt, zodat toepassing van het twee studie-criterium achterwege dient te blijven. Waaruit het vergelijkend karakter van deze claims zou zijn af te leiden, valt niet in te zien en is ook niet gemotiveerd.

6.14 Het vijfde onderdeel van de klacht betreft de claims “Abilify® werkt snel” en “al vanaf de eerste week effectief”. Eli Lilly stelt zich op het standpunt dat de claims onjuist zijn en vergelijkend van aard zonder dat is voldaan aan het twee studie-criterium. BMS verwijst ter ondersteuning van haar claims naar de studies van Potkin et al, Kane et al., Jody et al. en Lieberman et al. De Codecommissie oordeelt de klacht op dit onderdeel voor een gedeelte gegrond, te weten waar wordt gesteld dat Abilify “al vanaf de eerste week effectief” is. Immers, de claims zijn blijkens de daarbij in de detail afd genoemde referenties vooral gebaseerd op de studie van Potkin et al. ((Arch Gen Psychiatry. 2003 Jul 60(7): 681-90), waarin de studiedoseringen 20mg en 30mg Abilify zijn gebruikt, terwijl de aanvangsdosering volgens de IB1-tekst 15mg is. Door de bevindingen met de hogere doseringen in deze ene studie te gebruiken als onderbouwing voor de veel bredere en verstrekkende claim dat Abilify al vanaf de eerste week effectief is, handelt BMS in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame. Voor de minder specifieke claim “Abilify werkt snel” mag voldoende onderbouwing aanwezig worden geacht in de door BMS genoemde studies.

6.15 Het zesde onderdeel van de klacht richt zich tegen de claims “de andere werking van Abilify zorgt voor de directe bestrijding van positieve/negatieve symptomen”. Onder verwijzing naar overweging 6.6 inzake de werking van Abilify® is de Codecommissie van oordeel dat de claim een veelbelovend concept inhoudt, maar het causale verband tussen “de

andere werking” en de klinische effectiviteit niet is aangetoond. Het betoog van Potkin et al., door BMS aangehaald in de pleitnota onder punt 95, kan dit slechts onderstrepen (“can produce” etc.). Lieberman behelst slechts een zeer beknopte meta-analyse. De Codecommissie oordeelt dat de claim onjuist c.q. onduidelijk is. De claim is derhalve in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame en dit onderdeel van de klacht dient gegrond te worden verklaard.

6.16 Het zevende onderdeel van de klacht betreft de claim “*Abilify® patiënten hebben een relatief risico op terugval van 0,50 in vergelijking met patiënten die een placebo gebruiken*”. Met Eli Lilly is de Codecommissie van oordeel dat de claim niet behoorlijk kan worden onderbouwd aan de hand van de studie van Pigott et al. De uitdrukking “relatief risico op terugval van 0,50” is wollig en onduidelijk; het is kennelijk de bedoeling van BMS dat de beroepsbeoefenaar hieronder verstaat “50% minder kans op terugval” zoals de eerder gebezigde term luidde. De Codecommissie vermag niet in te zien hoe deze terminologie door de studie van Pigott kan worden onderbouwd, in aanmerking nemende dat de bevindingen van Pigott betrekking hebben op het tijdsverloop tussen randomisatie en relapse. De claim is derhalve onjuist en in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame. Dit onderdeel van de klacht dient derhalve gegrond te worden verklaard.

6.17 De klacht van Eli Lilly moet op grond van het bovenstaande op meerdere onderdelen gegrond worden verklaard. De Codecommissie zal BMS gebieden de claims, in zoverre hierboven is gebleken dat zij in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame te (doen) staken en gestaakt te (doen) houden. De Codecommissie acht de hierboven geconstateerde inbreuken niet zodanig ernstig van aard dat rectificatie geboden is.

6.18 Aangezien BMS in essentie in het ongelijk wordt gesteld, zal zij op voet van artikel 28 lid 1 van het Reglement worden veroordeeld tot vergoeding van het griffiegeld en van de procedurekosten.

7. De beslissing van de Codecommissie in kort geding:

De Codecommissie (Kamer I) in kort geding:

- Verklaart de klacht van Eli Lilly gegrond in zoverre zulks hierboven is overwogen en beslist;
- Beveelt BMS met onmiddellijke ingang ieder gebruik van de hiervoor besproken claims en vergelijkbare uitingen te (doen) staken en gestaakt te (doen) houden;
- Veroordeelt BMS tot betaling van het griffiegeld, zijnde €1.000, en van de procedurekosten als bedoeld in artikel 28 lid 1 van het Reglement, welke kosten zijn vastgesteld op een bedrag van €6.000;
- Verklaart deze beslissing uitvoerbaar bij voorraad;
- Wijst af het meer of anders gevorderde.

Aldus gewezen te Gouda op 26 november 2004 door mr. M. de Boer, voorzitter, dr. J.T.M. van der Heyden en mr. drs. J. Koggink, leden, in aanwezigheid van mr. E.C. van Duuren, griffier en ondertekend door de voorzitter en de griffier.