



24 maart 2015

De Codecommissie (Kamer I) heeft het navolgende overwogen en beslist naar aanleiding van de klacht in kort geding (CGR nummer: K14.011) 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:

Biogen Idec International B.V.

gevestigd te Badhoevedorp,
verder te noemen: Biogen
gemachtigde: mr. E.J. Morée

tegen

Merck B.V.

gevestigd te Schiphol-Rijk,
verder te noemen: Merck
gemachtigde: mr. ir. A.E. Heezius

inzake uitingen van Merck over het geneesmiddel Rebif®.

1. Het verloop van het kort geding

1.1 De Codecommissie CGR heeft kennisgenomen van:

- het klaagschrift met bijlagen van mr. Morée, advocaat te Amsterdam, namens Biogen d.d. 11 december 2014;
- het verweerschrift met bijlagen van mr. Heezius, advocaat te Amsterdam, namens Merck d.d. 19 januari 2015;
- brief met bijlagen 11 tot en met 14 van mr. Morée namens Biogen d.d. 26 januari 2015;
- email inzake bijlage 10 van mr. Heezius namens Merck d.d. 28 januari 2015;
- email inzake bijlage 15 van mr. Morée namens Biogen d.d. 29 januari 2015;
- de pleitnota's van beide partijen;
- brief inzake toelichting n.a.v. zitting van maandag 2 februari 2015 met bijlage van mr. Heezius namens Merck d.d. 4 februari 2015;
- brief inzake reactie op schriftelijke toelichting Merck met bijlage van mr. Morée namens Biogen d.d. 9 februari 2015;
- brief met bijlage "*Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review*" (Filippini et al., *The Lancet*, Vol 361, February 15, 2003, 545-552) van mr. Morée namens Biogen d.d. 9 februari 2015;
- email van mr. Heezius namens Merck aan de Codecommissie d.d. 9 februari 2015;
- brief van mr. Heezius namens Merck aan de Codecommissie d.d. 24 februari 2015;
- email van mr. Morée namens Biogen aan de Codecommissie d.d. 5 maart 2015.

De inhoud van voornoemde stukken geldt als hier ingelast.



1.2 De Codecommissie CGR heeft de klacht in kort geding behandeld ter zitting van 2 februari 2015 te Amsterdam. Ter zitting werd Biogen vertegenwoordigd door E. Krijnen (Medical Manager), H. van Loenen (Phd, Director Medical Affairs) en M.T. Vandewiele (Director Legal), bijgestaan door mr. Morée voornoemd. Namens Merck waren aanwezig L. Ghazi-Visser (Phd, Medical Director Medical Department), A. van Maaren (Compliance Officer Benelux, Compliance and Legal) en G. de Voer (Phd., Medical Science Liaison Neurology), bijgestaan door mr. Heezius voornoemd.

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 Biogen en Merck zijn ondernemingen die zich bezig houden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen en vergunninghouders als bedoeld in de Code Geneesmiddelenreclame, hierna de Code.

2.3 Biogen brengt onder andere het UR-geneesmiddel Avonex® (werkzame stof interferon bèta-1a) op de Nederlandse markt. Avonex® is geïndiceerd voor de behandeling van:

- Patiënten waarbij de diagnose relapsing multiple sclerose (MS) is gesteld. Tijdens klinisch onderzoek werd dit gekenmerkt door twee of meer acute exacerbaties (relapses) in de voorafgaande drie jaren zonder aanwijzingen voor continue progressie tussen de exacerbaties in; Avonex vertraagt de progressie van invaliditeit en verlaagt de frequentie van exacerbaties.
- Patiënten die een enkele episode van demyelinisatie met een actief ontstekingsproces hebben doorgemaakt als deze exacerbatie ernstig genoeg is om de behandeling met intraveneuze corticosteroïden te rechtvaardigen, als alternatieve diagnoses zijn uitgesloten, en als is vastgesteld dat deze patiënten een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van klinisch definitieve MS (...).

Avonex dient éénmaal per week via een injectie in de spier aan de patiënt (intramusculair) te worden toegediend.

2.4 Merck brengt onder andere het UR-geneesmiddel Rebif® op de Nederlandse markt. Rebif® (werkzame stof interferon bèta-1a) is geïndiceerd bij Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS). Rebif® dient drie maal per week te worden toegediend via een injectie onder de huid (subcutaan).

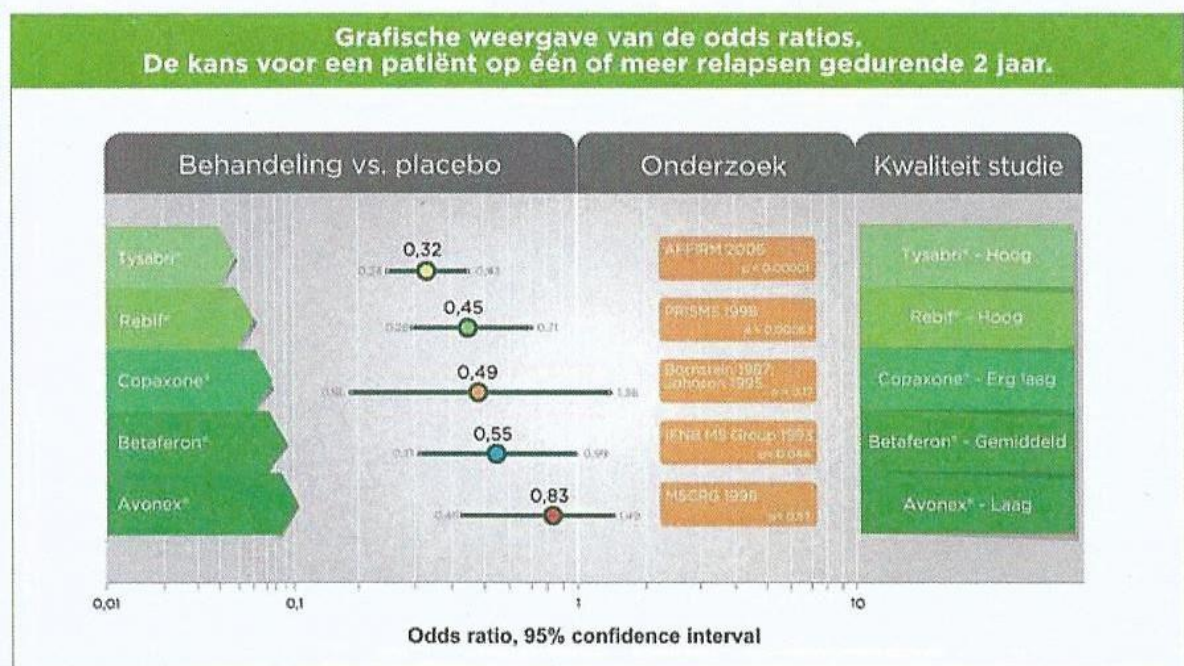
2.5 Avonex® en Rebif® zijn gebaseerd op dezelfde werkzame stof interferon bèta-1a en zijn geïndiceerd bij Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS). Avonex® en Rebif® zijn rechtstreeks concurrerende UR-geneesmiddelen.

2.6 Merck heeft in de mailing “*Effectiviteit is de basis van elke behandeling*” (overgelegd als bijlage 2 door Biogen) de volgende claims gebruikt:

- “*there is high quality evidence that both natalizumab and IFNβ-1a (Rebif®) (...) are also more effective than IFNβ-1a (Avonex®) in people with RRMS*”;

- “*IFNβ-1a (Avonex®), intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide and long-term corticosteroids have an unfavourable risk-benefit balance for people with RRMS*”;
- “*Op basis van hoogkwalitatief bewijs, zijn natalizumab en IFNβ-1a (Rebif®) superieur ten opzichte van alle andere behandelingen bij het voorkomen van klinische relapsen in RRMS op de korte termijn (24 maanden) vergeleken met placebo*”.

In deze mailing heeft Merck voorts onderstaande grafische weergave opgenomen van de odds ratios van de verschillende geneesmiddelen met de tekst “*De kans voor een patiënt op één of meer relapsen gedurende 2 jaar*”.



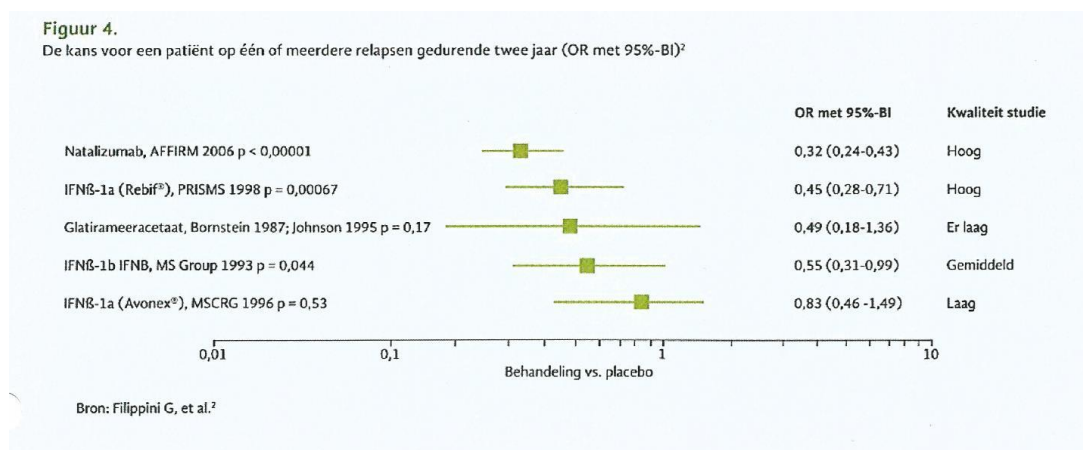
2.7 In de Update Neurologie “*Multiple sclerose-behandeling scherper in kaart gebracht*” van november 2014 (overgelegd als bijlage 3 door Biogen) worden de navolgende claims gebezigd:

- “*In de paarsgewijze meta-analyse kwam naar voren dat er bewijs van hoge kwaliteit was dat natalizumab en subcutaan IFNβ-1a (44 p.g) in vergelijking met placebo effectief zijn in het voorkomen van nieuwe relapsen gedurende de eerste 24 maanden van de behandeling bij RRMS, (respectievelijk odds ratio (OR) 0,32; 95%-BI 0,24-0,43; OR 0,45, 95%-BI 0,28-0,71)*”;
- “*Deze middelen waren effectiever dan intramusculair toegediende IFNβ-1a (respectievelijk OR 0,28; 95%-BI 0,22-0,36; OR 0,19; 95%-BI 0,06-0,60)*”;
- “*Uit een literatuuronderzoek, waarin onder andere de NNT waarden van verschillende MS-middelen onderling zijn vergeleken, kwam naar voren dat subcutaan toegediende IFNβ-1a, gegeven in een hoge dosering en frequentie, een effectieve optie vormt bij de behandeling van patiënten met relapsing MS. Deze therapie blijkt, volgens prof. dr. H.P. Hartung, op de lange termijn goed*”.



verdragen te worden en een gunstig baten-risicoprofiel te hebben in vergelijking met andere vormen van IFN β ”.

Figuur 4 in de Update Neurologie van november 2014 is een schematische weergave met de tekst “De kans voor een patiënt op een of meer relapsen gedurende twee jaar (OR met 95%-BI)”.



3. De klacht van Biogen

3.1 De klacht van Biogen is gericht tegen uitingen van Merck voor haar geneesmiddel Rebif®, zoals hiervoor in de punten 2.6 en 2.7 omschreven. Biogen stelt zich op het standpunt dat deze uitingen in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame (“Gedragscode”), in het bijzonder de artikelen 5.2.2.8 sub b en 5.2.2.9.

3.2 Kort weergegeven stelt Biogen dat de uitingen van Merck ontoelaatbare superioriteitsclaims bevatten, dat Merck in haar uitingen onnodig afbreuk doet aan de waarde van een concurrerend geneesmiddel, zoals Rebif® van Biogen, en dat in de uitingen sprake is van ontoelaatbare indirecte vergelijking. Biogen voert daartoe het volgende aan.

3.3 Biogen stelt dat in de uitingen van Merck een vergelijking wordt gemaakt ten opzichte van andere MS medicatie waaronder Avonex® (interferon bèta-1a IM) en Tysabri® (natalizumab). Deze claims worden door Merck gebaseerd op een meta-analyse die is uitgevoerd door The Cochrane Collaboration (hierna “Cochrane”). Eind 2013/begin 2014 is tussen partijen gecorrespondeerd over het promotionele gebruik van een meta-analyse, de Cochrane review van Filippini uit 2013, in een medische informatiebrief van Merck. Biogen is ervan uitgegaan dat het een eenmalige brief zou zijn. Recentelijk heeft Biogen geconcludeerd dat Merck op grotere schaal promotioneel gebruik maakt van de meta-analyse uitgevoerd door Cochrane. Het betreft de uitingen van Merck zoals in de punten 2.6 en 2.7 omschreven. Biogen stelt dat zij op geen enkel moment uitdrukkelijk afstand heeft gedaan van haar bezwaren.

3.4 In de mailing “Effectiviteit is de basis van elke behandeling” wordt volgens Biogen een aantal rechtstreeks vergelijkende c.q. superioriteitsclaims gemaakt omtrent de effectiviteit van Rebif® ten opzichte van de andere beschikbare MS geneesmiddelen, waaronder Avonex®. Het gaat om de in punt 2.6 omschreven conclusies uit de meta-



analyse en grafische weergave van de odds ratios van de verschillende geneesmiddelen. Volgens de schematische weergave zou Avonex® slechts een reductie van de kans op relapsen (“ARR”) van 17% geven (Intent-to-Treat population). Biogen meent dat dit een onderschatting van de effectiviteit van Avonex® is. Latere studies en de SmPC van Avonex® laten een reductie in ARR van -30% (1/3) zien voor Avonex®.

3.5 De Update Neurologie van november 2014, overgelegd als bijlage 3, wordt uitgegeven door Van Zuiden Communications BV, maar is financieel mogelijk gemaakt door Merck. Biogen meent dat hierdoor Merck verantwoordelijk kan worden gehouden voor de inhoud van de Update Neurologie. In deze update wordt de meta-analyse van Cochrane uitgebreid besproken en worden volgens Biogen vergelijkende claims gemaakt, waarin het geneesmiddel Rebif® wordt afgezet tegen het geneesmiddel Avonex. Het gaat daarbij om de in punt 2.7 genoemde claims en vermelde figuur 4. Biogen stelt bovendien dat de claims in de Update Neurologie door een beroepsbeoefenaar minder snel als “promotioneel” zullen worden opgevat, omdat deze in een ogenschijnlijk onafhankelijke publicatie staan.

Ontoelaatbare superioriteitsclaims

3.6 Biogen stelt dat Merck zich in voornoemde uitingen schuldig maakt aan niet verantwoorde vergelijkende en superioriteitsclaims. De meta-analyse van Cochrane is volgens Biogen geen “studie” in de zin van artikel 5.2.2.9 van de Gedragscode en niet geschikt om promotionele en vergelijkende claims op te baseren.

3.7 Biogen meent dat er in de meta-analyse van Cochrane een belangrijke methodologische fout zit, die met name de resultaten van Avonex® ongunstig beïnvloedt. In de meta-analyse is geen rekening gehouden met verschillen in definities van uitkomstmaten en verschillen in primaire eindpunten. Bovendien hebben de onderzoekers in hun modellen aangenomen dat alle studiedeelnemers die voortijdig stopten met de studie relapses hadden en toename van invaliditeitsprogressie. Hierdoor kan volgens Biogen onmogelijk een betrouwbare vergelijking worden gemaakt. Voor Avonex® is direct bewijs uit de fase 3 registratiestudie (Jacobs et al., *Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis, The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG), Annals of Neurology, 1996; 39:285-294*) dat Avonex® versus placebo significante en klinische relevante effecten heeft op zowel de invaliditeitsprogressie als het aantal relapses. De meta-analyse van Cochrane biedt volgens Biogen onvoldoende onderbouwing voor superioriteitsclaims, als de onderliggende studies dat als zodanig niet aantonen.

Tot slot stelt Biogen dat er geen head-to-head studies zijn die aantonen dat Rebif® superieur c.q. effectiever is ten opzichte van Avonex®. Biogen verwijst ter onderbouwing van haar standpunt naar verschillende MS richtlijnen, waaronder de CBO-Richtlijn, en de Cochrane Review van La Mantia et al. (*Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis, 26 juli 2014 DOI: 10.1002/14651858.CD009333.pub2*) uit 2014, waaruit blijkt dat de groep van interferon- β vergelijkbaar is, zodat de claim dat Rebif® superieur is aan Avonex volgens Biogen tevens misleidend is.



Onnodig afbreuk

3.8 Biogen stelt dat Merck in strijd handelt met artikel 5.2.2.8 sub b van de Gedragscode door te vermelden dat Avonex een “*unfavourable risk-benefit balance*” zou hebben voor patiënten met RRMS. Het overnemen van deze conclusie in een reclame-uiting doet onnodig afbreuk aan de waarde van een concurrerend geneesmiddel.

Indirecte vergelijking

3.9 Uit de grafische weergave van de odds ratios van verschillende placebo-gecontroleerde studies volgt volgens Biogen dat Avonex® de meeste kans geeft op een relapse gedurende twee jaar. Biogen meent dat in deze grafiek resultaten uit niet-rechtstreeks vergelijkende studies worden gecombineerd en op basis daarvan suggesties gedaan omtrent effectiviteit. Door een fout in de methodiek van Cochrane geeft deze grafiek niet de juiste cijfers voor Avonex® weer. Biogen wijst erop dat deze cijfers ook niet in lijn zijn met de SmPC van Avonex®.

4. Het verzoek van Biogen

4.1 Op grond van het bovenstaande concludeert Biogen dat de hiervoor genoemde reclame-uitingen voor Rebif® onjuist en misleidend zijn, en daarmee in strijd zijn met de Gedragscode. Biogen verzoekt de Codecommissie aan Merck de navolgende maatregelen op te leggen:

- i. de verplichting met onmiddellijke ingang het bezigen van vergelijkende claims omtrent de effectiviteit van Rebif® ten opzichte van Avonex op basis van de meta-analyse van Cochrane 2013, daaronder begrepen maar niet beperkt tot de hierboven genoemde uitspraken, te staken en gestaakt te houden;
- ii. Merck te gebieden binnen twee weken na datum van de uitspraak een rectificatie te sturen aan alle beroepsbeoefenaren waarvan zij weet of redelijkerwijs kan vermoeden dat deze met reclame-uitingen zoals in deze klacht bedoeld zijn geconfronteerd, op het gewone briefpapier van Merck, met de door Biogen voorgestelde tekst, zonder enige toevoeging in woord of beeld, althans een tekst als door de Codecommissie vast te stellen;
- iii. Merck te veroordelen tot betaling van de volledige kosten van de procedure, waaronder begrepen het griffiegeld en de kosten van de procedure uit hoofde van artikel 28 Reglement.

5. Het verweer van Merck

Rechtsverwerking en ontbreken spoedeisend belang

5.1 Merck stelt dat Biogen vanaf het begin op de hoogte was dat Merck in verschillende uitingen naar de Cochrane Review van Filippini et al. verwees en dat ook na februari 2014 zou blijven doen. Bovendien heeft Biogen schriftelijk erkend dat een meta-analyse



als basis kan dienen voor vergelijkende claims. Merck is van mening dat sprake is van rechtsverwerking aan de zijde van Biogen en dat Biogen niet ontvankelijk dient te worden verklaard.

5.2 Merck stelt voorts dat het vereiste spoedeisend belang bij een beoordeling van de klacht ontbreekt, omdat Biogen op de hoogte was van het feit dat Merck zich het recht had voorbehouden om de Cochrane Review van Filippini et al. van 2013 als basis voor vergelijkende claims te blijven gebruiken.

Cochrane Review van Filippini et al. (2013)

5.3 Merck stelt zich op het standpunt dat de studie van Filippini et al. geschikt is om als basis te dienen voor vergelijkende claims, ondanks het feit dat het een meta-analyse betreft. De studie heeft volgens Merck voldoende kwaliteit en overtuigingskracht in de zin van de Gedragscode. De onderhavige studie is in een peer reviewed tijdschrift gepubliceerd en wordt als gezaghebbend aanvaard.

5.4 De bezwaren van Biogen tegen het gebruik van de studie van Filippini et al. zijn volgens Merck ongegrond. De claims in de mailing en in de door Merck gesponsorde Update Neurologie zijn letterlijke citaten uit voornoemde studie. Het bezwaar van Biogen dat Filippini et al. principieel geen deugdelijke basis zou kunnen vormen voor vergelijkende claims is volgens Merck onjuist.

5.5 Merck betwist dat een meta-analyse in zijn algemeenheid altijd onvoldoende basis zou vormen voor het maken van vergelijkende superioriteitsclaims. Merck verwijst naar de eerdere erkenning van Biogen dat een meta-analyse wel gebruikt kan worden als basis voor vergelijkende claims. Het enkele feit dat Filippini et al. een meta-analyse is, maakt volgens Merck niet dat sprake is van strijd met artikel 5.2.2.9 van de Gedragscode. Biogen heeft niet gesteld dat er bijzondere eisen zouden zijn van de CGR waaraan de onderhavige meta-analyse niet zou voldoen om als basis voor een vergelijkende claim te kunnen dienen.

5.6 De stelling van Biogen dat er geen head-to-head studies zouden zijn die de middelen onderling vergelijken is volgens Merck niet relevant omdat head-to-head studies geen absoluut vereiste volgens de Gedragscode zijn. Bovendien is volgens Merck de meta-analyse wel gebaseerd op head-to-head klinische studies waarin Rebif® direct met Avonex® is vergeleken, zoals de Etemadifar studie van 2006 en de EVIDENCE studie van 2007.

5.7 De stelling van Biogen dat in de analyse van Filippini et al. een methodologische fout zou zitten wordt door Merck betwist. De stelling wordt volgens Merck door Biogen niet onderbouwd. Merck wijst erop dat de gebruikte methodologie bij uitstek de expertise van de Cochrane Collaboration is. De aannames van de onderzoekers zijn onderbouwd en van kritiek op de methodologie is volgens Merck niet gebleken. De verwijzing van Biogen naar de studie van Jacobs et al. kan volgens Merck niet aan de latere studie worden tegengeworpen. Hetzelfde standpunt neemt Merck in ten aanzien van de CBO-Richtlijn.



5.8 Merck betwist dat de claims op grond van de latere Cochrane Review van La Mantia et al. van 2014 niet toelaatbaar zijn. De studie van La Mantia et al. is volgens Merck niet gericht op het maken van een onderscheid tussen verschillende interferonen onderling wat betreft hun werkzaamheid en risk/benefit. De Cochrane Review van 2013 is daartoe wel opgezet. De claims zijn volgens Merck juist en onderbouwd en niet misleidend.

Geen onnodige afbreuk

5.9 De claim dat Avonex® een unfavourable risk/benefit balance heeft voor mensen met RRMS is volgens Merck een wetenschappelijke conclusie. Merck stelt dat in de mailing alle conclusies van de Cochrane Review van Filippini et al. zijn opgenomen. Het feit dat een conclusie mogelijk niet gunstig is voor Biogen's geneesmiddel, is volgens Merck geen reden om wetenschappelijke conclusies niet te mogen communiceren. Voor zover er in de mailing afbreuk wordt gedaan aan het geneesmiddel van Biogen, dan is dat niet onnodig. Het artikel draagt volgens Merck bij aan het rationele voorschrijfgedrag.

Geen indirecte vergelijking

5.10 Merck stelt zich op het standpunt dat de schematische weergave in de mailing een letterlijke weergave vormt van de resultaten die in Filippini et al. worden genoemd. Een dergelijke grafische weergave wordt door de Cochrane Review onderbouwd en is volgens Merck dus toelaatbaar.

5.11 Merck betwist de stelling dat sprake zou zijn van een methodologische fout waardoor de Cochrane Review de juiste getallen niet zou vermelden. Het gaat om een letterlijke weergave met bijbehorend letterlijk citaat uit de Cochrane Review, zodat het voor de beroepsbeoefenaren duidelijk zal zijn dat de figuur een grafische weergave van de resultaten uit de Cochrane Review gaat. Uit de figuur zal volgens Merck niet geconcludeerd worden dat de ARR van Avonex® 17% zou zijn en de figuur is niet in strijd met de SmPC van Avonex®.

Conclusie

5.12 Op grond van het bovenstaande verzoekt Merck de Codecommissie om, een en ander zoveel mogelijk uitvoerbaar bij voorraad:

- Biogen niet ontvankelijk te verklaren in haar klacht, vanwege rechtsverwerking;
- Subsidiair, de vorderingen af te wijzen vanwege het ontbreken van spoedeisend belang;
- Meer subsidiair, de klacht ongegrond te verklaren en de vorderingen af te wijzen;
- Biogen te veroordelen in de kosten van deze procedure.



6. De overwegingen van de Codecommissie CGR in kort geding

Rechtsverwerking

6.1 Merck heeft de Codecommissie verzocht om Biogen niet ontvankelijk te verklaren wegens rechtsverwerking. Biogen heeft dit standpunt betwist en daartegen gemotiveerd verweer gevoerd. De Codecommissie is van oordeel dat het betoog van Merck geen doel treft en niet tot niet-ontvankelijkheid van Biogen kan leiden. Er is geen sprake van rechtsverwerking aan de zijde van Biogen. Uit de stukken en hetgeen ter zitting aan de orde is gekomen, is niet gebleken dat tussen partijen in concrete zin afspraken zijn gemaakt ten aanzien van het gebruik van de meta-analyse van Filippini et al. 2013 in promotionele uitingen van Merck in het algemeen dan wel ten aanzien van de uitingen van Merck over haar geneesmiddel Rebif®, welke uitingen als bijlagen 2 en 3 bij het klaagschrift zijn overgelegd. Nu niet door Merck is aangetoond dat Biogen haar toestemming heeft gegeven tot gebruik van de gewraakte uitingen van Merck voor het geneesmiddel Rebif® en Biogen blijkens haar brieven van 3 en 19 februari 2014 al haar rechten, ook om het oordeel van deze commissie te vragen, heeft voorbehouden, kan Merck er in redelijkheid niet op hebben vertrouwd dat Biogen zich had neergelegd bij het thans aan de commissie voorgelegd gebruik van de Cochrane Review 2013 van Filippini et al.

Spoedeisend belang

6.2 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 Biogen gestelde schending van de Gedragscode Geneesmiddelenreclame ligt, een voldoende spoedeisend belang om behandeling van het verzoek tot het treffen van onmiddellijke voorzieningen in kort geding te rechtvaardigen, nu Merck niet heeft afgezien van verder gebruik van de door Biogen aan de kaak gestelde uitingen, zodat er rekening moet worden gehouden met voortgezet gebruik daarvan. Indien komt vast te staan dat die uitingen in strijd zijn met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame heeft Biogen er belang bij dat het gebruik daarvan op zo kort mogelijke termijn wordt gestaakt. Aangezien in dat geval verder gebruik van die uitingen ook kan leiden tot niet rationeel voorschrijfgedrag is het ook in het belang van beroepsbeoefenaren en patiënten dat het gebruik van die uitingen zo spoedig mogelijk eindigt. 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.

Bezwaar van Merck tegen additionele stukken van Biogen

6.3 Ter zitting heeft Merck bezwaar aangetekend tegen de door Biogen overgelegde additionele stukken, te weten de bijlagen 11 tot en met 14. Ten aanzien van bijlage 14, inhoudende een verklaring van professor Maria Pia Sormani van 26 januari 2014 heeft Merck de Codecommissie verzocht deze verklaring wegens strijd met de goede procesorde buiten beschouwing te laten. Het bezwaar van Merck tegen de door Biogen overgelegde additionele stukken wordt afgewezen. De door Biogen in het geding gebrachte additionele stukken zijn binnen de daarvoor geldende termijn ingediend, zodat Merck geacht mag worden zich daarop te hebben kunnen voorbereiden. Ten aanzien van de verklaring van professor Sormani is de Codecommissie van oordeel dat



het op de weg van Merck had gelegen om zo nodig aanhouding te vragen voor het overleggen van een tegenverklaring. Nu hiervan geen sprake is, wijst de Codecommissie het bezwaar van Merck af.

6.4 In haar email van 9 februari 2015 heeft Merck bezwaar gemaakt tegen volgens haar nieuwe stellingen in de brief van Biogen van 9 februari 2015 inhoudende reactie op schriftelijke toelichting van Merck alsmede tegen de bijgevoegde bijlage. Merck stelt zich op het standpunt dat Biogen in haar reactie van 9 februari 2015 had moeten volstaan met een bevestiging of ontkenning dat wat Merck in haar brief had opgenomen een al dan niet juiste weergave vormde van hetgeen op de zitting naar voren is gebracht. De brief van Biogen van 9 februari 2015 heeft volgens Merck de vorm van een nieuw processtuk met nieuwe argumenten en bewijs. Merck verzoekt de Codecommissie de onderhavige brief en bijbehorende bijlage in zoverre buiten beschouwing te laten. De Codecommissie volgt Merck daarin niet. De reactie van Biogen is gelet op de inhoud van het op verzoek van de Codecommissie eerst na de zitting op papier gezette deel van het betoog van Merck passend. Het bezwaar van Merck tegen de brief van Biogen van 9 februari 2015 met bijbehorende bijlage wordt afgewezen.

Inhoudelijke beoordeling klacht

6.5 De klacht van Biogen heeft betrekking op de in de punten 2.6 en 2.7 omschreven uitingen van Merck voor haar geneesmiddel Rebif®, te weten de mailing “*Effectiviteit is de basis van elke behandeling*” (overgelegd als bijlage 2 door Biogen) en de Update Neurologie “*Multiple sclerose-behandeling scherper in kaart gebracht*” van november 2014, (overgelegd als bijlage 3 door Biogen). Met Biogen is de Codecommissie van oordeel dat de uitingen als reclame moeten worden beschouwd en als zodanig dienen te voldoen aan het bepaalde in de Gedragscode. Merck heeft dit ook niet weersproken.

6.6 Met Biogen is de Codecommissie van oordeel dat de claims “*there is high quality evidence that both natalizumab and IFNβ-1a (Rebif®) (...) are also more effective than IFNβ-1a (Avonex®) in people with RRMS*”, “*IFNβ-1a (Avonex®), intravenous immunoglobulins, cyclophosphamide and long-term corticosteroids have an unfavourable risk-benefit balance for people with RRMS*” en “*Op basis van hoogkwalitatief bewijs, zijn natalizumab en IFNβ-1a (Rebif®) superieur ten opzichte van alle andere behandelingen bij het voorkomen van klinische relapsen in RRMS op de korte termijn (24 maanden) vergeleken met placebo*” alsmede de grafische weergave van de odds ratios in de mailing “*Effectiviteit is de basis van elke behandeling*” (overgelegd als bijlage 2 door Biogen) zijn aan te merken als vergelijkende reclame.

Ook de claims “*In de paarsgewijze meta-analyse kwam naar voren dat er bewijs van hoge kwaliteit was dat natalizumab en subcutaan IFNβ-1a (44 p.g) in vergelijking met placebo effectief zijn in het voorkomen van nieuwe relapsen gedurende de eerste 24 maanden van de behandeling bij RRMS, (respectievelijk odds ratio (OR) 0,32; 95%-BI 0,24-0,43; OR 0,45, 95%-BI 0,28-0,71)*”, “*Deze middelen waren effectiever dan intramusculair toegediende IFNβ-1a (respectievelijk OR 0,28; 95%-BI 0,22-0,36; OR 0,19; 95%-BI 0,06-0,60)*” en “*Uit een literatuuronderzoek, waarin onder andere de NNT waarden van verschillende MS-middelen onderling zijn vergeleken, kwam naar voren dat subcutaan toegediende IFNβ-1a, gegeven in een hoge dosering en frequentie, een effectieve optie vormt bij de behandeling van patiënten met relapsing MS. Deze*



therapie blijkt, volgens prof. dr. H.P. Hartung, op de lange termijn goed verdragen te worden en een gunstig baten-risicoprofiel te hebben in vergelijking met andere vormen van IFN β ” alsmede de schematische weergave “Figuur 4. De kans voor een patiënt op één of meerdere relapsen gedurende twee jaar (OR met 95%-BI)” in de Update Neurologie van november 2014 (overgelegd als bijlage 3 door Biogen) zijn naar het oordeel van de Codecommissie aan te merken als vergelijkende claims.

6.7 Centraal in de klacht van Biogen staat de vraag of de Cochrane Review van Filippini et al. van 2013 (*Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis (Review), 2013, The Cochrane Collaboration, Published* en overgelegd als bijlage 1 door Biogen) kan worden gebruikt als wetenschappelijke onderbouwing voor vergelijkende claims voor Rebif® in de zin van de Gedragscode. Biogen stelt zich op het standpunt dat de onderhavige meta-analyse van Filippini et al. van 2013 hiervoor niet geschikt is. Biogen voert daartoe kort weergegeven aan dat voornoemde meta-analyse geen studie is in de zin van artikel 5.2.2.9 van de Gedragscode en dat de onderhavige meta-analyse uit 2013 een methodologische fout bezit die de resultaten van Avonex® ongunstig beïnvloedt. In de meta-analyse is geen rekening gehouden met verschillen in definities van uitkomstmaten en verschillen in primaire eindpunten. Bovendien is aangenomen dat alle studiedeelnemers die voortijdig stopten met de studie relapses hadden en toename van invaliditeitsprogressie. Ter ondersteuning van haar stelling verwijst Biogen naar de kritieken van D. Paty, D. Goodin, R.A. Rudick en L. Kappos in *The Lancet, Vol 361, May 24, 2003, 1821-1825* op de opzet en de uitkomsten van de meta-analyse van Filippini van 2003, overgelegd als bijlage 12. Biogen stelt dat deze kritieken ook gelden voor de meta-analyse van Filippini van 2013, omdat de meta-analyse van 2003 over dezelfde studies voor interferon gaat als die in de meta-analyse van 2013. Tot slot stelt Biogen dat de uitkomsten van de Cochrane Review van Filippini 2013 worden weersproken door andere resultaten, zoals de resultaten van de Etemadifar studie uit 2006 en die van de Evidence studie uit 2007.

6.8 Merck voert gemotiveerd verweer en stelt dat de Cochrane Review van Filippini et al. van 2013 aan de vereisten van de Gedragscode voldoet om als basis voor een vergelijkende claim te kunnen dienen. De omvang van de meta-analyse (data van 44 studies) en het totaal aantal onderzochte patiënten (17401) zijn voldoende. De studie is gepubliceerd en peer-reviewed. Merck betwist dat in de analyse van Filippini et al. een methodologische fout zou zitten. Van kritiek op de methodologie van de studie van Filippini et al. 2013 is in de wetenschappelijke literatuur niet gebleken. De Cochrane Review van La Mantia van 2014 doet volgens Merck niet af aan de waarde van de Cochrane Review van 2013 van Filippini et al.

De Codecommissie oordeelt als volgt.

6.9 Zoals Merck terecht heeft aangevoerd is het niet aan de Codecommissie om een zelfstandig oordeel uit te spreken over de wetenschappelijke juistheid en kwaliteit van de in dit geding ter ondersteuning van een vergelijkende claim overgelegde studie en de kritische kanttekeningen daarbij. De Codecommissie beoordeelt dan ook slechts of een reclame voor een geneesmiddel in overeenstemming is met de eisen die daaraan in de Gedragscode Geneesmiddelenreclame worden gesteld.



Ingevolge artikel 5.2.2 dient bij de beoordeling van de vraag of een reclame-uiting in overeenstemming is met de gedragsregels te worden nagegaan of indien een vergelijking met een andere stof of met een ander geneesmiddel is gemaakt in de zin van artikel 5.2.2.8, waarbij een concurrent dan wel een door een concurrent aangeboden geneesmiddel uitdrukkelijk of impliciet wordt genoemd, er conform artikel 5.2.2.8. onder g op is gelet dat de vergelijking wetenschappelijk aantoonbaar juist is en overeenkomstig de jongste stand van de wetenschap en conform artikel 5.2.2.8 onder h de vergelijking volledig is ten aanzien van de werking, bijwerkingen, indicaties, contra-indicaties en andere relevante gegevens van de te vergelijkend stoffen, en – in het algemeen de omzichtigheid is betracht die zowel ten opzichte van branchegenoten als ten opzichte van degene tot wie de reclame zich richt, is geboden.

Artikel 5.2.2.9 bepaalt dat de in artikel 5.2.2.8 onder g genoemde voorwaarde moet blijken uit onderbouwing door middel van één of meer wetenschappelijke studies. Een studie kan dienen ter onderbouwing van een vergelijkende claim als deze studie gepubliceerd is in een peer-reviewed tijdschrift, en voldoende kwaliteit en overtuigingskracht heeft. Of een studie voldoende kwaliteit en overtuigingskracht heeft beoordeelt de Codecommissie niet door zelfstandig wetenschappelijk verantwoord onderzoek naar de juistheid van de bevindingen van die studie te doen, maar beoordeelt de Codecommissie onder meer aan de hand van commentaren die van wetenschappelijke zijde op de betreffende studie in de loop van de tijd zijn gegeven. Bij de beoordeling van de wetenschappelijke kwaliteit van de studie(s) kan blijkens artikel 5.2.2.9 rekening worden gehouden met een aantal, niet limitatieve factoren, waaronder (e) goede methodologische onderbouwing. Bij de beoordeling van de overtuigingskracht van de studie(s) kan blijkens voornoemd artikel rekening worden gehouden met onder meer de navolgende niet limitatieve factoren: (...) (e) het belang dat aantoonbaar door de relevante medische beroepsgroep aan de studie(s) wordt gehecht, blijkend uit bijvoorbeeld behandelrichtlijnen, protocollen en standaarden, (f) onafhankelijke ondersteuning van de uitkomsten van de studie(s) in andere publicatie(s) en/of studie(s), (g) ontbreken van relevante kritische kanttekeningen bij de uitkomsten van de studie(s) en (h) internationale acceptatie van de onderbouwing van dezelfde claim door dezelfde studie(s) en (i) de uitkomsten van de studie(s) mogen niet in relevante mate door de uitkomsten van andere studies worden weersproken.

6.10 De vraag is dus of de onderscheiden hiervoor genoemde vergelijkende superioriteitsclaims van Merck voor haar geneesmiddel Rebif® voldoen aan de in de Gedragscode gestelde eisen. De vergelijkende reclame wordt door Merck onderbouwd met een verwijzing naar de studie van Filippini et al. uit 2013. Deze studie is een meta-analyse van 44 studies met in totaal 17.401 patiënten. Anders dan Biogen betoogt, kan naar het oordeel van de Codecommissie een meta-analyse in beginsel als wetenschappelijke onderbouwing van een vergelijkende claim dienen in de zin van de Gedragscode mits wordt voldaan aan de daarvoor in de Gedragscode gestelde eisen. Dat is naar het oordeel van de Codecommissie om de hierna volgende redenen in casu niet het geval. Het valt de Codecommissie allereerst op dat de studie van Filippini et al. uit 2003 is gepubliceerd in *The Lancet*, naar algemeen bekend één van de toonaangevende medisch wetenschappelijke tijdschriften, dat in de medische wereld als gezaghebbend wordt beschouwd, en dat de studie waarop Merck zich ter ondersteuning van haar vergelijkende reclame op beroept slechts is gepubliceerd op de eigen website van Cochrane Review. Waarom niet opnieuw is gekozen voor publicatie in *The Lancet* is



niet duidelijk en roept in het licht van de kritische kanttekeningen die na verschijning van het artikel in 2003 in *The Lancet* bij de studie van Filippini zijn gemaakt vragen op. Hoewel Merck in navolging van Cochrane stelt dat door haar gepubliceerde onderzoeken peer reviewed zijn blijkt niet, althans niet overtuigend, dat degenen die voorafgaand aan publicatie een onderzoek als dat van Filippini et al. als gepubliceerd in 2013 beoordelen op geschiktheid voor publicatie onafhankelijk zijn en voldoende wetenschappelijke kennis en ervaring hebben om een dergelijke beoordeling te doen. Die beoordeling vindt immers blijkens de website van de Cochrane Library sedert september 2013 plaats door een “team of editors based at the Cochrane Editorial Unit”, dus in zeer beperkte eigen kring, wat afbreuk doet aan het vertrouwen in voldoende tegenspraak. Of deze editors zich kunnen meten met de op hun eigen terrein gespecialiseerde peers die voor een gerenommeerd tijdschrift zoals de *Lancet* en vergelijkbare, vaak gespecialiseerde tijdschriften een studie voorafgaand aan publicatie beoordelen, valt niet na te gaan. Doordat publicatie is beperkt tot de eigen website van Cochrane Review wordt deze meta-analyse ook minder nadrukkelijk dan in het geval van gespecialiseerde tijdschriften onder de aandacht gebracht van degenen die beroepshalve wetenschappelijke belangstelling hebben voor dergelijke onderzoeken. Daardoor is het minder vanzelfsprekend dat de studie onderwerp wordt van kritische beschouwingen. Naar het oordeel van de Codecommissie voldoet de studie van Filippini van 2013 voor gebruik in een vergelijkende reclame daarom niet aan de eis dat een dergelijk artikel peer reviewed moet zijn.

Bij de studie van Filippini et al. uit 2003 zijn na verschijning door meerdere wetenschappers ernstige bedenkingen geuit over de uitgangspunten en de gevolgde methodologie. Dit betekent dat ten aanzien van kwaliteit en overtuigingskracht niet kan worden gezegd dat die 2003 studie zou voldoen aan de thans in de Gedragscode gestelde eisen om er een vergelijkende superioriteitsclaim op te kunnen baseren. In de 2013 studie zijn veranderingen in de methodologie aangebracht, maar de kritiek uit 2003 dat in de studie een tweejaarsanalyse is gedaan terwijl de belangrijkste studie voor Avonex® na één jaar stopte is daarmee niet weggenomen. Om die reden mist ook de 2013 studie van Filippini de kwaliteit en overtuigingskracht die noodzakelijk is om met in achtneming van de eisen van de Gedragscode vergelijkende reclame voor een geneesmiddel te maken. In dit verband kan er niet aan worden voorbijgegaan dat het Geneesmiddelenbulletin de beide door Merck vergeleken geneesmiddelen vooralsnog gelijkwaardig acht en dat ook overigens buiten Merck en Filippini weinig, zo niet geen, steun wordt gevonden voor het beroep van Merck op deze studie.

6.11 Indien verder alleen naar de vergelijking op zichzelf wordt gekeken blijkt dat deze niet volledig is, omdat daarin niets wordt gezegd over de veiligheid, de toediening en de bijwerkingen en daarin niet de omzichtigheid is betracht die zowel tegenover branchegeenoot/concurrent Biogen als tegenover beroepsbeoefenaren geboden is.

6.12 Ten aanzien van de schematische weergave in de mailing en de schematische weergave figuur 4 in de Update Neurologie, zoals weergegeven in de punten 2.6 en 2.7, heeft Merck gesteld dat deze letterlijke weergaven zijn van de resultaten van de studie van Filippini et al uit 2013. Naar het oordeel van de Codecommissie zijn de schematische weergaven geen letterlijke weergaven. De schematische weergaven zijn een bewerking van een bestaand overzicht van resultaten van de studie van Filippini et al. uit 2013, die zijn weergegeven in de “*Analysis 2.2 Comparison 2 Comparisons for*



relapse over 24 months, Outcome 2 Relapse over 24 months In relapsing-remitting MS” op pagina 104 tot en met 106 van voornoemde studie. Een deel van de resultaten uit het oorspronkelijke overzicht wordt in het bewerkte overzicht extreem uitvergroot waardoor de reële verhoudingen worden vertekend. De schematische weergaven zijn aldus onvolledig in de zin van artikel 5.2.2.8 onder h alsmede in strijd met artikel 5.2.2.8 onder g juncto artikel 5.2.2.9 gelet op hetgeen hiervoor is overwogen ten aanzien van de studie van Filippini et al. uit 2013, welke studie ter onderbouwing dient van de schematische weergaven.

6.13 Dit alles overziende komt de Codecommissie tot het eindoordeel dat de onderzochte uitingen van Merck voor haar geneesmiddel Rebif® niet voldoen aan de daaraan volgens de Gedragscode te stellen eisen. Bij dit oordeel kan de klacht van Biogen dat de uiting van Merck waarin wordt vermeld dat Avonex® een “unfavourable risk-benefit balance” zou hebben voor patiënten met RRMS, onnodig afbreuk doet aan de waarde van haar geneesmiddel onbesproken blijven.

6.14 De klacht van Biogen wordt op grond van het bovenstaande derhalve gegrond verklaard. De vorderingen van Biogen liggen voor toewijzing gereed. De Codecommissie acht de overtreding van Merck, de belangen van beroepsbeoefenaren en patiënten bij rationeel voorschrijfgedrag in aanmerking nemend dermate ernstig dat zij een rectificatie als onder de beslissing hierna verwoord noodzakelijk acht. De Codecommissie acht het voldoende dat Merck de rectificatie zendt aan al diegenen aan wie zij de hiervoor bedoelde mailing heeft gezonden. De Codecommissie acht het niet noodzakelijk dat de rectificatie ook (nog eens) wordt gezonden aan al degenen die (mogelijk) kennis hebben genomen van de hiervoor ook genoemde Update Neurologie. Wel zal de Codecommissie Merck opdragen aan haar en aan Biogen te berichten aan hoeveel personen en/of instellingen zij de rectificatie binnen de gestelde termijn heeft gestuurd.

6.15 Artikel 28 lid 1 van het Reglement bepaalt dat de Codecommissie de partij, die in strijd 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 Merck 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 1.250,00 Euro en van de procedurekosten, zijnde 6.600,00 Euro.

7. De beslissing van de Codecommissie:

De Codecommissie (Kamer I):

- verklaart de klacht van Biogen gegrond, in zoverre zulks hierboven is overwogen en beslist;
- beveelt Merck om het gebruik van de in deze klacht genoemde en in strijd met de Gedragscode Geneesmiddelenreclame geoordeelde claims en uitingen met onmiddellijke ingang te (doen) staken en gestaakt te (doen)



- houden en beveelt deze claim en claims met gelijke strekking in de toekomst niet meer te gebruiken;
- beveelt Merck om uiterlijk vier weken na datum van de uitspraak aan alle beroepsbeoefenaren aan wie zij de mailing, die Biogen als productie 2 bij haar klacht heeft overgelegd, heeft gezonden een op het normale briefpapier van Merck gestelde (zonder enige toevoeging in woord en/of beeld en/of begeleidend commentaar) brief te sturen met uitsluitend de navolgende inhoud:

“RECTIFICATIE

Geachte heer/mevrouw,

De afgelopen periode hebben wij in ons reclamemateriaal claims gevoerd dat ons geneesmiddel IFN β -1a (Rebif®) effectiever is in het voorkomen van relapsen in RRMS op de korte termijn dan andere beschikbare interferon-beta.

In haar beslissing van 24 maart 2015 (K.14.011) heeft de Codecommissie van de Stichting Geneesmiddelenreclame geoordeeld dat wij deze claims niet voldoende hebben aangetoond, omdat de meta-analyse van Filippini et al. (Cochrane 2013) door de aard van dat onderzoek daartoe onvoldoende bewijskracht heeft. Voornoemde Codecommissie heeft ons verplicht u daarvan mededeling te doen.

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

Hoogachtend

Merck B.V.”

- draagt Merck op uiterlijk zes weken na datum van deze uitspraak aan de Codecommissie en aan Biogen te berichten hoeveel personen en/of instellingen zij de brief met rectificatie heeft gezonden;
- veroordeelt Merck 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 Amsterdam op 24 maart 2015 door mr. J.A.J. Peeters, voorzitter, dr. ing. C.J. Ruissen en drs. E.M. Loriaux, leden, in aanwezigheid van mr. E.C. van Duuren, griffier en ondertekend door de voorzitter en de griffier.