



11 februari 2014

De Codecommissie (Kamer I) heeft het navolgende overwogen en beslist naar aanleiding van de klacht in kort geding (CGR nummer: K13.009) 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:

Novartis Pharma B.V.

gevestigd te Arnhem,
verder te noemen: “Novartis”,
gemachtigde: mr. A.W.G. Artz

tegen

Ipsen Farmaceutica B.V.

gevestigd te Hoofddorp,
verder te noemen: “Ipsen”;
gemachtigde: prof. mr. M.D.B. Schutjens

inzake uitingen van Ipsen voor het geneesmiddel Somatuline autosolution (werkzame stof: lanreotide).

1. Het verloop van het kort geding

1.1 De Codecommissie CGR heeft kennisgenomen van:

- het klaagschrift met bijlagen van mr. Artz, namens Novartis, van 11 december 2013;
- het verweerschrift met bijlagen van prof. mr. Schutjens, namens Ipsen, van 15 januari 2014;
- pleitnota's van beide partijen.

De inhoud van voornoemde stukken geldt als hier ingelast.

1.2 De Codecommissie CGR heeft de klacht in kort geding behandeld ter zitting van 28 januari 2014 te Gouda. Ter zitting waren namens Novartis aanwezig O. Berends (Brand Manager), mr. F. Meijer (Bedrijfsjurist en Compliance Officer), J. Nijwening (Phd, Medical Advisor), E. Stikkelbroeck (Business Franchise Head Oncology) en dr. M. Zuurman (Medical Advisor/Manager Medical Affairs), bijgestaan door mr. Artz. Namens Ipsen waren aanwezig drs. B. van Hees (Business Unit Manager Endrocrinology), A. Stoffels (MSc, Medical Advisor) en drs. A.M. de Waal, bijgestaan door prof. mr. Schutjens.

2. De vaststaande feiten

2.1 Voor de beslissing in deze zaak kan van de volgende - tussen partijen niet omstreden - feiten worden uitgegaan.

2.2 Novartis en Ipsen zijn ondernemingen die zich bezig houden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen.

2.3 Novartis is houder van de handelsvergunning voor Sandostatine LAR (werkzame stof: octreotide) en brengt dit geneesmiddel op de Nederlandse markt. Sandostatine LAR is geïndiceerd voor:

- Behandeling van acromegalie bij patiënten, bij wie chirurgie of radiotherapie onvoldoende effectief of niet geëigend is of die in de beginfase van radiotherapeutische behandeling zijn, totdat deze effectief is;
- Behandeling van patiënten met symptomen die samenhangen met gastro-enteropancreatische endocriene tumoren, die eerder door middel van subcutane toediening van Sandostatine met succes zijn behandeld.
 - Carcinoïden met de kenmerken van het carcinoïd-syndroom.
 - VIPomen.
 - Glucagonomen.
 - Gastrinomen/Zollinger-Ellison-syndroom.
 - Insulinomen, voor de pre-operatieve beheersing van hypoglykemieën en als onderhoudstherapie.
 - GRFomen
- Behandeling van patiënten met gevorderde neuro-endocriene tumoren van de middendarm of onbekende primaire tumor locatie.

2.4 Ipsen is houder van de handelsvergunning voor Somatuline autosolution (werkzame stof: lanreotide) en brengt dit geneesmiddel in Nederland op de markt. Somatuline autosolution is geïndiceerd voor:

- Behandeling van acromegalie. Ter normalisering van de secretie van GH (groeihormoon) voor of na chirurgie en/of radiotherapie of indien operatie en/of radiotherapie geen optie is.
- Behandeling van klinische symptomen van neuro-endocriene tumoren (NET) met eigenschappen van het carcinoïd syndroom.
- Behandeling van primaire thyrotrope adenomen, indien chirurgie niet succesvol of onmogelijk is.

2.5 Sandostatine LAR en Somatuline autosolution zijn UR-geneesmiddelen.

2.6 Ipsen heeft zeer recent - naar de Codecommissie begrijpt: in het najaar van 2013 - een mailing over Somatuline autosolution, bestaande uit een carrier en een insert, verspreid onder beroepsbeoefenaren.

2.6.1. Op de voorzijde en achterzijde van de carrier staat onder andere vermeld:

- “Wat voor de groep geldt, biedt geen garantie voor het individu” met een afbeelding van een groep zebra’s;





- een tabel getiteld “De voordelen van Somatuline® autosolution”, waarbij in de eerste kolom een onderverdeling is gemaakt in Receptor bindingsaffiniteit voor sst2 en sst5; Verlaagt GH- en IGF-1 spiegel; In zijn algemeenheid goed verdraagbaar; Doseringssterkte; Toepassing (injectiegereedheid); Toediening; Volledige toediening wordt door een klik aangegeven; Injectievolume; Naalddiameter; Automatisch naaldbeschermingssysteem; Zelfinjectie of door partner; Doseringsinterval. In kolom twee wordt voornoemde onderverdeling voor Somatuline autosolution® ingevuld met tekst en zes groene vinkjes. Voor octreotide LAR wordt dit in de derde kolom gedaan met eveneens tekst, drie groene vinkjes en drie rode vinkjes.

De voordelen van Somatuline® autosolution®

	Somatuline autosolution ^{1,9}	octreotide LAR ^{1,3}
Receptorbindingsaffiniteit voor sst2 en sst5	✓	✓
Verlaagt GH- en IGF-1 spiegel	✓	✓
In zijn algemeenheid goed verdraagbaar	✓	✓
Doseringssterkte	60-90-120 mg	10-20-30 mg
Toepassing (injectiegereedheid)	Direct te gebruiken	Eerst voorbereiden
Toediening	Diep subcutaan	Intramusculair
Volledige toediening wordt door een klik aangegeven	✓	✗
Injectievolume	0,2 - 0,4 ml	2,0 ml
Naalddiameter	1,2 mm	1,1 mm
Automatisch naaldbeschermingssysteem	✓	✗
Zelfinjectie of door partner	✓	✗
Doseringsinterval	4, 6, 8 weken	4 weken

Verkorte productinformatie Somatuline® AutoSolution® 60, 90 en 120 mg, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit. **Samenstelling** Lanreotide 60 mg, 90 mg, 120 mg (in bromidevorm), elke voorgevulde injectiespuit bevat een oververzadigde oplossing van lanreotideoctoate, overeenkomend met 0,245 mg lanreotide base per mg oplossing, dit zorgt voor een waaierrijke injectiedosis van resp. 60, 90 of 120 mg lanreotide. **Indicaties** Behandeling van acromegalie ter normalisering van de secretie van GH (groeihormoon) voor of na chirurgie en/of radiotherapie, of indien operatie en/of radiotherapie geen effect is; behandeling van klinische symptomen van hyperandrogene functies (HNF) met eigenschappen van het ocreotide syndroom; behandeling van centrale hypofyse adenomen, indien chirurgie niet succesvol of onmogelijk is. **Farmacotherapeutische groep** Antihypofyseerend, ATC-code H04D B25. **Dosering en wijze van toediening** Zie tabel. De aanbevolen startdosis is 60 tot 120 mg, toegedend per 28 dagen. Bij patiënten die eerder behandeld zijn met Somatuline PR 30 mg, indien met Somatuline PR 30 mg het doseringsinterval 14, 10 of 7 dagen was, dan vervangen door één diepe subcutane injectie Somatuline AutoSolution resp. 60, 90 of 120 mg om de 28 dagen. De dosering kan aangepast worden aan de individuele respons van de patient op de behandeling. Dit dient te gebeuren op gelijke van de klinische symptomen en/of bij een toename in GH- en/of IGF-1-concentratie. Patiënten, die goed reageren zijn met een somatostatine-erelooft, kunnen worden overgezet op Somatuline AutoSolution 120 mg om de 42 of 56 dagen. **Klinische symptomen van HNF met eigenschappen van het ocreotide syndroom**: De aanbevolen startdosis is 60 tot 120 mg, toegedend per 28 dagen. Op gelijke van het bereikte effect kan de dosering aangepast worden. Patiënten, die goed reageren zijn met een somatostatine-erelooft, kunnen worden overgezet op Somatuline AutoSolution 120 mg om de 42 of 56 dagen. **Speciale voorzorgsmaatregelen en voorzorgen bij gebruik** - Lanreotide kan de secretie van insuline en glucagon. Bloedsuikerspiegelen dienen gemonitord te worden als fysiologische behandeling wordt gegeven, of wanneer de dosis wordt veranderd en elke endocriene behandeling die niet heren ocreotideerend te worden aangepast. - Er worden letten dalen in de thyroïdefunctie gezien tijdens de behandeling met lanreotide bij hypofyse adenomen. Het is niet bekend of deze afname van de thyroïdefunctie wordt aanbevolen indien klinisch geïndiceerd. - Bij patiënten zonder onderliggende hartproblemen kan lanreotide leiden tot een afname van de hartfrequentie zonder de drimpel van bradycardie te houden bereiken. Bij patiënten die leden aan hartproblemen voortvloeiend uit de behandeling met lanreotide, kan sinus bradycardie optreden. - Bij patiënten met HNF met eigenschappen van het ocreotide syndroom dient lanreotide met voorzichtigheid te worden toegepast. - Er worden letten dalen in de thyroïdefunctie gezien tijdens de behandeling met lanreotide bij hypofyse adenomen. Het is niet bekend of deze afname van de thyroïdefunctie wordt aanbevolen indien klinisch geïndiceerd. - Bij patiënten zonder onderliggende hartproblemen kan lanreotide leiden tot een afname van de hartfrequentie zonder de drimpel van bradycardie te houden bereiken. Bij patiënten die leden aan hartproblemen voortvloeiend uit de behandeling met lanreotide, kan sinus bradycardie optreden. - Bij patiënten met HNF met eigenschappen van het ocreotide syndroom dient lanreotide met voorzichtigheid te worden toegepast. - Er worden letten dalen in de thyroïdefunctie gezien tijdens de behandeling met lanreotide bij hypofyse adenomen. Het is niet bekend of deze afname van de thyroïdefunctie wordt aanbevolen indien klinisch geïndiceerd. **Zwangerschap en borstvoeding** Zwangerschap: Gegevens over een aantal behandelde patiënten met lanreotide tijdens de zwangerschap of op de geboortetijd van de foetus zijn beperkt. Lanreotide dient alleen te worden toegedend bij zwangere vrouwen als dit echt noodzakelijk is. **Borstvoeding** Het is niet bekend of dit geneesmiddel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat veel geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk is voorzichtigheid geboden wanneer lanreotide wordt toegedend tijdens de lactatie. **Belangrijkste bijwerkingen** De meest voorkomende bijwerkingen bijwerkingen na behandeling met lanreotide zijn gastro-intestinale stoornissen (voorstel gemiddeld zijn diarree en buikpijn, meestal mild tot matig en van voorbijgaande aard), cholelithiasis (vaak asymptomatisch) en artralgiën op de injectieplaats (bijv. moeules en verharding). **Alieverstatus** LAR. Voor patiënten wordt vermeld naar de z-index van. Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de gereguleerde SPC (30 juli 2013). **Registratienummer** PMS 02604, 2-4, 1000 Rembrandtlaan B.V., Bureau van de 250, 2122 LP Hoofddorp, Telefoon: 020-254-1612 - E-mail: ps@ipson.com - Website: www.somatuline.nl. September 2013

Uitgevoerd door Ipsen. Voor meer informatie of indien u uw geneesmiddel wilt bestellen, neem contact op met Ipsen Farmaceutica in België. In België: Ipsen Farmaceutica, afdeling Data Maintenance, van de Ipsen België nv, van de tel. 020 254 1612 - 020 254 2525.

2013-185

2.6.2 Op de voorzijde en achterzijde van de insert behorende bij de carrier staat onder andere vermeld:

- “Waar kan switchen van octreotide LAR® naar Somatuline® autosolution® mogelijk voordelen bieden?”;
- “De huidige somatostatine-analogen hebben hun meerwaarde bewezen bij de behandeling van acromegalie en neuro-endocrine tumoren (NET) en lijken binnen de geregistreerde indicaties op populatieniveau onderling uitwisselbaar. Maar wist u dat individuele patiënten binnen deze groepen soms wel een effectieve of verdraagzame therapie hebben met het ene somatostatine-analoog en niet met het andere? Diverse studies geven aanwijzingen dat in deze gevallen switchen voordelen kan bieden op basis van effectiviteit, bijwerkingen en/of praktische toepasbaarheid.”



Op de achterzijde staat een tabel met de kolommen “Titel”, “Bron”, “N/N Switch”, “Hoofdconclusie” en “Mogelijke switch voordelen”. In de kolom “Hoofdconclusie” staat vermeld:

- Somatuline autosolution 120 mg toegediend met intervallen van 56, 42 en 28 dagen geeft een vergelijkbare hormooncontrole en QoL, na switch van octreotide LAR respectievelijk 10, 20 en 30 mg toegediend met een interval van 28 dagen;
- Behandeling met Somatuline autosolution 120 mg wordt goed verdragen en is effectief wat betreft de hormonale en klinische beheersing van acromegalie;
- Somatuline autosolution is even effectief na switchen van octreotide LAR ten aanzien van de controle van de GH en IGF-1-spiegels. Geen verschillen in systemische tolerantie;
- Bij patiënten met goed gecontroleerde acromegalie leidde switch van octreotide LAR naar Somatuline autosolution, met actieve dosistitratie, tot een gelijke controle van GH spiegels. Somatuline autosolution wordt goed getolereerd;
- De effecten van lanreotide en octreotide op GH en IGF-spiegels zijn vergelijkbaar; 3 van de 10 patiënten ondervonden verschillende werkzaamheid, afhankelijk van de gevolgde therapie. 6 van de 10 patiënten hebben verschillende bijwerkingenprofielen, afhankelijk van de gevolgde therapie;



- Somatuline autosolution geeft goede symptomatische controle van diarree en flushing evenals tumorstabiliteit bij de behandeling van maligne carcinoïd syndroom”.

In de kolom “Mogelijke switch voordelen” staat vermeld:

- In deze studie kon ongeveer 50% (18 van de 35 patiënten in de ITT groep) van de patiënten behandeld worden met Somatuline autosolution met een injectie-interval van meer dan 28 dagen. Dit verlengde injectie-interval was geassocieerd met een toegenomen patiëntenpreferentie van deze behandeling;
- Bij de helft van de patiënten kon Somatuline autosolution 120 mg zonder verlies van werkzaamheid iedere 6-8 weken in plaats van 4 weken worden toegediend. Bij 4 patiënten normaliseerden de GH- en IGF-I-spiegels zich uitsluitend bij Somatuline autosolution 120 mg en bij 2 patiënten uitsluitend bij octreotide LAR. Deze bevindingen tonen aan dat sommige patiënten beter kunnen reageren op een specifiek analoog;
- Minder technische problemen bij het inspuiten en minder lokale bijwerkingen maken Somatuline autosolution gemakkelijk in het gebruik, wat bij lange termijn behandeling de therapietrouw kan verbeteren. Somatuline autosolution vertoonde een betere lokale tolerantie;
- Bij patiënten met goed gecontroleerde acromegalie leidde switch van octreotide LAR naar Somatuline autosolution, met actieve dosistitratie, tot een significant verbeterde controle van IGF-I-spiegels;
- De resultaten geven aan dat het switchen van octreotide LAR naar Somatuline autosolution of vice versa nuttig kan zijn in patiënten die niet goed onder controle zijn of bijwerkingen hebben. De keuze van somatostatine-analoog moet voor elke individuele patiënt beoordeeld worden aan de hand van bijwerkingen, effectiviteit en toedieningsmethode;
- 4 van de 6 patiënten, die in deze studie geswitcht zijn omdat er niet voldoende symptoomcontrole is, heeft een klinische respons op Somatuline autosolution. Dit lijkt het switchen van het ene naar het andere analoog te ondersteunen wanneer er sprake is van symptomatische progressie.

Waar kan switchen van octreotide LAR® naar Somatuline® autosolution® mogelijk voordelen bieden?

Titel	Bron	N/N Switch	Hoofdfconclusie	Mogelijke switch voordelen
Efficacy and Acceptability of Lanreotide Autogel™ 120 mg at Different Dose Intervals in Patients with Acromegaly previously treated with Octreotide LAR	Schopohl et al. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011	37/35 ¹	• Somatuline autosolution 120 mg toegediend met intervallen van 55, 42 en 28 dagen geeft een vergelijkbare hormooncontrole en GH _{24h} na switch van octreotide LAR respectievelijk 10, 20 en 30 mg toegediend met een interval van 28 dagen.	• In deze studie kon ongeveer 50% (18 van de 35 patiënten in de ITT groep) van de patiënten behandeld worden met Somatuline autosolution met een injectie-interval van meer dan 28 dagen. Dit verlengde injectie-interval was geassocieerd met een toegenomen patiëntenpreferentie van deze behandeling.
Efficacy of a slow-release formulation of lanreotide* (Autosolution™ 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with octreotide long-acting release (LAR): an open, multicentre longitudinal study.	Rocchi et al. Clin Endocrinol 2007	24/23 ²	• Behandeling met Somatuline autosolution 120 mg werpt goed verlagen en is effectief wat betreft de hormonale en klinische behandeling van acromegalie.	• Bij de helft van de patiënten kon Somatuline autosolution 120 mg zonder verlies van werkzaamheid iedere 6-8 weken in plaats van iedere 4 weken worden toegediend. • Bij 4 patiënten normaliseerden de GH- en IGF-I-spiegels zich uitsluitend bij Somatuline autosolution 120 mg en bij 2 patiënten uitsluitend bij octreotide LAR. Deze bevindingen tonen aan dat sommige patiënten beter kunnen reageren op een specifiek analoog.
Efficacy and tolerability of lanreotide Autogel™ therapy in acromegaly patients previously treated with octreotide LAR	Alexopoulos et al. Eur J Endocrinol 2004	25/25 ³	• Somatuline autosolution is even effectief na switchen van octreotide LAR ten aanzien van de controle van de GH en IGF-I-spiegels. • Geen verschillen in systemische toxiciteit.	• Minder technische problemen bij het inspuiten en minder lokale bijwerkingen maken Somatuline autosolution gemakkelijk in het gebruik, wat bij lange termijn behandeling de therapietrouw kan verbeteren. • Somatuline autosolution vertoonde een betere lokale tolerantie.
The efficacy and safety of lanreotide Autogel™ in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR	Ashwell et al. Eur J Endocrinol 2004	12/10 ⁴	• Bij patiënten met goed gecontroleerde acromegalie leidde switch van octreotide LAR naar Somatuline autosolution, met actieve dosistitratie, tot een gelijk controle van GH-spiegels. • Somatuline autosolution wordt goed getolereerd.	• Bij patiënten met goed gecontroleerde acromegalie leidde switch van octreotide LAR naar Somatuline autosolution, met actieve dosistitratie, tot een significant verbeterde controle van IGF-I-spiegels.
A 12-month randomized crossover study on the effects of Lanreotide Autogel™ and Octreotide long-acting releasable on GH and IGF-I in patients with acromegaly	Andres et al. Clin Endocrinol 2008	12/10 ⁵	• De effecten van lanreotide en octreotide op GH en IGF-spiegels zijn vergelijkbaar. • 3 van de 10 patiënten ondervonden verschillende werkzaamheid, afhankelijk van de geopte therapie. • 6 van de 10 patiënten hadden verschillende bijwerkingenprofielen, afhankelijk van de geopte therapie.	• De resultaten geven aan dat het switchen van octreotide LAR naar Somatuline autosolution of vice versa nuttig kan zijn in patiënten die niet goed onder controle zijn of bijwerkingen hebben. • De keuze van somatostatine-analoog moet voor elke individuele patiënt beoordeeld worden aan de hand van bijwerkingen, effectiviteit en toedieningsmethode.
Long-term results of treatment of malignant carcinoïd syndrome with prolonged release Lanreotide* (Somatuline Autogel™)	Miani et al. Aliment Pharmacol Ther 2011	76/11	• Somatuline autosolution geeft goede symptomatische controle van diarree en flushing evenals tumorstabiliteit bij de behandeling van het maligne carcinoïd syndroom.	• 4 van de 6 patiënten, die in deze studie geswitcht zijn omdat er niet voldoende symptoomcontrole is, heeft een klinische respons op Somatuline autosolution. Dit lijkt het switchen van het ene naar het andere analoog te ondersteunen wanneer sprake is van symptomatische progressie.

¹ Lanreotide Autogel is een缓释制剂与 Somatuline autosolution. ² ITT (intent-to-treat) 研究结果: 37/35 患者接受 Somatuline autosolution 120 mg 治疗, 35/35 患者接受 Octreotide LAR 治疗. ³ 研究结果: 25/25 患者接受 Somatuline autosolution 120 mg 治疗, 25/25 患者接受 Octreotide LAR 治疗. ⁴ 研究结果: 12/10 患者接受 Somatuline autosolution 120 mg 治疗, 10/10 患者接受 Octreotide LAR 治疗. ⁵ 研究结果: 12/10 患者接受 Somatuline autosolution 120 mg 治疗, 10/10 患者接受 Octreotide LAR 治疗.



3. De klacht van Novartis

3.1 De klacht van Novartis is gericht tegen uitingen van Ipsen voor haar geneesmiddel Somatuline® autosolution in voormelde mailing. Novartis stelt zich op het standpunt dat de uitingen in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, in het bijzonder de artikelen 4.2, 4.3, 5.1, 5.2 en 5.8. Novartis heeft haar klacht als volgt geformuleerd.

3.2 Novartis stelt dat Ipsen in de tabel “Waar kan switchen van octreotide LAR® naar Somatuline® autosolution® mogelijk voordelen bieden?” in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame eigenschappen van Somatuline autosolution vergelijkt met die van octreotide LAR op basis van zes studies, te weten de studies van Schopohl J et al., *Efficacy and acceptability of Lanreotide Autogel® 120 mg at different dose intervals in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR* (Exp Clin Endocrinol Diabetes 2011; 119: 156-162), van Ronchi CL et al., *Efficacy of a slow-release formulation of Lanreotide (Autogel 120 mg) in patients with acromegaly previously treated with long acting release LAR): an open multicentre longitudinal study* (Clin Endocrinol 2007; 67:512-519), van Alexopoulou O, et al., *Efficacy and tolerability of Lanreotide Autogel therapy in acromegalic patients previously treated with octreotide LAR* (Eur J. Endocrinol 2004; 151(3):317-324), van Ashwell SG, et al., *The efficacy and safety of Lanreotide Autogel in patients with acromegaly previously treated with octreotide LAR* (Eur J. Endocrinol 2004; 150(4):473-480), van Andries M., et al., *A 12-month randomized crossover study on the effect of Lanreotide Autogel and octreotide long-acting repeatable on GH and IGF-I in patients with acromegaly* (Clin Endocrinol 2008; 68(3):473-480 en van Khan MS, et al., *Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release Lanreotide (Somatuline Autogel)* (Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34(2) 235-242).

3.3 Novartis wijst er op dat – behalve de studies van Andries et al. en Khan et al. - alle andere studies switch studies zijn, waarbij geen sprake is van een gerandomiseerd gecontroleerde opzet. Deze studies bieden volgens Novartis geen deugdelijk en afdoende wetenschappelijk bewijs voor het mogen trekken van (statistisch gevalideerde) conclusies in reclamematerialen over mogelijke verschillen of non-inferiority tussen beide middelen. De studie van Andries et al. en de studie van Khan et al. bieden volgens Novartis eveneens geen wetenschappelijk onderbouwing om gefundeerde conclusie te trekken over mogelijke switch-voordelen van Somatuline autosolution versus octreotide LAR.

3.4 Ten aanzien van de claims in de kolommen “Hoofdconclusie” en “Mogelijke switch voordelen” stelt Novartis dat deze niet door voornoemde studies worden onderbouwd.

3.4.1 Wat de studie van Schopohl betreft doet Ipsen ten onrechte voorkomen dat sprake is van een vergelijkbare hormooncontrole en QoL tussen beide middelen. De opzet en methodologie van de studie van Schopohl et al. maken het volgens Novartis onmogelijk om (statistische) uitspraken te doen over het al dan niet bestaan van non-inferiority tussen beide middelen op deze punten. Ook toont deze studie volgens Novartis niet aan dat sprake is van een hogere patiënten preferentie bij Somatuline autosolution in vergelijking tot octreotide LAR.

3.4.2 De uitkomsten van de studie van Ronchi et al., kunnen - aldus Novartis - geen claims rechtvaardigen over de verdraagbaarheid en effectiviteit (wat betreft hormonale



en klinische beheersing van acromegalie), omdat 23 octreotide LAR patiënten na inclusie drie maanden niet werden behandeld alvorens te starten met de Somatuline autosolution behandeling en omdat de opzet van de studie in periode 1 in strijd is met de doseringsinstructies in de SPC van Somatuline autosolution. Ook de door Ipsen geclaimde voordelen van Somatuline autosolution in de kolom “Mogelijke switch voordelen” worden niet door deze studie onderbouwd.

3.4.3 Op basis van de studie van Alexopoulou et al. kunnen volgens Novartis geen conclusies worden getrokken over de effectiviteit ten aanzien van de controle van GH en IGF-I spiegels en de systemische tolerantie van Somatuline autosolution ten opzichte van octreotide LAR, omdat vergeleken wordt met baseline waarden en niet met de behandeling van octreotide LAR binnen een gecontroleerde studiesetting die vergelijkbaar is met de studiesetting waarin Somatuline autosolution werd onderzocht. De claim met betrekking tot minder technische problemen en minder lokale bijwerkingen/betere lokale tolerantie in de kolom “Mogelijke switch voordelen” wordt ondergraven door kort gezegd de aanwezigheid van onvergelykbare omstandigheden. Het gelegde verband tussen de switch voordelen en het op de langere termijn verbeteren van de therapietrouw wordt niet wetenschappelijk onderbouwd.

3.4.4 De studie van Ashwell et al. welke is uitgevoerd met 10 patiënten, kan om hierboven genoemde redenen niet afdoende onderbouwen dat Somatuline autosolution na switchen van octreotide LAR even effectief is ten aanzien van de controle van de GH en IGF-I-spiegels. Hetzelfde geldt voor de geclaimde significant verbeterde controle van IGF-I-spiegels.

3.4.5 De studie van Andries et al. toont volgens Novartis onvoldoende aan dat sprake is van vergelijkbare effecten op octreotide LAR en Somatuline autosolution zoals Ipsen in de kolom “Hoofdconclusie” claimt. Ook biedt deze studie – aldus Novartis – onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor de claim dat switchen een voordeel kan opleveren voor de patiënt die niet goed onder controle is of bijwerkingen heeft.

3.4.6 De op basis van de studie van Khan et al. geclaimde goede symptomatische controle van diarree en flushing evenals tumorstabiliteit bij de behandeling van het maligne carcinoïd syndroom is voor wat betreft de tumorstabiliteit off label, omdat Somatuline autosolution hiervoor niet is geregistreerd. Ook de claim dat bij 4 van de 6 patiënten die in de studie geswitcht zijn vanwege onvoldoende symptoomcontrole een klinische respons op Somatuline autosolution optreedt en dat dit pleit voor switchen indien sprake is van symptomatische progressie, wordt volgens Novartis niet door de resultaten van deze studie ondersteund.

3.5 Novartis is tot slot van mening dat in de tabel “De voordelen van Somatuline autosolution®” Somatuline autosolution en octreotide LAR op verschillende punten, zoals doseringssterkte, toepassing (injectiegereedheid), toediening, volledige toediening wordt door een klik aangegeven, injectievolume, naalddiameter, automatisch naaldbeschermingssysteem, zelfinjectie door partner en doseringsinterval, worden vergeleken en dat ten aanzien van de genoemde punten wordt geclaimd dat Somatuline autosolution een voordeel zou hebben ten opzichte van octreotide LAR. Dit is volgens Novartis onjuist en misleidend en wordt niet onderbouwd door enig wetenschappelijk bewijs.



4. Het verzoek van Novartis

- 4.1 Novartis verzoekt de Codecommissie op grond van het bovenstaande:
- a. Ipsen te bevelen ieder gebruik van de hiervoor beschreven mailing en genoemde claims, alsmede hiermee overeenstemmende (vergelijkende) claims voor Somatuline autosolution (versus Sandostatine LAR) met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden;
 - b. Ipsen te bevelen aan al degenen die bekend zijn gemaakt met de mailing en de claims zoals hiervoor beschreven, binnen twee werkdagen na datum van de uitspraak een brief te zenden, op haar normale briefpapier in normale opmaak/lettergrootte en zonder toevoeging in woord of beeld of enigerlei begeleidend commentaar, met de door Novartis voorgestelde tekst althans een door de Codecommissie vastgestelde tekst;
 - c. Ipsen te veroordelen in een vergoeding van de griffiekosten en de procedurekosten;
 - d. deze uitspraak uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

5. Het verweer van Ipsen

5.1 Ipsen is van mening dat de boodschap van de uiting niet is dat Somatuline autosolution beter is dan Sandostatine LAR en dat de arts daarom beter kan switchen naar Somatuline autosolution, maar dat de arts de medicamenteuze behandeling niet moet opgeven als een bepaalde patiënt niet goed reageert omdat hij nog een extra stap in het algoritme van behandeling kan toepassen, namelijk het voorschrijven van een andere somatostatine-analoog (SSA). Dit blijkt volgens Ipsen uit de tekst van de voorkant van de mailing, de vragende tekst op de insert, de toelichtende tekst onderaan dezelfde pagina en de expliciete benoeming van switch-mogelijkheden. Een en ander wordt – aldus Ipsen – visueel benadrukt. Deze boodschap is volgens Ipsen juist en wordt voldoende onderbouwd.

5.2 Ipsen stelt dat de mogelijkheid om te switchen van een SSA naar Somatuline autosolution driemaal expliciet wordt genoemd in de SPC voor de acromegalie en de NET-indicatie en dat dit eveneens volgt uit de zes genoemde studies.

5.3 De tabel “Waar kan switchen van octreotide LAR® naar Somatuline® autosolution® mogelijk voordelen bieden?” is volgens Ipsen samengesteld op basis van grondig wetenschappelijk verantwoord literatuuronderzoek en bevat de stand van de actuele wetenschap en praktijk. Ipsen stelt zich op het standpunt dat de kritiek van Novartis op de (methodologie en opzet van de) studies onterecht is en geen afbreuk doet aan de onderbouwing van de juistheid van haar uiting.

5.3.1 Uit de zes voornoemde studies blijkt volgens Ipsen dat Somatuline autosolution en Sandostine LAR op groepsniveau onderling vergelijkbaar zijn en dat het in de praktijk een reële optie is te switchen van het ene naar het andere product wanneer de aanvankelijk gekozen therapie niet voldoet.

5.3.2 Ipsen stelt zich op het standpunt dat in de tabel de hoofdconclusies en de waarnemingen zijn opgenomen over de mogelijkheid dat na behandeling met het ene SSA een ander SSA kan worden overwogen, Ipsen meent dat Novartis ten onrechte stelt dat een vergelijkende claim alleen maar kan worden onderbouwd met studies die in alle opzichten volledig aan de richtlijnen voldoen. Ipsen stelt dat de claim juist moet zijn,



zodat de arts een verantwoorde keuze kan maken. Op basis van de zes studies is volgens Ipsen de keuze voor een switch van optie A naar optie B rationeel en de claim dat die optie voordelen biedt boven niets doen, ook.

5.4 Ten aanzien van de tabel op de insert waarin de eigenschappen van beide producten naast elkaar staan vermeld stelt Ipsen dat zij zich gebaseerd heeft op de gegevens uit de SPC's. Deze gegevens hebben aldus Ipsen geen verdere onderbouwing nodig. Volgens Ipsen is het duidelijk dat genoemde onderwerpen een voordeel zijn voor de patiënt. Ipsen heeft toegezegd om in de toekomst de juiste naalddiameter van Sandostatine LAR (0,902 mm in plaats van 1,1 mm) te vermelden voor het geval zij dit nogmaals in een uiting zou gebruiken.

5.5 Ipsen stelt tot slot dat Novartis gelet op de toezegging van Ipsen de folder niet verder te verspreiden geen spoedeisend belang meer heeft bij de gevorderde maatregelen. Ipsen verzoekt de Codecommissie de klacht van Novartis af te wijzen en de gevorderde maatregelen niet op te leggen.

6. De overwegingen van de Codecommissie CGR in kort geding

6.1 Ipsen heeft de Codecommissie verzocht om de klacht van Novartis af te wijzen wegens gebrek aan spoedeisend belang. Ipsen stelt zich op het standpunt dat Novartis geen belang meer heeft bij een oordeel van de Codecommissie, omdat Ipsen heeft toegezegd de huidige mailing niet verder te verspreiden. Novartis heeft dit standpunt betwist en daartegen gemotiveerd verweer gevoerd. Novartis is van mening dat Ipsen niet aan haar bezwaren is tegemoet gekomen en dat zij belang heeft bij het vorderen van de door haar gevraagde maatregelen, waaronder een rectificatie.

6.2 De Codecommissie is van oordeel dat het betoog van Ipsen op dit punt geen doel treft en aldus niet tot afwijzing van de klacht wegens gebrek aan spoedeisend belang kan leiden. Ter zitting is niet gebleken dat Novartis en Ipsen ten aanzien van de klacht tot overeenstemming zijn gekomen of dat Ipsen onvoorwaardelijk heeft toegezegd zich van het gewraakte handelen te zullen onthouden. Daaruit volgt naar het oordeel van de Codecommissie dat niet op voorhand gezegd kan worden dat Novartis geen belang meer heeft bij het indienen van haar klacht.

6.3 De vraag of er sprake is van spoedeisendheid om een behandeling van de klacht in kort geding te rechtvaardigen wordt door de Codecommissie bevestigend beantwoord. In de door Novartis gestelde schending van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame ligt, mede in het licht van hetgeen hiervoor is overwogen, naar het oordeel van de Codecommissie een voldoende spoedeisend belang om behandeling van het verzoek tot het treffen van onmiddellijke voorzieningen in kort geding te rechtvaardigen. Novartis heeft voldoende aannemelijk gemaakt dat zij een belang kan hebben bij vaststelling van schendingen van de Gedragscode en het opleggen van voorlopige voorzieningen teneinde daarmee voortdurende of toekomstige schendingen te voorkomen. Het verzoek van Ipsen op dit punt wordt derhalve afgewezen. Van één van de in artikel 33 sub b en c van het Reglement genoemde gevallen is geen sprake, zodat er geen reden is de klacht te verwijzen ter behandeling door de voltallige Codecommissie.

6.4 Ter zitting heeft Ipsen bezwaar aangetekend tegen het feit dat Novartis in haar pleidooi nieuwe stellingen en argumenten, te weten de studie van Van Thiel et al., de



behandelrichtlijnen acromegalie, een stelling van een statisticus en een nieuwe stelling ten aanzien van de switch-voordelen, heeft ingebracht waar zij zich niet op heeft kunnen voorbereiden en zij kennelijk meent in haar verdediging te zijn geschaad. Gelet op het feit dat de aanvullende informatie van Novartis voornamelijk betrekking heeft op openbare informatie waarvan redelijkerwijs te verwachten is dat Ipsen hiervan op de hoogte is dan wel zou kunnen zijn en de klacht niet door Novartis inhoudelijk is aangevuld, is de Codecommissie van oordeel dat Ipsen niet in haar verdediging is geschaad. Het bezwaar van Ipsen wordt aldus afgewezen.

6.5 De klacht van Novartis heeft betrekking op een – door haar als productie 3 overgelegde – mailing van Ipsen voor haar geneesmiddel Somatuline autosolution, zoals hierboven in 2.6, 2.6.1 en 2.6.2 omschreven. Novartis beschouwt deze uiting als reclame, hetgeen niet door Ipsen is weersproken. De Codecommissie gaat daar ook van uit.

6.6 Novartis neemt het standpunt in dat de mailing niet voldoet aan de eisen die de Gedragscode Geneesmiddelenreclame daaraan stelt. Zakelijk weergegeven houdt de klacht van Novartis in dat de mailing is aan te merken als ontoelaatbare vergelijkende en misleidende reclame, omdat de claims niet (voldoende) zijn onderbouwd. Ipsen voert gemotiveerd verweer en stelt dat de boodschap van de mailing is dat de arts de medicamenteuze behandeling niet moet opgeven als een bepaalde patiënt niet goed reageert op de ene SSA, omdat hij ook nog de andere SSA kan voorschrijven en dat diverse onderzoekers uit voornoemde zes studies dit concluderen. Ipsen betwist dat sprake is van vergelijkende en misleidende reclame.

6.7 Naar het oordeel van de Codecommissie is de mailing aan te merken als vergelijkende reclame tussen Somatuline autosolution en Sandostatine LAR. Gelet op de totaliteit van de mailing wordt gesuggereerd dat op populatieniveau de huidige somatostatine-analogen onderling uitwisselbaar lijken en dat op patiëntniveau een switch van octreotide LAR naar Somatuline autosolution mogelijk voordelen kan bieden ten aanzien van de effectiviteit, bijwerkingen en/of praktische toepasbaarheid. Bovendien worden de eigenschappen van de middelen in een tabel naast elkaar gezet en vergeleken waarbij de suggestie wordt gewekt dat Somatuline autosolution meer voordelen heeft dan octreotide LAR.

6.8 Op grond van de Richtlijnen onderbouwing vergelijkende claims (Uitwerking artikel 5.8 sub g Gedragscode Geneesmiddelenreclame) dient een vergelijkende claim wetenschappelijk aantoonbaar juist te zijn en de jongste stand van de wetenschap te reflecteren. Dit moet blijken uit onderbouwing door middel van één of meer wetenschappelijke studies. Een studie kan ter onderbouwing dienen van een vergelijkende claim onder andere als deze studie gepubliceerd is in een peer reviewed tijdschrift, voldoende kwaliteit en overtuigingskracht heeft.

6.9 Ipsen heeft – zo is ter zitting gebleken - erkend dat voornoemde zes studies niet wetenschappelijk zijn opgezet om te concluderen dat beide middelen op groepsniveau onderling vergelijkbaar zijn en dat het een reële optie is te switchen van de ene naar de andere SSA als de aanvankelijke therapie niet voldoet. Zonder afbreuk te doen aan de waarde van deze studies staat hiermee naar het oordeel van de Codecommissie vast dat de vergelijkende claims “*Wat voor de groep geldt, biedt geen garantie voor het individu*”, “*Waar kan switchen van octreotide LAR naar Somatuline autosolution*”



mogelijk voordelen bieden” en “De huidige somatostatine-analogen hebben hun meerwaarde bewezen bij de behandeling van acromegalie en neuro-endocrine tumoren (NET) en lijken binnen de geregistreerde indicaties op populatieniveau onderling uitwisselbaar. Maar wist u dat individuele patiënten binnen deze groepen soms wel een effectieve of verdraagzame therapie hebben met het ene somatostatine-analoog en niet met het andere? Diverse studie geven aanwijzingen dat in deze gevallen switchen voordelen kan bieden op basis van effectiviteit, bijwerkingen en/of praktische toepasbaarheid.”, een en ander nader uitgewerkt in de tabel getiteld “Waar kan switchen van octreotide LAR naar Somatuline autosolution mogelijk voordelen bieden?” met daarin de kolommen “Hoofdconclusie” en “Mogelijke switch voordelen” onvoldoende wetenschappelijk worden onderbouwd.

6.10 De stelling van Ipsen dat onderzoekers/auteurs zelf in hun publicaties uitspraken hebben gedaan over de mogelijkheid tot switchen van de ene SSA naar de andere SSA, wanneer de aanvankelijk gekozen therapie niet voldoet, doet aan dit oordeel niet af. De bevindingen van de onderzoekers/auteurs – hoe interessant ook - kunnen mogelijk redenen vormen tot nader onderzoek. Deze bevindingen kunnen in casu niet dienen als wetenschappelijke onderbouwing van vergelijkende claims in de zin van de Richtlijnen onderbouwing vergelijkende claims. De klacht op dit onderdeel is gegrond.

6.11 In de kolom “Hoofdconclusie” van de tabel “Waar kan switchen van octreotide LAR naar Somatuline autosolution mogelijk voordelen bieden?” wordt de claim “Somatuline autosolution geeft goede symptomatische controle van diarree en flushing evenals tumorstabiliteit bij de behandeling van maligne carcinoïd syndroom” vermeld op basis van de studie van Khan et al. vermeld. Naar het oordeel van de Codecommissie maakt Ipsen met deze claim in strijd met de SmPC van Somatuline autosolution off label reclame voor haar product. De klacht op dit onderdeel is gegrond.

6.12 Op grond van het bovenstaande komt de Codecommissie tot het oordeel dat de mailing in strijd is met de artikelen 5.4 en 5.8 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame.

6.13 Ten aanzien van de tabel “De voordelen van Somatuline autosolution” waarin de twee SSA’s naast elkaar worden vergeleken op bepaalde eigenschappen is de Codecommissie van oordeel dat uit de eerste drie onderdelen “receptorbindingsaffiniteit voor sst2 en sst5”, “verlaagt GH- en IGF-1-spiegel” en “in zijn algemeenheid goed verdraagbaar” bij de voorschrijver de suggestie wekken dat de werking van beide middelen gelijk is. Hiervoor ontbreekt een deugdelijke wetenschappelijke onderbouwing. Ten aanzien van de vergelijking van de overige punten in deze tabel is de Codecommissie van oordeel dat telkens de suggestie wordt gewekt dat Somatuline autosolution een voordeel biedt ten opzichte van Sandostatine LAR. Hiervoor wordt door Ipsen geen wetenschappelijke onderbouwing gegeven en bovendien is de selectie van het aantal vergeleken eigenschappen misleidend omdat een aantal aspecten door Ipsen niet wordt vermeld, zoals de indicatie van Sandostatine LAR voor tumor suppressie bij NET, de lagere taxeprijs van Sandostatine LAR. Aan dit oordeel doet niet af het feit dat Ipsen heeft erkend de onjuiste naalddiameter van Sandostatine LAR in de tabel te hebben vermeld. De mailing is in strijd met artikel 4.3 van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame. De klacht op dit onderdeel is gegrond.



6.14 Op grond van het bovenstaande moet de klacht van Novartis gegrond worden verklaard. De Codecommissie zal thans nagaan tot welke conclusies het bovenstaande moeten leiden waar het de door Novartis ingestelde vorderingen betreft. De vorderingen sub a tot en met d liggen op grond van het bovenstaande voor toewijzing gereed. Gelet op de ernst van de overtreding door Ipsen acht de Codecommissie een rectificatie noodzakelijk.

6.15 Met betrekking tot de kosten van de procedure bepaalt artikel 28 lid 1 van het Reglement dat de Codecommissie de partij, die in strijd met de Code heeft gehandeld, veroordeelt tot vergoeding van het griffiegeld als bedoeld in artikel 11 lid 1 van het Reglement en/of de procedurekosten, bestaande uit een vast bedrag ter dekking van de kosten die de Stichting CGR maakt in het kader van de klachtenprocedures. Aangezien Ipsen in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame heeft gehandeld, zal zij op grond van artikel 28 lid 1 van het Reglement worden veroordeeld tot vergoeding van het griffiegeld, zijnde 1.250 Euro en van de procedurekosten, zijnde 6.600 Euro.

7. De beslissing van de Codecommissie in kort geding:

De Codecommissie (Kamer I) in kort geding:

- verklaart de klacht van Novartis gegrond;
- beveelt Ipsen om het gebruik van de in deze klacht genoemde mailing en claims, alsmede alle hiermee overeenstemmende (vergelijkende) claims voor Somatuline autosolution (versus Sandostatine LAR) met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden;
- beveelt Ipsen om uiterlijk zeven werkdagen na datum van de uitspraak aan alle geadresseerden van de als productie 3 overgelegde mailing een op het normale briefpapier van Ipsen gestelde (zonder enige toevoeging in woord en/of beeld en/of begeleidend commentaar) brief (opgemaakt op een wijze en in een lettergrootte en –type zoals in normale correspondentie van Ipsen gebruikelijk) te sturen met uitsluitend de navolgende inhoud:

“RECTIFICATIE

Geachte heer/mevrouw,

Hierbij vragen wij uw dringende aandacht voor het volgende.

Wij hebben u onlangs een mailing toegestuurd over Somatuline autosolution.

De Codecommissie Geneesmiddelenreclame van de Stichting CGR heeft in haar beslissing van 11 februari 2014 beslist dat de mailing in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame vergelijkende en misleidende claims bevat.



Op de website van de CGR, www.cgr.nl kunt u de volledige uitspraak van de Codecommissie vinden.

Hoogachtend,

Ipsen Farmaceutica B.V.”

- veroordeelt Ipsen tot betaling van het griffiegeld, zijnde € 1.250 en van de procedurekosten als bedoeld in artikel 28 lid 1 van het Reglement, welke kosten zijn vastgesteld op een bedrag van € 6.600;
- verklaart deze beslissing uitvoerbaar bij voorraad;
- wijst af het anders of meer gevorderde.

Aldus gewezen te Gouda op 11 februari 2014 door mr. C. Wallis, voorzitter, drs. E.M. Loriaux en drs. J. van Zwieten, in aanwezigheid van mr. E.C. van Duuren, griffier en ondertekend door de voorzitter en de griffier.