Beslissing 10 december 2012
B12.005/12.02

BESLISSING VAN DE COMMISSIE VAN BEROEP VAN DE STICHTING CODE GENEESMIDDELENRECLAME IN KORT GEDING

In de zaak van:

1. de besloten vennootschap Bristol-Myers Squibb B.V.,
gevestigd te Woerden,
2. de besloten vennootschap Pfizer B.V.,
gevestigd te Capelle aan den IJssel,
verzoeksters in beroep,
advocaat mr. E.J. Morée te Amsterdam,

tegen

de besloten vennootschap Boehringer Ingelheim B.V.,
gevestigd te Alkmaar,
verweerster in beroep,
advocaat prof. mr. M.D.B. Schutjens te Tilburg,

met betrekking tot een klacht inzake uitingen voor het UR-geneesmiddel Pradaxa® - verder: Pradaxa - (werkzame stof: dabigatran etexilaat) van Boehringer Ingelheim, doch slechts voor zover de uitingen betrekking hebben op de 110 en/of 150 mg capsules voor de indicatie "AF".

Partijen zullen verder worden genoemd BMS en Pfizer respectievelijk Boehringer Ingelheim.

1. HET GEDING IN BEROEP

1.1 Bij beroepschrift van 18 september 2012 zijn BMS en Pfizer bij de Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (verder te noemen: de Commissie van Beroep) in beroep gekomen van een in kort geding gegeven beslissing van de Codecommissie van de Stichting Code Geneesmiddelen Reclame (verder te noemen: de Codecommissie) van 4 september 2012, gegeven onder nummer K12.005 tussen BMS en Pfizer als verzoeksters en Boehringer Ingelheim als verweerster.
BMS en Pfizer hebben geconcludeerd dat de Commissie van Beroep de beslissing van de Codecommissie zal vernietigen voor zover daarin de klacht van BMS en Pfizer ongegrond is verklaard en de klacht alsnog volledig gegrond zal verklaren, met oplegging van een rectificatie, en voor het overige de beslissing zal bekrachtigen.

1.2 Bij verweerschrift van 8 oktober 2012 heeft Boehringer Ingelheim geconcludeerd tot verwerping van het beroep, met veroordeling van BMS en Pfizer in de kosten van het geding.

1.3 Ter zitting van 19 november 2012 heeft de mondelinge behandeling van het beroep plaatsgevonden.

Namens BMS waren aanwezig J. Lieste, Ph.D. (sr. scientific advisor) en namens Pfizer B.W. van Roozendaal MSc (medical scientific relations manager), bijgestaan door mr. Morée voornoemd.
Namens Boehringer Ingelheim waren aanwezig dr. W. Roemer (medical manager) en R. Gan MD, MBA (head medical science), bijgestaan door prof. mr. Schutjens voornoemd.

1.4 De stukken van de eerste aanleg en van die in beroep (inclusief de respectieve pleitnota's) worden als hier ingelast beschouwd.

2. DE GRIEVEN

2.1 De bezwaren van BMS en Pfizer tegen de beslissing van de Codecommissie laten zich in de volgende grieven samenvatten.

Grief I
Ten onrechte heeft de Codecommissie onderdeel II van de klacht ongegrond verklaard. De Codecommissie heeft in overweging 6.18 weliswaar het verbod van misleiding en met name artikel 4.3 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame van de Stichting CGR (verder: de Gedragscode) als juiste maatstaf gehanteerd bij de beoordeling van de vraag welke informatie in de reclame-uiting mag / moet staan en wat daaruit mag worden weggelaten, maar heeft deze maatstaf verkeerd geïnterpreteerd dan wel toegepast. Voorts is de Codecommissie aan een aantal essentiële argumenten van BMS en Pfizer voorbijgegaan, hetgeen tot een onjuist en onbegrijpelijk oordeel leidt.

Grief II
Ten onrechte heeft de Codecommissie in overweging 6.19 het weglaten van de gastro-intestinale bloedingen in de reclame-uitingen niet getoetst aan het criterium dat een reclame-uiting een zo volledig en nauwkeurig mogelijk beeld schetst van de werking van een geneesmiddel, maar heeft zij - ten onrechte - haar oordeel gebaseerd op haar eigen inschatting dat het hogere risico op gastro-intestinale bloedingen bij behandeling met Pradaxa voor de arts geen reden zal zijn om warfarine boven Pradaxa te prefereren.

Grief III
De Codecommissie heeft in overweging 6.20 van de beslissing met haar ten aanzien van het niet vermelden van de overall mortaliteit gegeven oordeel dat dit geen "geen onderscheidend en daarmee keuzebepalend criterium" is, een onjuiste toets aangelegd.

Grief IV
De Codecommissie heeft de klacht ten aanzien van de in overweging 6.21 genoemde claim miskend, waar BMS en Pfizer hebben willen illustreren dat het selectief vermelden van resultaten uit een studie - in de totale context - ook kan worden gezien als "cherry picking", ook al is de claim voor de 110 mg dosering op zichzelf juist.

Grief V
Ten onrechte heeft de Codecommissie zonder nadere motivering de overtredingen onvoldoende ernstig geacht voor het opleggen van een rectificatie.

3. DE FEITEN

3.1 De Commissie van Beroep gaat uit van de volgende, in hoger beroep niet weersproken feiten, welke (deels) zijn opgenomen in de beslissing van de Codecommissie.

(i) BMS, Pfizer en Boehringer Ingelheim zijn ondernemingen die zich bezighouden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen.

(ii) Boehringer Ingelheim brengt in Nederland het geneesmiddel Pradaxa (werkzame stof: dabigatran etexilaat) op de markt. Pradaxa is verkrijgbaar in 75 mg, 110 mg en 150 mg capsules.
- Pradaxa 110 mg en 150 mg harde capsules zijn geïndiceerd voor de preventie van cerebrovasculair accident (CVA) en systemische embolie bij volwassenen met non-valvulair atriumfibrilleren, zonder klepafwijkingen met een of meer van de volgende risicofactoren: CVA, TIA of systemische embolie in de anamnese, linkerventrikel ejectiefractie < 40%, symptomatisch hartfalen, New York Heart Association (NYHA) klasse 2, 75 jaar en ouder, 65 jaar en ouder in combinatie met diabetes mellitus, coronair vaatlijden of hypertensie. Deze indicatie wordt hierna aangeduid als "AF".

- Pradaxa 75 mg en 110 mg harde capsules zijn geïndiceerd voor de primaire preventie van veneuze trombo-embolische aandoeningen bij volwassen patiënten die electief een totale heupvervangende operatie of een totale knievervangende operatie hebben ondergaan.
Deze indicatie wordt verder aangeduid als "VTEpO".

De klacht betreft uitingen voor Pradaxa in deze doses voor de indicatie AF. Waar hierna kortweg "Pradaxa" is vermeld, wordt daarmee uitsluitend op de 110 en 150 mg capsules gedoeld. Indien alleen op de 110 dan wel 150 mg capsules wordt gedoeld, wordt dat expliciet vermeld.

(iii) BMS en Pfizer brengen in Nederland het geneesmiddel Eliquis® - verder: Eliquis -(werkzame stof: apixaban) op de markt. Eliquis 2,5 mg is momenteel geïndiceerd voor de indicatie VTEpO. BMS en Pfizer hebben bij EMA een registratieaanvraag ingediend voor Eliquis voor de indicatie AF.

(iv) Pradaxa en Eliquis behoren tot de nieuwe generatie anti-stollingsmiddelen (nieuwe anticoagulantia ook wel "NOAC" genoemd) en zijn concurrerende producten.

(v) Voordat de NOAC's op de markt kwamen waren patiënten voor het behandelen en voorkomen van beroerte en embolie aangewezen op anti-stollingsmiddelen van het type vitamine K-antagonist (VKA, coumarines). Om geregistreerd te kunnen worden voor de indicatie AF hebben alle NOAC's noninferiority studies verricht versus een VKA, om aan te tonen dat de nieuwe middelen minstens even effectief en veilig zijn als de VKA's. Een dergelijke registratiestudie voor Pradaxa is de zogenaamde RE-LY studie (Connolly et al., New England Journal of Medicine 17 september 2009, p. 1139-1151). Pradaxa is in die studie vergeleken met warfarine, een coumarinederivaat.

Voormelde publicatie van de RE-LY studie bevat onder meer de volgende passages:
"Methods
In this noninferiority trial, we randomly assigned 18,113 patients who had atrial fibrillation and risk of stroke to receive, in a blinded fashion, fixed doses of dabigatran - 110 mg or 150 mg twice daily -, in a unblinded fashion, adjusted-dose warfarin. The median duration of the follow-up period was 2.0 years. The primary outcome was a stroke or systemic embolism."
en
"Conclusions
In patients with atrial fibrillation, dabigatran given at a dose of 110 mg was associated with rates of stroke and systemic embolism that were similair to those associated with warfarin, as well as lower

rates of major hemorrhage. Dabigatran administered at a dose of 150 mg, as compared with warfarin, was associated with lower rates of stroke and systemic embolism but similar rates of major hemorrhage. (..)" en voorts:
"Outcomes
The primary study outcome was stroke or systemic embolism. The primary safety outcome was major hemorrage. Secondary outcomes were stroke, systemic embolism and death. (..)"

(vi) Boehringer Ingelheim maakt reclame voor Pradaxa, onder meer door middel van een advertentie die is verschenen in medische tijdschriften als het Pharmaceutisch Weekblad en Modern Medicine, een doseerkaartje en op de internetsite www.pradaxa.nl.
Daarbij maakt Boehringer Ingelheim gebruik van de volgende uitingen:

a) in een advertentie die is verschenen in onder meer het Pharmaceutisch weekblad en die een dubbele (midden-)pagina beslaat (bijlage 8 bij de klacht): op de linkerpagina bovenaan: "PRADAXA 150 SUPERIOR STROKE PREVENTION**"
de asterisks verwijzen naar de volgende noten die links onderaan de pagina zijn afgedrukt in kleine letters: "*Non-valvulair atriumfibrilleren en één of meerdere risicofactoren.
** Ten opzichte van goed ingestelde coumarine."
Onder voormelde claim is een afbeelding geplaatst en daaronder de volgende tekst: "Pradaxa 150. De feiten.
- 35% minder CVA's of systemische embolie dan coumarine
- Zowel significant minder ischemische als hemorragische CVA's dan coumarine
- 59% minder intracraniële bloedingen dan coumarine[1]"
de noot verwijst onderaan de pagina naar de RE-LY studie; op de rechterpagina staat verkleind de doseerkaart afgedrukt (zie hierna);

b) in een advertentie die als een losse omslag aan onder meer het tijdschrift Modern Medicine is gehecht en die ongeveer de helft (in de lengte) van de omslag van het tijdschrift beslaat (bijlage 9 bij de klacht): daarin staan dezelfde uitingen, op dezelfde wijze gepresenteerd als op de linkerpagina van de hiervoor sub a) genoemde advertentie;

c) op de doseerkaart, die als afzonderlijke bijlage bijgesloten is bij diverse tijdschriften (bijlage 10 bij de klacht):
op de bovenste helft van de kaart, op een witte achtergrond:
links: het doseeradvies voor Pradaxa 150 en Pradaxa 110 in verkorte vorm;
rechts: een korte instructie voor het overstappen van coumarine op Pradaxa;
op de onderste helft van de kaart, op een lichtblauwe achtergrond:
links: "Pradaxa® 150 Superior stroke prevention***" (waarbij de asterisks verwijzen naar drie noten) met daaronder twee dikke rode pijlen met de tekst
"-35" respectievelijk "-59%" rechts:
- "35% minder CVA's of systemische embolie dan coumarine[1]
- Zowel significant minder ischemische als hemorragische CVA's dan coumarine[1]
- 59% minder intracraniële bloedingen dan coumarine[1]"
de noot verwijst naar de RE-LY studie;

Op de website www.pradaxa.nl (bijlage 11 bij de klacht, hierna kortweg aangeduid als: de website) staan de navolgende uitingen (in volgorde zoals opgenomen in voormelde bijlage 11):

d) op de landingspagina die beroepsbeoefenaren na inloggen te zien krijgen:
"PRADAXA 150. Superior Stroke Prevention**"
de asterisks verwijzen naar de volgende noten:

"*Non-valvulair atriumfibrileren en een of meerdere risicofactoren.
** Ten opzichte van goed ingestelde coumarine."
Tussen de claim en de noten staat de volgende tekst:
"De feiten
- 35% minder CVA's of systemische embolie dan coumarine[1]
- Zowel significant minder ischemische als hemorragische CVA's dan coumarine[1]
- 15% minder vasculaire mortaliteit dan coumarine[1]"
de noot vermeldt de RE-LY studie.
Onder deze advertentie staat onder het kopje "Wat is Pradaxa? Pradaxa: een nieuwe klasse antistolling: de orale directe trombine remmer" gevolgd door informatie over het middel waarbij telkens de naam "Pradaxa", zonder verdere aanduiding wordt vermeld;

e) op de website kan de virtuele stand "PRADAXA PRAKTISCH" worden bezocht: bij opening daarvan verschijnt een afbeelding van een stand in beeld met daarop het beeldmerk van Pradaxa bestaande uit de tekst "Pradaxa" in grote blauwe letters met een rode ring om de laatste twee letters en daaronder in kleinere zwarte letters: dabigatran etexilaat" (hierna aangeduid als: het beeldmerk)

f) op de volgende pagina: bovenaan een rode balk met daarin de tekst
"Pradaxa 150, superior stroke prevention!*[2]
de asterisk verwijst naar een noot in kleine letters onderaan het scherm met de tekst:
"Ten opzichte van goed ingestelde coumarine"
onder de rode balk met voormelde claim staat de tekst:
"De nieuwe klasse antistolling bij atriumfibrilleren**:
de orale directe trombineremmer
- Superieure effectiviteit*[2]
- Zowel significant minder ischemische als hemorragische CVA's*2
- Significant minder intracraniële bloedingen*[2]"
rechtsonder in het scherm staat het beeldmerk van Pradaxa;

g) op de volgende pagina: bovenaan een rode balk met daarin de tekst
"Pradaxa 150, superior stroke prevention!*[2]"
de asterisk verwijst naar een noot in kleine letters onderaan het scherm met de tekst:
"Ten opzichte van goed ingestelde coumarine"
onder de rode balk met voormelde claim zijn twee dikke rode pijlen afgebeeld met in de linkerpijl de tekst "-35%" en daaronder "Minder CVA's en systemische embolie*[2]" en daaronder in kleinere letters "(Zowel significant minder ischemische als hemorragische CVA's dan coumarine)."
in de rechter rode pijl staat de tekst "-59%" en daaronder "Lager risico op intracraniële bloedingen*[2]"
rechtsonder op het scherm staat het beeldmerk van Pradaxa;

h) op de volgende pagina: bovenaan een rode balk met daarin de tekst
"Pradaxa 150, superior stroke prevention!*[2]"
de asterisk verwijst naar een noot in kleine letters onderaan het scherm met de tekst:
" Ten opzichte van goed ingestelde coumarine"
daaronder de tekst: "87% van alle CVA's zijn ischemische CVA's[3]"
daaronder een grafiek met twee keer twee kolommen naast elkaar.
In de twee linkerkolommen zijn de verschillen tussen Pradaxa 150 mg en warfarine uitgedrukt voor wat betreft ischemische CVA's, onder die kolommen de tekst "25% minder ischemische CVA's*[2]".
In de rechterkolommen zijn de verschillen tussen Pradaxa 150 mg en warfarine weergegeven voor wat betreft hemorragische CVA's, met onder die kolommen de tekst "74% minder hemorragische CVA's*[2]"
rechtsonder op het scherm staat het beeldmerk van Pradaxa.

4. DE BEHANDELING VAN DE GRIEVEN

4.1 De inleidende klacht van BMS en Pfizer bestaat uit twee (hoofd)onderdelen. Onderdeel I richt zich tegen de door Boehringer Ingelheim geuite superioriteitsclaims met betrekking tot Pradaxa. In onderdeel II beklagen BMS en Pfizer zich er over dat Boehringer Ingelheim in haar reclame-uitingen een onvolledig beeld van Pradaxa schetst door "cherry-picking". Het beroep van BMS en Pfizer richt zich tegen de beslissing van de Codecommissie voor zover daarbij de klacht II "Schetsen van een onvolledig beeld door cherry-picking" ongegrond is verklaard. Voor zover de beslissing van de Codecommissie betrekking heeft op onderdeel I van de inleidende klacht is deze niet aan het oordeel van de Commissie van Beroep onderworpen, behoudens voor zover daarbij het verzoek tot het opleggen van de maatregel van rectificatie is afgewezen.

Grieven I tot en met IV

De grieven I tot en met IV lenen zich voor gezamenlijke behandeling.

<u>standpunt BMS en Pfizer</u>

4.2.1 BMS en Pfizer hebben onder meer het volgende aangevoerd. De Codecommissie gaat er aan voorbij dat de arts op basis van de reclame-uitingen van Pradaxa juist niet weet dat er geen verschil is in ernstige bloedingen terwijl dit gegeven essentiële informatie voor de arts betreft. Boehringer Ingelheim focust op het verschil in intracraniële bloedingen waarmee zij het totaalbeeld oproept dat Pradaxa op het punt van veiligheid in het algemeen beter scoort dan warfarine. De informatie die dit beeld in context kan plaatsen, zoals het totale aantal ernstige bloedingen en de gastro-intestinale bloedingen, wordt ten onrechte weggelaten. De totaliteit van de reclame geeft niet een zo volledig en nauwkeurig mogelijk beeld van het middel, hetgeen in strijd is met artikel 5.4 van de Gedragscode. Voorts kan niet worden gezegd dat door deze wijze van promoten van Pradaxa het rationele gebruik van het middel wordt bevorderd en dat de arts op generlei wijze wordt misleid (artikel 4.3 van de Gedragscode).
De Codecommissie heeft zich niet uitgelaten over de kwestie dat het bij "ernstige bloedingen" om een primair eindpunt van de RE-LY studie gaat, wat niet significant was blijkens het resultaat van de studie. BMS en Pfizer betwijfelen of een resultaat op een secundair eindpunt, zoals intracraniële bloedingen, gepromoot mag worden terwijl ten aanzien van het (samengestelde) primaire eindpunt geen sprake is van een significant resultaat.
Ook gaat de Codecommissie er aan voorbij dat de arts op basis van de reclame-uitingen juist niet weet dat er geen verschil is in totale mortaliteit omdat dit element geheel onbenoemd blijft. Ook op dit punt gaat het om wezenlijke informatie voor de arts. Boehringer Ingelheim noemt alleen de vasculaire mortaliteit omdat het positieve resultaat daarvan haar goed uitkomt. Een negatiever resultaat op totale mortaliteit laat zij weg, zodat het totaalbeeld wordt opgeroepen als zou Pradaxa op het punt van overleving beter scoren dan warfarine. Dit is in strijd met artikel 5.8 van de Gedragscode, dat bepaalt dat vergelijkingen volledig moeten zijn ten aanzien van werking, bijwerkingen etc. Hierdoor kan voorts niet worden gezegd dat het rationele gebruik van het middel wordt bevorderd en dat de arts op generlei wijze wordt misleid.

4.2.2 De Codecommissie heeft miskend dat er ook nog andere concurrerende middelen op de markt zijn, zoals Xarelto van Bayer en (binnenkort) Eliquis van BMS en Pfizer. In de Aristotle studie van Eliquis (apixaban) werd wél een significant verschil aangetoond ten opzichte van warfarine op ernstige bloedingen. Dit wordt ook bevestigd door het in eerste aanleg door BMS en Pfizer als bijlage 13 overgelegde State of the Art Paper van de ESC, waarin duidelijk onderscheid gemaakt wordt tussen de verschillende NOAC's op basis van effectiviteit enerzijds en ernstige bloedingen anderzijds. In de

Aristotle studie van Eliquis (apixaban) werd voorts een significant verschil aangetoond ten opzichte van warfarine op totale mortaliteit. Indien de door de Codecommissie gehanteerde maatstaf of het een "keuzebepalend criterium" is, juist is, dan geldt dat ook ten opzichte van eventuele andere concurrerende middelen dan warfarine.

4.2.3 Nog daargelaten of het juist is dat een arts de lagere kans op intracraniële bloedingen zwaarder laat wegen dan een hogere (en frequentere) kans op gastro-intestinale bloedingen, gaat het erom dat een arts in het geheel niet bekend is met het feit dat Pradaxa een grotere kans geeft op gastro-intestinale bloedingen. Die informatie staat immers niet vermeld in de reclame-uitingen van Pradaxa. Bij patiënten die bijvoorbeeld vanwege co-morbiditeit of andere medicatie een verhoogd risico hebben op het optreden van gastro-intestinale bloedingen, dient de arts wel degelijk op de hoogte te zijn van dit - in verhouding tot warfarine - negatieve effect van Pradaxa. De Codecommissie heeft aldus miskend, dat de arts niet over de juiste en volledige informatie beschikt om een afweging te kunnen maken.
Daarnaast heeft de Codecommissie de ernst van gastro-intestinale bloedingen miskend.

4.2.4 Het is opvallend dat de resultaten van ernstige bloedingen niet worden vermeld voor Pradaxa 150 mg, waar deze niet gunstig uitvallen, maar wél voor Pradaxa 110 mg. Het op deze wijze selectief vermelden van resultaten uit een studie kan niet anders gezien worden dan als "cherry-picking". Ook al is de claim op zichzelf juist voor de 110 mg dosering, dan kan dit in voornoemde context bezien wel degelijk tot misleiding van de arts leiden. Daarnaast voldoet deze wijze van adverteren niet aan het bepaalde in artikel 5.8 sub h van de Gedragscode.

<u>standpunt Boehringer Ingelheim</u>

4.3.1 Juist de intracraniële bloedingen worden in de medische praktijk als grootste risico voor de patiënt gezien, zoals ook blijkt uit a. Singer et al (Ann Int Med 2009, productie B2 bij het verweerschrift in beroep), b. Eikelboom et al (2012, productie B3) en c. de meest recente ESC Guidelines for the management of atrial fibrilation (2012, productie B4, blz. 6).
Het totaalbeeld over de veiligheid van Pradaxa is positief, ondanks een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen, zoals volgt uit de overgelegde rapporten in eerste aanleg. Daaruit blijkt immers dat Pradaxa 150 mg:
a. op het punt van het totaal aantal bloedingen en levensbedreigende bloedingen beter is dan warfarine, ondanks een in geringe mate groter risico op gastro-intestinale bloedingen;
b. op het punt van ernstige bloedingen gelijkwaardig is aan warfarine, ondanks een gering groter risico op gastro-intestinale bloedingen.
Doordat intracraniële bloedingen het grootste risico voor de patiënt vormen en het totaal veiligheidsprofiel van Pradaxa beter is dan dat van warfarine, leidt het weglaten van de door BMS en Pfizer bedoelde informatie niet tot een verkeerd totaalbeeld over de veiligheid. Boehringer Ingelheim heeft de resultaten voor intracraniële bloedingen niet veralgemeniseerd (x % minder bloedingen) en heeft niet geclaimd dat Pradaxa op alle punten veiliger is. Boehringer Ingelheim geeft exact aan op welke punten het verschil wordt gemaakt en het staat vast dat juist dat punt van belang is voor de keuze van de arts.
Er is gezien de overwegingen 3.7, 3.8 en 5.10 van de beslissing in eerste aanleg geen aanleiding te veronderstellen dat de Codecommissie niet heeft meegewogen dat ernstige bloedingen een primair eindpunt was van de RE-LY studie.
Het feit dat er andere concurrerende middelen zijn of in de toekomst zullen komen is voor de beoordeling van deze zaak niet relevant. Boehringer Ingelheim geeft duidelijk aan dat Pradaxa wordt vergeleken met warfarine.

4.3.2 De Codecommissie heeft zich niet laten leiden door haar eigen inschattingen dat een hoger risico op gastro-intestinale bloedingen geen reden zal zijn voor de artsen om warfarine boven Pradaxa te verkiezen, doch zij heeft zich gebaseerd op de uitgebreide documentatie. BMS en Pfizer wijzen in hun betoog op patiënten die een verhoogd risico hebben op gastro-intestinale bloedingen. Ten aanzien van deze (vaak oudere) patiënten wordt opgemerkt dat zij dan ook een hoger risico hebben op andere bloedingen. Dit is te meer een reden om te kiezen voor Pradaxa vanwege het lagere risico van intracraniële bloedingen. De hogere incidentie van gastro-intestinale bloedingen betekent niet dat de balans ten aanzien van de veiligheid in zijn totaliteit naar de andere kant doorslaat. Het is voor artsen evident dat bloedingen altijd kunnen voorkomen tijdens het gebruik van antistollingsmedicatie. De twee persberichten van de EMA maken inderdaad melding van aanpassingen van de productinformatie. Het ging daarbij om een verduidelijking van de contra-indicaties en niet van bijwerkingen. Het is op zichzelf juist dat gastro-intestinale bloedingen ernstig kunnen zijn, maar zij zijn als regel zeker niet altijd fataal of levensbedreigend, zeker niet vergeleken met de gevolgen van intracraniële bloedingen. Dat betekent dat bij de afweging van de arts dat iets grotere risico bij gastro-intestinale bloedingen geen doorslaggevende rol zal spelen. Dat de klinische ernst van gastro-intestinale bloedingen minder groot is blijkt ook uit de RE-LY studie. Ondanks het hogere aantal gastro-intestinale bloedingen bij 150 mg traden er minder levensbedreigende en er een numeriek lager aantal fatale bloedingen op. De door BMS en Pfizer overgelegde case reports tonen niet aan dat Pradaxa onveilig is.

4.3.3 Er is geen verschil bij de totale mortaliteit en het vermelden ervan beïnvloedt dus de keuze van de arts niet. De door de Codecommissie gehanteerde toetssteen en het daarop gebaseerde oordeel zijn juist. De suggestie van BMS en Pfizer dat Pradaxa een negatiever resultaat heeft op de totale mortaliteit is onjuist. Het resultaat van Pradaxa 150 mg op de totale mortaliteit is weliswaar minder positief dan op de vasculaire mortaliteit maar zeker niet negatiever dan warfarine. Pradaxa scoort op de totale mortaliteit ook beter dan warfarine.

4.3.4 De Codecommissie heeft op goede gronden geoordeeld dat Boehringer Ingelheim de resultaten van ernstige bloedingen voor Pradaxa 110 mg mag vermelden zonder dat zij dan tevens de resultaten op dit punt van de 150 mg variatie moet noemen. Bij dat oordeel speelde een belangrijke rol dat duidelijk is aangegeven dat het resultaat uitsluitend geldt voor Pradaxa 110 mg.

<u>de beoordeling</u>

4.4 De Commissie van Beroep overweegt als volgt.

4.4.1 De claims van Boehringer Ingelheim welke voor BMS en Pfizer die aanleiding hebben gevormd tot het instellen van beroep zijn: "59% minder intracraniële bloedingen dan coumarine", "Zowel significant minder ischemische als hemorragische CVA's dan coumarine" en "15% minder vasculaire mortaliteit dan coumarine" en enkele daarmee (niet geheel letterlijk) overeenstemmende claims. Volgens BMS en Pfizer zijn de uitingen in strijd met het bepaalde bij de artikelen 4.3, 5.4 en 5.8 van de Gedragscode.
Voornoemde claims, zoals in de uitingen beschreven, steunen op de RE-LY studie en de juistheid daarvan is niet in geschil. In zoverre zijn de claims op zichzelf genomen in dit geding niet aan beoordeling onderworpen. BMS en Pfizer achten de uitingen evenwel ontoelaatbaar omdat de context waarbinnen de claims zijn gedaan onvolledig is en de claims daardoor toch misleidend zijn. Het gaat dus niet om de beoordeling van de juistheid van de in de reclame-uitingen tot uitdrukking gebrachte (letterlijke) teksten van de claims, maar om de vraag of de reclame-uitingen door het achterwege laten van de vermelding van de door BMS en Pfizer bedoelde informatie (het niet vermelden dat er geen verschil tussen is Pradaxa en warfarine in ernstige bloedingen en totale mortaliteit, het niet vermelden dat Pradaxa op het eindpunt gastro-intestinale bloedingen slechter scoort dan warfarine en het wél

vermelden van de resultaten van ernstige bloedingen voor - alleen - Pradaxa 110 mg) dusdanig onvolledig en onnauwkeurig zijn dat bij de beroepsbeoefenaren tot wie de reclame-uitingen zijn gericht de onterechte indruk kan worden gewekt of het onjuiste beeld kan ontstaan dat Pradaxa op het punt van "veiligheid in het algemeen" en op het punt van "overleving" beter scoort dan warfarine.

4.4.2 De juistheid van de door de Codecommissie in overweging 6.16 van haar beslissing voor de beoordeling van de onderhavige reclame-uitingen aangelegde maatstaf is tussen partijen niet in geschil. De Codecommissie heeft de juiste maatstaf gehanteerd. De claims moeten aldus worden getoetst aan de maatstaf dat de reclame op een zodanige wijze dient te geschieden dat het rationele gebruik van Pradaxa in farmacotherapeutisch opzicht wordt bevorderd en dat degene tot wie de aanprijzing is gericht op generlei wijze wordt misleid, waarbij moet worden nagegaan of de totaliteit van de tot de beroepsbeoefenaren gerichte reclame een zo volledig en nauwkeurig beeld van de werking van Pradaxa geeft en de vergelijking met warfarine voldoende volledig is. Met juistheid heeft de Codecommissie overwogen dat met de zinsnede "een zo volledig en nauwkeurig beeld" geen absolute volledigheid en nauwkeurigheid wordt beoogd.

4.4.3 De Commissie van Beroep is van oordeel dat de Codecommissie in de overwegingen 6.18 tot en met 6.21 van de beroepen beslissing tot juiste beslissingen is gekomen. Zij sluit zich aan bij de door de Codecommissie in overweging 6.19 gevolgde op deugdelijke documentatie steunende redenering over de ernst van intracraniële bloedingen afgezet tegen gastro-intestinale bloedingen in relatie tot de incidentie daarvan, in die zin dat intracraniële bloedingen doorgaans ernstiger zijn en ernstiger gevolgen hebben dan gastro-intestinale bloedingen. BMS en Pfizer hebben gewezen op het EMA Assessment rapport van Pradaxa van 23 augustus 2012. De Commissie van Beroep constateert met BMS en Pfizer dat uit die rapportage volgt dat de gastro-intestinale bloedingen, ook in vergelijking met de intracraniële bloedingen, de meeste fatale uitkomsten kenden. De Commissie van Beroep constateert voorts dat de door BMS en Pfizer genoemde cijfers de absolute aantallen betreffen. De door hen genoemde aantallen geven echter geen inzicht in de onderlinge verhouding tussen incidentie en ernst van de bloeding ingeval van intracraniële en gastro-intestinale bloedingen. Om die reden en gelet op hetgeen Boehringer Ingelheim over de onderrapportages van gastro-intestinale bloedingen en het niet hoeven aanpassen van de SmPC van Pradaxa op het punt van veiligheid heeft aangevoerd, kan het EMA-rapport niet afdoen aan het oordeel van de Codecommissie dat Pradaxa 150 mg zich wat betreft het totaal aantal ernstige bloedingen weliswaar in negatieve zin van warfarine onderscheidt, maar dat niet aannemelijk is dat het ontbreken van informatie op dit punt in de reclame-uitingen, juist vanwege de vaker tot ernstige invaliditeit of de dood leidende intracraniële bloedingen het rationeel gebruik van Pradaxa of warfarine negatief beïnvloedt. De Commissie van Beroep betrekt daarbij dat de beroepsbeoefenaren tot wie de reclame-uitingen zich in het bijzonder richten tot de disciplines behoren waar veel kennis aanwezig is over de werking van anti-stollingsmiddelen en de bijwerkingen daarvan, met name ernstige bloedingen, nu daarmee decennia lang in ruime mate ervaring is opgedaan. Deze beroepsbeoefenaren zullen bij het voorschrijven van een anti-stollingsmiddel op individueel niveau - zeker bij patiënten met een bijzonder risico - een inschatting van de risico's van de onderscheiden bloedingen voor de betrokken patiënt maken en mede daarop hun keuze van het geneesmiddel baseren. In verband met het gevaar van optredende bloedingen mag worden aangenomen dat de voorschrijvende arts voldoende kennis draagt van de mate waarin de verschillende bloedingen zich bij verschillende anti-stollingsmiddelen kunnen voordoen. Niet aannemelijk is dat de beroepsbeoefenaren door de reclame-uitingen worden misleid doordat zij niet worden gewezen op de slechtere resultaten van Pradaxa 150 mg ten opzichte van warfarine wat betreft (ernstige) gastro-intestinale bloedingen. Deze informatie is op zichzelf relevant, maar de aard van de uiting maakt het niet nodig dat deze in de reclame-uiting wordt meegenomen.

4.4.4 Ook het niet vermelden van het totale aantal ernstige bloedingen is niet aan te merken als een tekortkoming in de reclame-uiting die leidt tot strijd met het bepaalde in de artikelen 4.3, 5.4 en 5.8.

Ook hier geldt dat ervan wordt uitgegaan dat de arts kennis zal dragen van de voor- en nadelen van de verschillende anti-stollingsgeneesmiddelen alvorens (een van) deze aan de desbetreffende patiënt voor te schrijven. Ook zonder het bestaan van de in het geding zijnde reclame-uitingen zou de beroepsbeoefenaar uit de RE-LY studie kunnen opmaken dat er geen significant verschil bestaat tussen Pradaxa 150 en warfarine wat betreft het totaal aantal bloedingen. Niet valt in te zien waarom deze vermelding nu wél dient plaats te vinden enkel en alleen omdat Boehringer Ingelheim in haar uitingen een procentuele afname van intracraniële bloedingen onder de aandacht van beroepsbeoefenaren brengt. Van bijzondere omstandigheden die dit anders maken is niet gebleken. Niet aannemelijk is dat Boehringer Ingelheim met het enkel vermelden van het verschil in intracraniële bloedingen het beeld oproept dat Pradaxa op het punt van algehele veiligheid over het hele spectrum beter scoort dan warfarine.

4.4.5 De Commissie van Beroep begrijpt uit het betoog van BMS en Pfizer dat de door de Codecommissie gebezigde bewoordingen "onderscheidend criterium" (overweging 6.18) en "keuzebepalend criterium" (overweging 6.20) als motivering niet toereikend zijn voor de beslissingen dat het totaal aantal ernstige bloedingen en de overall mortaliteit niet hoeven te worden vermeld.
In de alinea's 10 en 18 van haar beroepschrift stellen BMS en Pfizer dat de Codecommissie heeft miskend dat er ook nog andere concurrerende middelen op de markt zijn die in de vergelijking met warfarine wél een significant verschil tonen ten opzichte van warfarine op ernstige bloedingen dan wel totale mortaliteit. Indien de door de Codecommissie gehanteerde maatstaf of het een "keuzebepalend criterium" is een juiste maatstaf is, dan geldt dat ook ten opzichte van andere concurrerende middelen dan warfarine, aldus BMS en Pfizer.
Gelet op hetgeen hiervoor omtrent bedoeld criterium is overwogen, kan dit betoog van BMS en Pfizer buiten verdere bespreking blijven. Bovendien is de inzet van dit geding niet geweest een vergelijking met de door BMS en Pfizer genoemde andere NOAC's te maken.

4.4.6 BMS en Pfizer stellen in twijfel te trekken of een resultaat op een secundair eindpunt, zoals intracraniële bloedingen, gepromoot mag worden terwijl het (samengestelde) primaire eindpunt niet significant is. Zoals hiervoor is overwogen zijn de in de uitingen opgenomen claims overeenkomstig de resultaten van de RE-LY studie op het secundaire (veiligheids)eindpunt. Dat deze resultaten wetenschappelijke waarde hebben is door geen van partijen in twijfel getrokken. Zonder nadere argumenten van BMS en Pfizer valt niet in te zien dat het enkele feit dat het primaire (veiligheids)eindpunt niet is genoemd de vermelding van alleen de (daarmee niet strijdige) onderzoeksresultaten op het secundaire eindpunt in de onderhavige reclame-uitingen juist op dit springende punt onzorgvuldig en dus ontoelaatbaar is.

4.4.7 De Commissie van Beroep is van oordeel dat BMS en Pfizer hun stelling dat achterwege laten bij de claim "15% minder vasculaire mortaliteit dan coumarine" van de vermelding dat er geen (significant) verschil is tussen Pradaxa en warfarine op het punt van totale mortaliteit, onvoldoende concreet hebben onderbouwd. Zij hebben onvoldoende duidelijk gemaakt wat het al dan niet vermelden hiervan voor invloed heeft bij de totstandkoming van de beslissing van de arts om Pradaxa dan wel warfarine voor te schrijven. Zonder deugdelijke onderbouwing valt niet in te zien dat de beweerde invloed ook nog wezenlijk zal zijn. Aldus kan niet worden geoordeeld dat het niet vermelden van het ontbreken van verschil in totale mortaliteit in strijd is met de artikelen 4.3, 5.4 en 5.8 van de Gedragscode.

4.4.8 BMS en Pfizer stellen dat het niet vermelden van de resultaten van ernstige bloedingen voor Pradaxa 150 mg, waar deze niet gunstig uitvallen, maar het wél noemen van de resultaten op dat punt voor Pradaxa 110 mg dusdanig selectief is dat deze ontoelaatbaar is. De Commissie van Beroep volgt BMS en Pfizer daarin niet en is met de Codecommissie op de door haar in overweging 6.21 verwoorde gronden van oordeel dat het wel vermelden van de resultaten het totale aantal ernstige bloedingen van

Pradaxa 110 mg ten opzichte van warfarine niet kan worden aangemerkt als misleiding. De Commissie van Beroep oordeelt bedoelde vermelding in de reclame-uitingen ook overigens niet in strijd met de artikelen 4.3, 5.4 en 5.8 van de Gedragscode.

Grief V

standpunt BMS en Pfizer

4.5 De toegewezen klacht van BMS en Pfizer sub 1 - welke klacht in beroep niet aan de orde is - rechtvaardigt reeds het opleggen van een rectificatie. De klacht vertoont grote overeenkomsten met twee recente uitspraken van de Codecommissie waarin het eveneens ging om het niet (voldoende) duidelijk vermelden van de dosering en/of doseringsvorm, te weten Codecommissie K11.007 (Novartis & BI / Pfizer) en K11 .005 (Astellas / Pfizer). In deze beide zaken werd wél een rectificatie opgelegd. Zonder nadere motivering is niet begrijpelijk waarom de Codecommissie in deze zaak van deze lijn afwijkt. Dat geldt al helemaal indien in beroep ook klacht sub II gegrond wordt bevonden. De rectificatie dient te worden opgelegd teneinde het onjuiste en misleidende beeld dat bij artsen is ontstaan weg te nemen. Het gaat hier om een grootscheepse campagne van Boehringer Ingelheim die gedurende een lange periode onder de aandacht van artsen is gebracht.

standpunt Boehringer Ingelheim

4.6 Van alle klachten die BMS en Pfizer hebben aangevoerd is uiteindelijk maar een klein onderdeel toegewezen, namelijk dat in sommige uitingen onvoldoende was aangegeven dat een bepaalde claim betrekking had op Pradaxa 110 mg dan wel op Pradaxa 150 mg. Het is dan ook terecht dat de Codecommissie geen rectificatie heeft opgelegd. Het gaat niet om uitingen die artsen daadwerkelijk op het verkeerde been hebben gezet maar om iets dat eigenlijk alleen wat duidelijker had moeten worden aangegeven. Dit rechtvaardigt geen zware maatregel als rectificatie.

de beoordeling

4.7 Uit het hiervoor overwogene blijkt dat de grieven I tot en met IV falen. Dat betekent dat de vraag of het opleggen van een rectificatie is geïndiceerd uitsluitend op basis van de door de Codecommissie gegrond bevonden onderdelen moet worden beoordeeld. De Commissie van Beroep is van oordeel dat met het door de Codecommissie gegeven bevel het gebruik van de niet toelaatbaar geoordeelde claims te staken kan worden volstaan. Aard en ernst van de vastgestelde overtredingen noodzaken niet tot het opleggen van de (ook in beroep) gevraagde maatregel.

slotoverwegingen

4.8.1 De beslissingen van de Codecommissie omtrent de toelaatbaarheid van de reclame-uitingen zijn juist, evenals de beslissing omtrent de gevraagde rectificatie. De beslissing van de Codecommissie zal dan ook worden bekrachtigd voor zover deze aan het oordeel van de Commissie van Beroep is onderworpen.

4.8.2 BMS en Pfizer is de in beroep in het ongelijk gestelde partij en zullen derhalve in de kosten van het beroep worden veroordeeld, zijnde een bedrag van € 3.100,00 (exclusief BTW) voor het indienen van het beroep (artikel 45 aanhef en onder a. van het Reglement).

5. DE BESLISSING

de Commissie van Beroep in kort geding:

bekrachtigt de beslissing van de Codecommissie van 4 september 2012, voor zover deze aan het oordeel van de Commissie van Beroep is onderworpen;

veroordeelt BMS en Pfizer in de kosten van het beroep en veroordeelt BMS en Pfizer mitsdien tot betaling van een bedrag van € 3.100,00 (exclusief BTW) voor het indienen van het beroep.

Deze beslissing is gegeven op 10 december 2012 door mr. J.C. Fasseur-van Santen, voorzitter, mr. C.H.M. van Altena en mr. E.A. Maan, leden, in tegenwoordigheid van S. van Rutten, griffier.