



---

Klachtennummer:	B16.003/B16.02
Datum uitspraak:	16 december 2016
Datum publicatie:	12 januari 2017
Instantie:	Commissie van Beroep
Onderwerp:	Wetenschappelijke onderbouwing claim, strijd met SPC
Oordeel:	Beslissing Codecommissie bekrachtigd
Relevante artikelen:	5.2.1.2, 5.2.1.3 en 5.2.2.3 Gedragscode

---

## Samenvatting

Santen brengt in Nederland het uitsluitend op recept verkrijgbare geneesmiddel Taptiqom op de markt, een combinatiepreparaat van tafluprost en timolol. Het wordt gebruikt om de druk in het oog (IOD=intra-oculaire druk) te verlagen.

In reclame-uitingen voor Taptiqom maakt Santen gebruik van de volgende claims:

- “• *Krachtige IOD-verlagende effectiviteit tot -40%<sup>1\*</sup>*”;
- “• *\* in een subgroep patiënten met een baseline IOP  $\geq$  31mmHg*”;
- “• *Laag percentage hyperemie<sup>2</sup>*”.

De voetnoot 1 verwijst naar een reviewartikel van Holló et al.

De voetnoot 2 verwijst naar de SPC van Taptiqom.

In eerste aanleg heeft de Codecommissie de klacht van Alcon, dat de claims onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn en dat de claim “*Laag percentage hyperemie*” in strijd is met de SPC, gegrond verklaard.

Santen komt met drie grieven tegen dat oordeel in beroep.

De grieven I en II betreffen beide het oordeel van de Codecommissie dat de claim “• *Krachtige IOD-verlagende effectiviteit tot -40%<sup>1\*</sup>*” onvoldoende wetenschappelijk is onderbouwd.

In het reviewartikel zijn data van de klinische studies met betrekking tot Taptiqom samengevoegd en de resultaten van de responders ingedeeld op basis van individuele baseline IOD-waarde om te laten zien dat er een verband is tussen de baseline IOD en het behandelresultaat, de IOD-verlaging en wel zodanig dat de IOD-verlaging groter is, naarmate de baseline IOD hoger is. In de opzet van de beide klinische studies is de baseline IOD gebruikt als covariaat in het model ANCOVA. Daarmee is volgens Santen in die studies reeds de methode verwerkt om een verband te leggen tussen baseline IOD en IOD-verlaging.

ANCOVA is een bekend correctiemodel in de statistiek om variabelen – ook wel covariaat genoemd – uit de analyse te filteren die effecten op het behandelresultaat kunnen hebben, terwijl in de betreffende studie in onderzoek van die effecten geen



belang wordt gesteld. In de klinische studies met Taptiqom is de base-line IOD van geïncludeerde patiënten een dergelijke variabele. In de klinische studies is ANCOVA gebruikt om een eventueel effect van verschillen in baseline IOD tussen de behandelgroepen op de uitkomst te corrigeren.

De Commissie van Beroep volgt Alcon in haar conclusie dat ANCOVA dus niet bedoeld is om aan te tonen welk effect de covariaat, in dit geval de baseline IOD, heeft op het behandelresultaat. De grief van Santen dat de Codecommissie de betekenis van ANCOVA in dit verband heeft miskend, treft dan ook geen doel.

Alcon betoogt dat het reviewartikel niet kan leiden tot wetenschappelijk verantwoorde conclusies die de claim van Santen onderbouwen, gezien de wijze waarop ruwe data uit de beide klinische studies van Taptiqom zijn samengevoegd en gerubriceerd op basis van individuele baseline waarde. Uit het reviewartikel blijkt volgens Alcon namelijk niet dat alle voor een meta-analyse in acht te nemen waarborgen zijn gerespecteerd en dat een statistische toets is uitgevoerd op de gecombineerde gegevens. Zo blijkt bijvoorbeeld niet dat de patiëntenpopulaties voldoende homogeen waren om te kunnen worden samengevoegd. Verder worden in het reviewartikel geen betrouwbaarheidsintervallen gegeven en zijn deze op basis van de informatie in het artikel ook niet te berekenen en dus niet controleerbaar, aldus Alcon.

De Commissie van Beroep is van oordeel dat Santen de door Alcon aangevoerde bezwaren tegen het reviewartikel als wetenschappelijke onderbouwing van de -40% claim onvoldoende heeft weerlegd. Santen heeft derhalve niet overtuigend aangetoond dat met voldoende mate van wetenschappelijke zekerheid vaststaat dat met het inzetten van Taptiqom in de klinische praktijk een IOD-verlagend effect tot -40% wordt bereikt. De tegen dat oordeel van de Codecommissie gerichte grief wordt verworpen.

Met grief 3 komt Santen op tegen het oordeel van de Codecommissie dat de claim “*Laag percentage hyperemie*” in strijd is met de SPC en daarmee met artikel 5.2.1.2 van de Gedragscode.

In de SPC van Taptiqom is vermeld dat conjunctivale/oculaire hyperemie de meest frequent gerapporteerde aan de behandeling gerelateerde bijwerking was en bij ongeveer 7% van de patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken in Europa voorkwam. De frequentie van conjunctivale/oculaire hyperemie staat in de tabel in de SPC vermeld als “*vaak*”, wat staat voor  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ .

Santen licht toe dat zij het woord “*laag*” heeft gebruikt om duidelijk te maken dat de frequentie van hyperemie bij het gebruik van Taptiqom het laagst is, althans lager is dan bij concurrerende geneesmiddelen.

De SPC bevat echter geen informatie waaruit de conclusie kan worden getrokken dat het percentage van 7 laag is in vergelijking met concurrerende middelen. De Commissie van Beroep acht voorts niet waarschijnlijk dat de beroepsbeoefenaar tot wie de claim zich richt, deze zal lezen zoals deze volgens Santen bedoeld is. Eerder wekt de claim bij de beroepsbeoefenaar de suggestie dat hyperemie niet vaak voorkomt. Dat is een suggestie die in strijd is met de SPC. Ook de derde grief van Santen wordt derhalve verworpen.



16 december 2016

## BESLISSING VAN DE COMMISSIE VAN BEROEP VAN DE STICHTING CODE GENEESMIDDELENRECLAME

In de zaak van

### **SANTEN OY,**

gevestigd te Helsinki, Finland,

verzoekster in beroep,

hierna te noemen: Santen,

gemachtigden: mr. S.M.M. van der Meulen en mr. E.R. Vollebregt,

tegen

### **ALCON NEDERLAND B.V.**

gevestigd te Arnhem,

verweerster in beroep,

hierna te noemen: Alcon,

gemachtigde: mr. A.W.G. Artz,

en

### **ALCON LABORATORIES (UK) LTD.**

met betrekking tot een klacht inzake een uiting van Santen over het geneesmiddel Taptiqom® (werkzame stof: tafluprost/timolol).

## **1. HET GEDING IN BEROEP**

1.1 Bij beroepschrift van 26 juli 2016 is Santen bij de Commissie van Beroep van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame (verder te noemen: de Commissie van Beroep) in beroep gekomen van de in kort geding gegeven beslissing van de Codecommissie van de Stichting Code Geneesmiddelenreclame (verder te noemen: de Codecommissie) van 12 juli 2016, gegeven onder nummer K16.003 tussen Alcon als verzoekster enerzijds en Santen en Ashfield N.V. (Ashfield Commercial & Medical Services) gevestigd te Brussel, België, als verweersters anderzijds. Santen heeft in het beroepschrift drie grieven opgeworpen tegen de beslissing van de Codecommissie.

Santen heeft de Commissie van Beroep verzocht de bestreden beslissing van de Codecommissie te vernietigen voor zover de grieven van het beroep daartoe strekken en Alcon te veroordelen in de kosten van de procedure.

1.2 Bij verweerschrift van 1 september 2016 heeft Alcon geconcludeerd tot verwerping van het beroep en bekrachtiging van de beslissing van de Codecommissie, voor zover deze aan het oordeel van de Commissie van Beroep is onderworpen, met veroordeling van Santen in de kosten van het beroep.



1.3 De Commissie van Beroep heeft verder kennis genomen van de door beide partijen in hoger beroep ingebrachte processtukken die zij in eerste aanleg hebben ingediend en van de door Santen op 7 november 2016 nagezonden Expert statement van professor J.E. Tuominen, met zijn CV (producties 12 en 13).

1.4 Alcon heeft, in reactie op bovengenoemde door Santen nagezonden stukken, op 9 november 2016 een verklaring toegezonden van dr. P.C. Koopmans, alsmede haar CV (productie 9). In een e-mail van 11 november 2016 heeft de gemachtigde van Santen daartegen bezwaar gemaakt, waarbij hij zich heeft beroepen op artikel 18 van het Reglement Codecommissie en Commissie van Beroep van de Stichting CGR (het Reglement). De gemachtigde van Alcon heeft bij e-mail van 14 november 2016 op dit bezwaar gereageerd.

1.5 Op 15 november 2016 te Den Haag heeft de mondelinge behandeling van het beroep plaatsgevonden.

Ter zitting werd Santen vertegenwoordigd door P. Lheureux (Marketing Manager BeNeLux) en A. Ropo (Director Clinical Research & Medical Affairs), bijgestaan door mr. Van der Meulen en mr. Vollebregt voornoemd. Verder was aan de zijde van Santen aanwezig professor Tuominen, voornoemd.

Namens Alcon waren aanwezig B. Maaswinkel (Business Franchise Head), R. Mentens (Senior Medical Advisor) en P. Pernot (Head Medical and Regulatory Affairs Benelux), bijgestaan door mr. Artz voornoemd. Daarnaast was dr. Koopmans voornoemd aanwezig.

1.6 De gemachtigden hebben ter zitting de standpunten van partijen mondeling toegelicht aan de hand van de overgelegde pleitaantekeningen.

1.7 Ter zitting heeft de Commissie van Beroep, gehoord partijen, besloten de door Alcon als productie 9 overgelegde verklaring van Koopmans toe te laten. Daartoe heeft de Commissie van Beroep overwogen als volgt. Artikel 18 van het Reglement, dat ingevolge artikel 50.1 van het Reglement ook van toepassing is op de behandeling in beroep, bepaalt dat partijen ervoor zorg moeten dragen dat stukken uiterlijk vier werkdagen voor de mondelinge behandeling zijn aangeleverd. Het artikel biedt de Commissie van Beroep de ruimte om te beslissen om stukken die op een later tijdstip worden aangeleverd al dan niet toe te laten. Bij afweging van de belangen van partijen heeft de Commissie van Beroep in aanmerking genomen dat Santen pas ruim twee maanden na indiening van het verweerschrift van Alcon de verklaring van Tuominen heeft ingebracht, op een zo laat moment dat het redelijkerwijs niet meer mogelijk was daarop binnen voormelde termijn schriftelijk te reageren, terwijl de verklaring, gelet op haar (technische) inhoud, daar wel om vroeg. Alcon heeft haar reactie zo snel als mogelijk ingediend. Alcon had op de door Santen ingebrachte verklaring ook ter zitting kunnen reageren door Koopmans haar verklaring te laten voordragen. De Commissie van Beroep is van oordeel dat Santen door de indiening op 9 november 2016 van de verklaring van Koopmans niet, althans niet onredelijk in haar verdediging is geschaad.



1.8 Alvorens het beroep inhoudelijk te beoordelen, oordeelt de Commissie van Beroep dat Santen niet ontvankelijk dient te worden verklaard, voor zover zij het beroep mede heeft ingesteld tegen Alcon Laboratories (UK) Ltd., aangezien deze laatste in eerste aanleg geen partij was.

## 2. DE FEITEN

2.1 Partijen zijn niet opgekomen tegen de feiten die de Codecommissie als vaststaand heeft aangemerkt, zodat ook de Commissie van Beroep van die feiten zal uitgaan. Het gaat in deze procedure, voor zover nog relevant in beroep, om het volgende.

2.2 Alcon en Santen zijn ondernemingen die zich bezig houden met de productie, verhandeling en distributie van geneesmiddelen en vergunninghouders als bedoeld in de Gedragscode Geneesmiddelenreclame, hierna de Gedragscode. Ashfield N.V. , waartegen de klacht in eerste aanleg mede was gericht, is de vertegenwoordiger van Santen in de Benelux als bedoeld in de Gedragscode.

2.3 Santen brengt het uitsluitend op recept verkrijgbare geneesmiddel Taptiqom® (tafluprost/timolol) op de Nederlandse markt. Taptiqom is geïndiceerd voor de vermindering van de intra-oculaire druk (IOD) bij volwassen patiënten met openhoekkamerglaucoom of oculaire hypertensie, die onvoldoende reageren op een topische monotherapie met bètablokkers of prostaglandineanalogen, en die een combinatietherapie nodig hebben, en die voordeel zouden hebben van oogdruppels zonder conserveringsmiddel.

2.4 In het tijdschrift *Kompakt Oogheelkunde* (uitgave 1/2016) heeft Santen een advertentie voor het geneesmiddel Taptiqom (overgelegd door Alcon in eerste aanleg als bijlage 2) geplaatst. In deze advertentie maakt Santen gebruik van de volgende claims:

- “• *Krachtige IOD-verlagende effectiviteit tot -40%<sup>1\*</sup>*”;
- “• *\* in een subgroep patiënten met een baseline IOP  $\geq$  31mmHg*”;
- “• *Laag percentage hyperemie<sup>2</sup>*”.

2.5 Santen maakt gebruik van een Engelstalige detail aid (overgelegd door Alcon in eerste aanleg als bijlage 3) en roll-up banner (waarvan een foto is overgelegd door Alcon in eerste aanleg als bijlage 4) voor het geneesmiddel Taptiqom, waarin de volgende claims zijn opgenomen:

- “• *Powerful IOP lowering efficacy of up to -40%<sup>1\*</sup>*”;
- “• *\* In a subgroup of patients with baseline IOP  $\geq$  31 mmHg*”;
- “• *Low hyperaemia rate<sup>2</sup>*”.

## 3. HET VERZOEK

3.1 In eerste aanleg heeft Alcon de Codecommissie verzocht om aan Santen de volgende maatregelen op te leggen:



- a) het bevel het gebruik van de claims  
“• *Krachtige IOD-verlagende effectiviteit tot -40%<sup>1\*</sup>*” en  
“• *Laag percentage hyperemie<sup>2</sup>*”  
en alle hiermee overeenstemmende claims, in woord en/of beeld, met onmiddellijke  
ingang te staken en gestaakt te houden;
- b) het bevel aan al degenen die bekend zijn gemaakt met de claims binnen twee  
werkdagen na datum van de uitspraak een brief te zenden met gelijktijdig afschrift  
aan de raadsman van Alcon, op het normale briefpapier van Santen (A-4 formaat) in  
normale opmaak/lettergrootte en zonder toevoeging in woord of beeld of enigerlei  
begeleidend commentaar, met de door Alcon voorgestelde tekst (inclusief het  
overnemen van de schuin- en/of vetgedrukte passages) althans een door de  
Codecommissie vastgestelde tekst;
- c) veroordeling van Santen tot vergoeding van de griffiekosten en de procedurekosten  
en
- d) de uitspraak volledig uitvoerbaar bij voorraad te verklaren.

3.2 Alcon heeft in eerste aanleg aan haar verzoek ten grondslag gelegd dat de uitingen  
in strijd zijn met de Gedragscode, meer in het bijzonder met de artikelen 5.2.1.2,  
5.2.1.3, 5.2.2.2 en 5.2.2.3. Volgens Alcon zijn de claims onjuist, niet wetenschappelijk  
onderbouwd en misleidend, hetgeen het rationeel voorschrijfgedrag van  
beroepsbeoefenaren niet bevordert.

3.3 Santen heeft daartegen gemotiveerd verweer gevoerd. Ter onderbouwing van de  
claim “• *Krachtige IOD-verlagende effectiviteit tot -40%<sup>1\*</sup>*” verwijst Santen door  
middel van voetnoot 1 naar het reviewartikel van Holló et al. (*Fixed-Dose Combination  
of Tafluprost and Timolol in the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular  
Hypertension: Comparison with other Fixed-Combination Products, adv. Ther (2014)  
31:932-944 DOI 10.1007/s12325-014-0151-7*). Ter onderbouwing van de claim “•  
Laag percentage hyperemie<sup>2</sup>” verwijst Santen met voetnoot 2 naar de SPC van  
Taptiqom.

3.4 Bij de bestreden uitspraak heeft de Codecommissie, voor zover in dit hoger beroep  
relevant, de klacht van Alcon over de uitingen gegrond verklaard en Santen bevolen het  
gebruik van de claims met onmiddellijke ingang te staken en gestaakt te houden en om  
claims met gelijke strekking in de toekomst niet meer te gebruiken. De Codecommissie  
heeft Santen bevolen om binnen 7 dagen na de dag van de uitspraak een rectificatie te  
doen uitgaan aan alle beroepsbeoefenaren die bekend zijn gemaakt met de claims.

#### **4. DE BEHANDELING VAN DE GRIEVEN**

4.1 Santen heeft drie grieven opgeworpen, die zij kort aanduidt als volgt:

- Grief I: Miskenning ANCOVA en secondary publication volgens GPP3
- Grief II: Wetenschappelijk gehalte reviewartikel Holló
- Grief III: Geen verplichting tot overname notatieconventie SPC.



## Grievens 1 en 2

4.2 De grieven 1 en 2 betreffen beide het oordeel van de Codecommissie dat de claim “• *Krachtige IOD-verlagende effectiviteit tot -40%<sup>1\*</sup>*” onvoldoende wetenschappelijk is onderbouwd. Deze grieven zullen daarom gezamenlijk worden behandeld.

4.3 Artikel 5.2.2.3 van de Gedragscode bepaalt dat een reclame-uiting voor een geneesmiddel accuraat, actueel, waarheidsgetrouw en in zijn onderdelen juist en controleerbaar moet zijn. Volgens artikel 5.2.1.3. dient de reclame op een zodanige wijze te geschieden dat het rationele gebruik van de betrokken geneesmiddelen in farmacotherapeutisch opzicht wordt bevorderd en dat degenen tot wie de aanprijzing is gericht op generlei wijze wordt misleid. Volgens vaste jurisprudentie moet de juistheid van een in het kader van geneesmiddelenreclame gebezigde claim met betrekking tot de werking van het desbetreffende geneesmiddel overtuigend kunnen worden aangetoond aan de hand van concreet (empirisch) wetenschappelijk onderzoek dat met betrekking tot het geneesmiddel waarvoor de reclame wordt gemaakt is uitgevoerd.

4.4 Het is aan Santen, als gebruiker van de claim, om voldoende overtuigend aan te tonen dat aan dat vereiste is voldaan.

4.5 Santen stelt zich op het standpunt dat de claim is gebaseerd op expliciet en aantoonbaar daarop gericht onderzoek, omdat het doel van het in het reviewartikel beschreven onderzoek was het aantonen van een verband tussen de gemiddelde verlaging van de IOD en de uitgangswaarde (baseline) van IOD. Verder stelt Santen dat de claim door het reviewartikel op wetenschappelijk verantwoorde wijze is onderbouwd. Alcon betwist dat.

4.6 Met betrekking tot het reviewartikel staat het volgende vast. In het artikel worden de resultaten uit klinische studies met betrekking tot vier vaste combinatiepreparaten Xalacom®, DuoTrav®, Ganfort® en TAF/TIM (Taptiqom®) besproken en geanalyseerd. Met betrekking tot Taptiqom gaat het om de resultaten die afkomstig zijn uit twee prospectief, dubbelblind gerandomiseerde klinische studies, te weten de studie van Holló et al. (*Efficacy, Safety, and Tolerability of Preservative-Free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015%/Timolol 0.5% Versus Concomitant Use of the Ingredients, Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics, Volume 30, Number 6, 2014, 468-475*, overgelegd als bijlage 7 door Alcon in eerste aanleg) en de studie van Pfeiffer et al. (*A 6-Month study Comparing Efficacy, Safety, and Tolerability of the Preservative-free Fixed Combination of Tafluprost 0.0015% and Timolol 0.5% versus Each of Its Individual Preservative-Free Components, Adv. Ther (2014) 31: 1228-1246*, overgelegd als bijlage 8 door Alcon in eerste aanleg). In deze twee klinische studies is de effectiviteit van Taptiqom onderzocht. In het reviewartikel zijn data van de klinische studies met betrekking tot Taptiqom samengevoegd en de resultaten van de responders ingedeeld op basis van individuele baseline IOD-waarde om te laten zien dat er een verband is tussen de baseline IOD en het behandelresultaat, de IOD-verlaging. De conclusie is dat met Taptiqom “*IOP reductions of up to 40% and beyond could be achieved for untreated baseline pressures of 31 mmHg or higher*” (review artikel Holló et al, Adv. Ther (2014) 31:932-944, pagina 941).



4.7 Tussen partijen staat vast dat de onderzoeksvraag in de klinische studies, – het aantonen van non-inferioriteit respectievelijk superioriteit van het vaste combinatiepreparaat Taptiqom ten opzichte van een gecombineerd respectievelijk mono-gebruik van de componenten tafluprost en timolol – een andere was, dan de onderzoeksvraag in het reviewartikel, te weten het aantonen van het verband tussen baseline IOD en de mate van IOD-daling als gevolg van de behandeling met Taptiqom.

4.8 Volgens Santen kunnen de data die tijdens de klinische studies zijn verkregen, worden gebruikt om door middel van een wetenschappelijk valide regressieanalyse van de gecombineerde data het verband aan te tonen tussen baseline IOD en IOD-daling als gevolg van behandeling met Taptiqom. Dat is in het reviewartikel gebeurd. Aan de data als zodanig is niets veranderd, benadrukt Santen. Santen wijst erop dat in de beide klinische studies de baseline IOD is gebruikt als covariaat in het model ANCOVA. Daarmee is volgens Santen binnen de opzet van de klinische studies reeds de methode verwerkt om een verband te leggen tussen baseline IOD en IOD-verlaging.

4.9 Alcon betwist de juistheid van die redenering en stelt dat ANCOVA een bekend correctiemodel is in de statistiek om variabelen – ook wel covariaat genoemd – uit de analyse te filteren die effecten op het behandelresultaat kunnen hebben, terwijl in de betreffende studie in onderzoek van die effecten geen belang wordt gesteld. Een ongelijke verdeling van covariaat in de behandelgroepen, verstoort een zuivere vergelijking van hetgeen beoogd wordt te onderzoeken in de studie. In de klinische studies met Taptiqom is de base-line IOD van geïncludeerde patiënten een dergelijke variabele. In de klinische studies is ANCOVA gebruikt om een eventueel effect van verschillen in baseline IOD tussen de behandelgroepen op de uitkomst te corrigeren. Santen weerspreekt dit niet en de Commissie van Beroep gaat hiervan uit.

4.10 De Commissie van Beroep volgt Alcon in haar conclusie dat ANCOVA dus niet bedoeld is om aan te tonen welk effect de covariaat, in dit geval de baseline IOD, heeft op het behandelresultaat. Uit het feit dat in de twee klinische studies ANCOVA is toegepast voor baseline IOD, kan dan ook naar het oordeel van de Commissie van Beroep niet worden geconcludeerd dat de onderzoeksvraag in het reviewartikel – het aantonen van het verband tussen baseline IOD en IOD verlaging – onderdeel uitmaakte van de onderzoeksvraag in de twee studies, zoals Santen stelt. De grief van Santen dat de Codecommissie de betekenis van ANCOVA in dit verband heeft miskend, treft dan ook geen doel.

4.11 Santen stelt verder dat het reviewartikel een secondary publication is als bedoeld in de “*Good Publication Practice for Communicating Company-Sponsored Medical Research*” (GPP3) en als zodanig voldoet aan alle in daarin gestelde eisen. Dat is door Alcon op zichzelf niet weersproken, zodat daarvan kan worden uitgegaan. De GPP3 bevat echter uitsluitend richtlijnen voor de wijze van publiceren van dergelijk onderzoek. Dat aan die richtlijnen is voldaan zegt op zichzelf niets over de wetenschappelijke kwaliteit van het aldus gepubliceerde onderzoek.

4.12 In haar beroepschrift stelt Santen ter onderbouwing van haar eerste grief voorts dat de in het reviewartikel toegepaste meta-analyse volledig in lijn is met de door het





European Medicines Agency (EMA) aanbevolen methode, beschreven in “*Guideline on adjustment for baseline covariates in clinical trials*” EMA/CHMP/295050/2013.

Echter, zoals Alcon terecht opmerkt, ziet het EMA richtsnoer op het gebruik van een baseline covariaat in de opzet, statistische analyse of rapportage van een klinisch onderzoek. Dat de klinische studies waarop het reviewartikel is gebaseerd volgens dat richtsnoer zijn opgezet en uitgevoerd, zegt niets over de deugdelijkheid van de wijze waarop in het reviewartikel de data uit die studies zijn geanalyseerd.

4.13 Santen stelt zich op het standpunt dat de regressieanalyse die in het reviewartikel is beschreven, een wetenschappelijk solide methode is om tot de conclusies zoals vermeld in dat artikel te komen. Ter onderbouwing van dat standpunt heeft zij een expert statement overgelegd van professor Juhani E. Tuominen, een van de onderzoekers en mede-auteur van het reviewartikel. In zijn statement, nader toegelicht ter zitting, verklaart hij dat het doel van het in het reviewartikel beschreven onderzoek was om het verband te bepalen tussen baseline IOD en daling van IOD als gevolg van behandeling. Aanleiding tot dat onderzoek was, dat de resultaten van eerdere klinische studies erop leken te wijzen dat de daling van IOD als gevolg van behandeling groter was, naarmate de baseline IOD hoger was. Tuominen beschrijft hoe de regressieanalyse is toegepast en stelt dat dit op statistisch correcte wijze is gebeurd. Hij concludeert dat aldus inderdaad is aangetoond dat er een lineair verband is tussen baseline IOD en daling als gevolg van behandeling in de zin dat de IOD als gevolg van behandeling meer daalt naarmate de baseline IOD hoger was.

4.14 Alcon betoogt dat de wijze waarop in het reviewartikel ruwe data uit de beide klinische studies van Taptiqom zijn samengevoegd en gerubriceerd op basis van individuele baseline waarde, niet kan leiden tot wetenschappelijk verantwoorde conclusies die de claim van Santen onderbouwen.

In reactie op de door Santen ingebrachte verklaring van Tuominen heeft Alcon een verklaring overgelegd van Koopmans, welke ter zitting nader door haar is toegelicht. Koopmans stelt voorop dat Tuominen in zijn statement niet ingaat op de vraag of het reviewartikel voldoende wetenschappelijke onderbouwing biedt voor de -40% claim. Hij concludeert enkel dat er een lineair verband bestaat tussen baseline IOD en IOD verlaging, namelijk hoe hoger de baseline IOD, hoe hoger de IOD-verlaging.

4.15 Koopmans verklaart dat de vraag die onderwerp is van onderzoek in het reviewartikel, te weten wat het verband is tussen baseline IOD en IOD-verlaging als gevolg van behandeling, niet op wetenschappelijk verantwoorde wijze kan worden beantwoord door de resultaten van de oorspronkelijke klinische studies samen te voegen op de wijze als in het reviewartikel is gebeurd. Om wetenschappelijk verantwoorde conclusies te trekken zouden alle voor een meta-analyse in acht te nemen waarborgen moeten worden gerespecteerd en een statistische toets moeten worden uitgevoerd op de gecombineerde gegevens. Dat is in het reviewartikel niet gebeurd, althans dat blijkt niet, stelt Koopmans.

4.16 Ter toelichting op haar stelling dat in het reviewartikel de vereiste waarborgen niet acht zijn genomen, verklaart zij dat de data uit de twee klinische studies niet zomaar hadden mogen worden samengevoegd. Zij citeert Tuominen, die in alinea 5.4 van zijn statement daarover stelt: “*In the review article, the presentation of IOP changes by baseline IOP was done from data combined over the two pivotal Taptiqom studies. This*



*combining of data was statistically valid as the association was consistent across the studies.”*

Dat de associatie tussen variabelen vergelijkbaar bleek te zijn in de beide studies, is volgens Koopmans echter geen criterium voor het op verantwoorde wijze kunnen combineren van die studies in een meta-analyse. Zij wijst erop dat niet is gebleken dat de patiëntenpopulaties voldoende homogeen waren om te kunnen worden samengevoegd, terwijl homogeniteit van patiëntenpopulaties van groot belang is om onzuiverheden van de resultaten te voorkomen. Zij noemt als voorbeeld dat in het reviewartikel niets is terug te lezen over het belangrijke consequente onderscheid dat in de studie van Pfeiffer et al. werd gemaakt tussen de groep patiënten die eerder werd behandeld met timolol en de groep die eerder werd behandeld met een prostaglandine-analoog.

4.17 Van de zijde van Santen is de verklaring van Koopmans op dit punt niet, althans niet voldoende gemotiveerd, weerlegd.

4.18 Met betrekking tot het ontbreken van een statistische toets heeft Koopmans toegelicht dat in het reviewartikel geen betrouwbaarheidsintervallen worden gegeven voor de geschatte IOD-reductie per subgroep van patiënten met een bepaalde baseline IOD. Dat klemt temeer omdat de groep waarop de – 40% claim wordt gebaseerd blijkt te bestaan uit 26 patiënten. Dat is minder dan 6% van de patiënten waarvan data zijn samengevoegd en gebruikt in het reviewartikel. Bij een dergelijke kleine groep is de kans groot dat er bij herhaling een ander percentage uit zal rollen. Vanwege het ontbreken van betrouwbaarheidsintervallen is niet te zeggen hoe groot die kans is, aldus Koopmans.

4.19 In reactie daarop heeft Tuominen ter zitting verklaard dat de betrouwbaarheidsintervallen gemakkelijk te berekenen zijn en dat dit ook is gebeurd. Dat leverde een betrouwbaarheid op van 95% dat de gemiddelde IOD verlaging voor de groep patiënten met een baseline IOD  $\geq 31$  mmHg tussen 33% en 44% is indien het onderzoek herhaald zou worden. Van de zijde van Santen wordt voorts gesteld dat het niet de algemene praktijk is om voor grafieken als het staafdiagram in het reviewartikel betrouwbaarheidsintervallen te publiceren, omdat het niet relevant is voor de beoogde doelgroep van beroepsbeoefenaren.

4.20 Koopmans heeft daarop geantwoord dat de betrouwbaarheidsintervallen niet te berekenen zijn op basis van de informatie die te vinden is in het reviewartikel, zodat dat voor de lezer van het artikel niet controleerbaar is. Dat heeft Santen op zichzelf niet weersproken.

4.21 Ter onderbouwing van de door haar gestelde wetenschappelijke kwaliteit van het reviewartikel wijst Santen er ten slotte op dat het artikel is gepubliceerd in een gerenommeerd peer-reviewed tijdschrift. Dat argument snijdt in dit verband naar het oordeel van de Commissie van Beroep echter geen hout. Het artikel kan voldoende wetenschappelijke kwaliteit hebben om interessant te zijn voor publicatie in een dergelijk tijdschrift, maar daarmee is niet gezegd dat het de vereiste wetenschappelijk basis verschaft voor een verstrekkende claim als de -40% claim.



4.22 De Commissie van Beroep is van oordeel dat Santen de door Alcon aangevoerde bezwaren tegen het reviewartikel als wetenschappelijke onderbouwing van de -40% claim onvoldoende heeft weerlegd.

Op grond van vorenstaande overwegingen komt de Commissie van Beroep tot het oordeel dat Santen niet overtuigend heeft aangetoond dat met voldoende mate van wetenschappelijke zekerheid vaststaat dat met het inzetten van Taptiqom in de klinische praktijk een IOD-verlagend effect tot -40% wordt bereikt. De tegen dat oordeel van de Codecommissie gerichte grief wordt verworpen.

### Grief 3

4.23 Met grief 3 komt Santen op tegen het oordeel van de Codecommissie dat de claim “Laag percentage hyperemie” in strijd is met de SPC en daarmee met artikel 5.2.1.2 van de Gedragscode.

4.24 Santen stelt dat de Codecommissie de jurisprudentie over de verhouding tussen reclame-uitingen en de SPC verkeerd heeft uitgelegd en dat de Codecommissie de claim ten onrechte in strijd met de Gedragscode heeft geacht om reden dat het in de claim gebruikte woord “Laag” niet letterlijk in de SPC staat.

4.25 In zoverre mist de grief echter feitelijke grondslag, want dat is niet wat de Codecommissie heeft geoordeeld. Het oordeel van de Codecommissie is dat “Uit de SPC van Taptiqom® (...) niet de conclusie (kan) worden getrokken dat bij Taptiqom® het percentage hyperemie laag is, omdat de SPC daarover niets “vermeld” (vermeldt, CvB). De SPC vermeldt uitsluitend dat deze bijwerking bij Taptiqom® “vaak” is gemeld.” De Codecommissie acht daarom de claim “Laag percentage hyperemie” in strijd met de SPC.

4.26 Voor het oordeel over deze claim is het arrest van het Hof van Justitie van 5 mei 2011 (C-249/09 Novo Nordisk/Ravimiamet) van belang, naar welk arrest Santen terecht verwijst. Met name de volgende rechtsoverwegingen zijn voor de onderhavige zaak relevant.

*“42 De aspecten van reclame voor een geneesmiddel mogen met name nooit therapeutische indicaties, farmacologische eigenschappen of andere kenmerken suggereren die in tegenspraak zouden zijn met de samenvatting van de kenmerken van het geneesmiddel dat door de bevoegde autoriteit werd goedgekeurd bij de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen van dit geneesmiddel.*

*43 Opgemerkt dient echter te worden dat de wetgever van de Unie in artikel 87, lid 2, van richtlijn 2001/83 niet heeft bepaald dat alle aspecten van reclame voor een geneesmiddel identiek moeten zijn aan die welke voorkomen in de samenvatting van de kenmerken van dit geneesmiddel. Deze bepaling vereist slechts dat de betrokken aspecten in overeenstemming zijn met deze samenvatting.”*

4.27 In paragraaf 4.8 van de SPC van Taptiqom staat over de incidentie van hyperemie het volgende: “De meest frequent gerapporteerde aan de behandeling gerelateerde bijwerking was conjunctivale/oculaire hyperemie. Het kwam voor bij ongeveer 7% van de patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken in Europa, was in de meeste



*gevallen mild en ging bij 1,2% van de patiënten gepaard met stopzetting van de behandeling.”*

In de tabel op pagina 6 van de SPC staat de frequentie van conjunctivale/oculaire hyperemie vermeld als “*vaak*”, wat volgens de notatieconventie, vermeld op pagina 5, staat voor  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ .

4.28 Niet ter discussie staat dat uit het hiervoor aangehaalde arrest Novo Nordisk Ravimiamet niet volgt dat Santen, vanwege de hiervoor genoemde vermelding in de SPC, gehouden zou zijn in de reclame-uiting te vermelden dat hyperemie “*vaak*” voorkomt.

4.29 Santen licht toe dat zij het woord “*laag*” heeft gebruikt om duidelijk te maken dat de frequentie van hyperemie bij het gebruik van Taptiqom het laagst is, althans lager is dan bij concurrerende geneesmiddelen.

Ter onderbouwing citeert zij rechtsoverweging 51 van voormeld arrest Novo Nordisk/Ravimiamet:

*“51 Gelet op het voorgaande moet op de tweede vraag worden geantwoord dat artikel 87, lid 2, van richtlijn 2001/83 aldus moet worden uitgelegd dat het verbiedt, in reclame voor een geneesmiddel die gericht is op personen die gerechtigd zijn het voor te schrijven of af te leveren, beweringen op te nemen die in tegenspraak zijn met de samenvatting van de kenmerken van het product, maar niet vereist dat alle in deze reclame opgenomen beweringen in de samenvatting van de kenmerken van het product voorkomen of uit die samenvatting kunnen worden afgeleid. Dergelijke reclame mag beweringen bevatten die de in artikel 11 van de betrokken richtlijn bedoelde gegevens aanvullen, op voorwaarde dat deze beweringen:*

- de betrokken inlichtingen bevestigen of preciseren in een zin die ermee verenigbaar is en zonder de aard ervan te wijzigen, en*
- in overeenstemming zijn met de in de artikelen 87, lid 3, en 92, leden 2 en 3, van deze richtlijn neergelegde eisen.”*

4.30 De vermelding in de reclame-uiting dat de frequentie van hyperemie “*laag*” is, in vergelijking met concurrerende middelen, is volgens Santen een precisering van de in de SPC te vinden informatie over het percentage hyperemie en is niet in strijd met de SPC.

4.31 De SPC vermeldt over het percentage hyperemie echter uitsluitend dat dit 7% is, maar bevat geen informatie waaruit de conclusie kan worden getrokken dat dit laag is in vergelijking met concurrerende middelen. Naar het oordeel van de Commissie van Beroep kan de kwalificatie “*laag*” ook niet worden aangemerkt als een precisering van de in de SPC vermelde informatie. Gesteld noch gebleken is dat dat er voldoende wetenschappelijke onderbouwing bestaat voor de claim dat het percentage hyperemie bij Taptiqom lager is dan bij concurrerende middelen.

De Commissie van Beroep acht voorts niet waarschijnlijk dat de beroepsbeoefenaar tot wie de claim zich richt, deze zal lezen zoals deze volgens Santen bedoeld is, namelijk dat geclaimd wordt dat de frequentie van hyperemie bij Taptiqom laag is in vergelijking met concurrerende middelen. Eerder wekt de claim bij de beroepsbeoefenaar de suggestie dat hyperemie niet vaak voorkomt. Dat is een suggestie die in strijd is met de SPC. Zelfs al zou wetenschappelijk aangetoond zijn dat de frequentie van hyperemie bij



Taptiqom lager is dan bij concurrerende middelen, dan is daarmee nog niet gezegd dat hyperemie bij Taptiqom niet vaak voorkomt.

De Commissie van Beroep komt op grond van bovenstaande overwegingen tot het oordeel dat ook de derde grief van Santen dient te worden verworpen.

### Conclusie

4.32 Geen van de door Santen opgeworpen grieven slaagt, zodat de Commissie van Beroep de bestreden beslissing zal bekrachtigen.

4.33 Santen zal, als de in het ongelijk gestelde partij, worden veroordeeld tot betaling van het op grond van artikel 45, aanhef en onder a Reglement verschuldigde griffiegeld ten bedrage van € 3.100,- (exclusief BTW), alsmede tot betaling van de in artikel 54.2 Reglement bedoelde procedurekosten, welke zijn vastgesteld op € 3.000,- .

## **5. DE BESLISSING**

De Commissie van Beroep in kort geding:

- verklaart Santen niet-ontvankelijk in haar beroep voor zover ingesteld tegen Alcon Laboratories (UK) Ltd.,
- bekrachtigt de beslissing van de Codecommissie van 12 juli 2016, voor zover deze aan het oordeel van de Commissie van Beroep is onderworpen;
- veroordeelt Santen tot betaling van een bedrag van € 3.100 (exclusief BTW) aan griffiegeld als bedoeld in artikel 45, aanhef en onder a Reglement;
- veroordeelt Santen tot betaling van een bedrag van € 3.000,- aan proceskosten als bedoeld in artikel 54.2 Reglement.

Deze beslissing is gegeven op 16 december 2016 door mr. E.J. van Sandick, voorzitter, mr. A.D. Kiers-Becking en mr. E.M. Polak, leden, in tegenwoordigheid van mr. M.M.L.G. Zeijen-Otten, griffier.