

København, den 26. februar 2015

AFGØRELSE

Afgørelse vedr. KO-2015-0474 – Xarelto reklame omhandlende kardiovertering.

Granskningsmandspanelet har dags dato truffet følgende afgørelse i klagesagen imellem parterne:

Klager: Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Strødamvej 52
2100 København Ø

og

Indklagede: Bayer A/S
Arne Jacobsens Allé 13 6.
2300 København S

Vedrørende: Reklamemateriale udarbejdet af indklagede med fokus på kardiovertering.

Resumé:

Bayer A/S (herefter Bayer) findes at have overtrådt reglerne i § 7, stk. 3 og 6.

Bayer A/S findes ikke at have overtrådt reglerne i § 4, stk. 1 og 2.

Baggrund:

Boehringer Ingelheim Danmark A/S (herefter Boehringer Ingelheim) indsendte den 30. januar 2015 en klage over reklamemateriale udarbejdet af Bayer A/S, med henblik på en vurdering af, hvorvidt reklamen er i strid med Reklamekodekset.

Boehringer Ingelheim Danmark A/S klager over:

1. Udsagnet "Eneste NOAK godkendt til både initiering og fortsat behandling ved kardiovertering" er vildledende og efter vores overbevisning ikke korrekt. Anvendelse af betegnelsen "Godkendelse" giver indtryk af ny indikation. Omtalen af anvendelsen til kardiovertering er i pligtteksten at finde i afsnittet "Dosering og indgivelsesmåde".
2. Udtrykket "Eneste NOAK" er sammenlignende reklame, og der mangler derfor sammenligningsskema, der viser væsentligste forskelle mellem de tre NOAKs, der er på det danske marked.
3. Det fremgår af Pradaxa's (dabigatran) spc under afsnittet 4.2 dosering og administration at "patienter kan forblive på Pradaxa under kardiovertering". Dette er fremgået af spc siden markedsføringstilladelsen 1. august 2011, og Xarelto er således ikke første NOAK, der kan anvendes ved kardiovertering.

4. I Dansk Cardiologisk Selskabs Nationale Behandlingsvejledning kapitel 16 om kardiovertering ved atrieflimren/atrieflagren fremgår det, at patienten bør AK behandles i mindst 3 uger før kardioverteringen og fortsætte minimum 4 uger efter kardioverteringen. Dvs at formuleringen i Pradaxa's spc, om at patienter kan "forblive på Pradaxa under kardiovertering", således også omfatter en initiering af AK regime ved kardiovertering. Pradaxa kan derfor i lighed med Xarelto også anvendes til initiering og fortsat behandling ved kardiovertering og har kunnet anvendes således siden 1. august 2011. Udsagnet "eneste NOAK godkendt til" er således vildledende og ikke korrekt.
<http://nbv.cardio.dk/kardiovertering>

Ydermere kan Bayers brug af ordet initiering forlede læger til at tro, at man med Xarelto, blot kan give en enkelt dosis umiddelbart før konverteringen og fortsat behandle efterfølgende. Dvs. at den af NBV's anbefalede 3 ugers præ-medicinering ikke er nødvendig.

5. Annoncen anvender ordet "sikkerhed" i forbindelse med anprisningen af Xarelto. Resultatet af studiet der refereres til viste et numerisk højere antal alvorlige blødninger på Xarelto sammenlignet med Marevan. Studiet beskriver effekt og blødninger.
Anvendelsen af ordet sikkerhed anser vi derfor som usagligt og vildledende og i modstrid med ENLIs Kodeks.
6. Xarelto's brug ved kardiovertering er ikke nævnt i det offentligt tilgængelige spc (hverken på EMAs eller Kommissionens hjemmeside). Netop dette forhold har vi før diskuteret med ENLI, og i en mail fra 3. september 2014 skriver Kasper Andersen: "Det anses for et krav, at det opdaterede spc er tilgængeligt på kommissionens hjemmeside." Det giver mening, da det er vigtigt, at sundhedspersoner selv kan finde oplysningerne. Som en sidste bemærkning kan nævnes, at der i pligtteksten i Xarelto annoncen skrives "Dato for SPC: Juli 2014". Kardiovertering er ikke nævnt i dette spc.

Sagen blev sendt i høring den 2. februar 2015, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af den 13. februar 2015 havde Bayer A/S følgende bemærkninger;

1. Bayer A/S er ikke enige i BI's betragtning om, at teksten "godkendt til både initiering og fortsat behandling" skulle være vildledende eller ukorrekt. Teksten i reklamen (bilag I) stammer fra det godkendte SPC (bilag 3), der på side 40 og 64 ordret lyder, at "Behandling med Xarelto kan initieres eller fortsættes hos patienter, der får behov for kardiovertering". Teksten er derfor ikke vildledende, men tværtimod i overensstemmelse med det godkendte SPC. Brugen af ordet "godkendt" skal ses i lyset af, at de pågældende godkendelsesmyndigheder i deres behandlingsproces netop godkender en tilføjelse eller en ændring af Xareltos SPC, hvorfor brugen af ordet "godkendt" ikke er et udtryk, der med eneret bliver brugt i forbindelse med ansøgninger, der omhandler tilføjelse af nye terapeutiske indikationer. Hver gang EMA eller tilsvarende myndigheder skal træffe afgørelser (fx afgørelse om ændring af et SPC), indebærer det enten en godkendelse, afslag, forbud eller henstilling. I dette tilfælde indebar det en godkendelse. Der er intet i lovgivningen eller i Reklamekodekset mv., som indebærer, at ordet "godkendelse" alene vedrører indikationer - en sådan forståelse er meningsforstyrrende og sprogligt forkert, jf. eksempelvis også ENLIs korrekte brug af ordet "godkendt" flere steder i Reklamevejledningen. (...)
2. Der er ikke tale om en sammenlignende reklame. Brugen af teksten "eneste NOAK" i reklamen (bilag 1) indebærer hverken direkte eller indirekte nogen reel sammenligning med andre præparater på området. Det er her vigtigt at erindre, hvad definitionen af en sammenlignende reklame er, jf. herunder ENLIs Reklamevejledning, s. 24: "Sammenlignende reklame kan defineres som enhver reklame, der direkte eller indirekte henviser til et andet lægemiddel." (vores fremhævnings med fed) I den omtalte sætning ("eneste NOAK") fremgår der hverken nogen direkte eller indirekte sammenligning til et eller flere specifikke lægemidler, men derimod alene en sammenligning til en samlet gruppe af præparater. En sådan form for "sammenligning" er fuldt lovlig, jf. EN Lis Reklamevejledning, s. 25: "Er gruppen af præparater, der sammenlignes med, derimod klart afgrænset, eksempelvis "samtlige andre inhalationssteroider": er en nærmere angivelse af enkeltpræ-

paraterne unødvendig - dog skal dokumentationsreglerne være opfyldt, jf. § 7." (...) Ydermere ønsker Bayer at påpege, at Bayer på ingen måde laver en sammenligning af effekt eller sikkerhedsdata mellem Xarelto og de øvrige lægemidler tilhørende denne gruppe. Det gøres gældende, at reklamen (bilag I) i alle tilfælde er lovlig, fordi reklamen i sin helhed er korrekt, relevant og loyal, jf. ENLIs Reklamevejledning, s. 25 øverst ("Sammenlignende reklame er lovlig, når reklamen i sin helhed er korrekt, relevant og loyal").

3. For det første skal det påpeges, at Bayer ikke noget sted i reklamen (bilag I) har anført, at Xarelto er det "første NOAK", som kan anvendes ved kardiovertering. Bayer formoder, at BI igen henviser til brugen af ordet "Eneste", jf. herom i klagepunktet straks ovenfor. BI's Pradaxa (dabigatran) har følgende tekst i sit SPC (bilag 6), s. 31 og 67: "Patienter kan forblive på Pradaxa i forbindelse med kardiovertering." (vores fremhævning med fed) Bayers Xarelto (rivaroxabans) har følgende tekst i sit SPC (bilag 3), s. 40 og 64: "Behandling med Xarelto kan initieres eller fortsættes hos patienter, der får behov for kardiovertering." (vores fremhævning med fed) I reklamen (bilag 1) er det anført "Eneste NOAK godkendt til både initiering og fortsat behandling ved kardiovertering." (vores fremhævning med fed og understregning) Teksten i reklamen (bilag 1) kan ikke sprogligt opfattes som "enten eller", men er klart og tydeligt anført som "både og". Dette stemmer med SPC'et (bilag 3); det vil sige, at Xarelto kan bruges både til initiering og til fortsat behandling ved patienter med behov for kardiovertering. I klagen synes BI at misforstå denne fundamentale forskel. Det må være tilladt og rimeligt, at Bayer i reklamen blot skriver, hvad der følger af det godkendte SPC, jf. den citerede tekst ovenfor. Der er således også den klare forskel mellem Pradaxa og Xarelto, at Pradaxa ifølge sit SPC alene kan anvendes til patienter, som er på Pradaxa, og som under denne behandling får behov for kardiovertering. (...)
4. (...) EMA har efter godkendelsen af Xarelto (rivaroxabans) seneste SPC opdatering sendt et klart signal, idet der entydigt og udtrykkeligt differentieres imellem, hvorvidt der foreligger prospektive randomiserede data fra et særskilt kardioversionsstudie eller ej. X-VerT studiet (bilag 2) var et prospektivt, randomiseret kardioversionsstudie, hvor der både blev undersøgt tidlig kardiovertering og sen kardiovertering. Det er disse data der medfører at ordet "initieres" nu står i Xarelto's SPC. Dataen, der ligger til grund for Pradaxa's (dabigatrans) nuværende ordlyd i SPC'et, er fremkommet som en post hoc analyse af fase III data fra undersøgelsen foretaget i indikationen "Stoke Prevention hos Atriflimmer patienter". Under et langt studie vil nogle patienter med atrieflimmer få behov for kardiovertering, og disse patienter kunne under studiet fortsætte deres behandling med test drug. Disse data har dannet grund for SPCformuleringen for Pradaxa "kan forblive på" (bilag 6). Derfor forholder Bayer sig udelukkende til den af myndighederne godkendte formulering i SPC'et (bilag 3), hvori det, som ovenfor nævnt fremgår, at "Behandling med Xarelto kan initieres eller fortsættes hos patienter, der får behov for kardiovertering.", hvorimod det i SPCet for Pradaxa fremgår, at "Patienter kan forblive på Pradaxa i forbindelse med kardiovertering." (...) Af denne årsag ses det derfor helt rimeligt, at Bayer som det eneste NOAK firma kan tillade sig at benytte den angivne formulering i sit reklamemateriale for Xarelto (bilag 1), og at dette på ingen måde kan opfattes som vildledende og ukorrekt. I den sidste del af BI klage punkt 4 henviser BI desuden til den Nationale Behandlings Vejledning (NBV), som udgives af Dansk Cardiologisk Selskab og mener, at reklamen (bilag I) går imod denne. Dette bestrides og er helt uden grundlag i reklamen. (...) Eller sagt med andre ord: NBV'en (bilag 7) har for Pradaxa et indhold, som er mere vidtgående end SPC'en for Pradaxa (bilag 6) berettiger. Det er derfor også uberettiget, at BI støtter sin argumentation på NBV'en.
5. Det bestrides, at reklamen (bilag 1) indeholder nogen beskrivelse eller antydning af, at Xarelto er sikkert eller et sikkert valg. Bayer skriver alene, at studiet viser en ligeværdig effekt og sikkerhed i forhold til warfarin, baseret på et signifikant resultat i et eksplorativt, randomiseret, prospektivt kardioversionsstudie. Ordet "sikkerhed" henviser kun til og anvendes kun til at beskrive det primære sikkerhedsendepunkt, som er "Alvorlige blødninger", (...) Endvidere er det Bayers opfattelse, at brugen af ordet sikkerhed sker i overensstemmelse med § 7 stk. 6 i vejledningen, der siger, at "Ordet 'sikkerhed' kan dog anvendes i tilfælde, hvor det optræder på en objektiv neutral facon, jf. AN-2013-2911, og således ikke efter sammenhængen indebærer nogen beskrive/se eller antydning af lægemidlet som værende sikkert. (...) Bayer gør gældende, at brugen af ordet "sikkerhed" i Bayers reklame (bilag 1) er helt at sidestille med BI's tidligere tilsvarende brug, som er godkendt af Ankenævnet. Bayer anser derfor, at brugen af ordet "sikkerhed" sker i en kontekst, som ikke er i strid med Reklamekodeks § 7, stk. 6 og dermed ikke kan betegnes som værende usagligt og vildledende og i strid med Reklamekodekset. (...)

6. *Hvorvidt BI har haft en tidligere dialog med ENLI omkring tilgængeligheden af EMAs godkendte SPC kan ikke være viden, som Bayer har en reel mulighed for at kende til eller kende baggrunden for. Bayer kan kun forholde sig til det af myndighederne anviste i forbindelse med godkendelse af nye oplysninger i SPC'et. Og særligt skal det bemærkes, at lovgivningen, Reklamekodekset og Reklamevejledningen alle kun stiller som krav, at der foreligger en godkendelse af SPC'et; hvilket var og er tilfældet i denne klagesag, jf. bilag 3 og Reklamekodekset § 4, stk. 2. (...)Det kan konkluderes, at for denne mindre SPC ændring gælder det, at der foreligger en godkendelse fra EMA, når Bayer har modtaget den endelige oversættelse af SPC'et på dansk. Det skete den 19. januar 2015. Derfor er det Bayers opfattelse, at brugen af det godkendte SPC er fuldt lovligt at anvende til trods for, at EMA ikke har offentliggjort det på deres egen hjemmeside endnu. I den sammenhæng skal Bayer understrege, at der i pligtteksten i reklamen (bilag I) med tydelige blå bogstaver er gjort opmærksom på, at et fuldstændigt produktresumé kan rekvireres vederlagsfrit fra Bayer A/S. Produktresumet er således tilgængeligt for alle, der måtte ønske det, også forud for, at EMA opdaterer deres hjemmeside. (...)Vi beklager trykfejlen i pligtteksten vedr. datoen for godkendelsen af det angivne SPC, idet korrekt dato er Dec. 2014. Dette er taget ad notam og rettet.*

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

Granskningsmandspanelets vurdering og afgørelse:

I forhold til de 6 klagepunkter, har Granskningsmandspanelet lavet følgende vurdering:

Ad punkt 1:

Granskningsmandspanelet kan tilslutte sig Bayer's argumentation om, at en 'godkendelse' udstedt af relevante myndigheder (her EMA) ikke nødvendigvis indebærer eller antyder en fornyet terapeutisk indikation for lægemidlet. Godkendelsesproceduren i EMA relaterer sig også til andre revisioner/ændringer af SPC'et, fx i relation til kardiovertering, som for samtlige NOAKs anføres under segmentet om 'dosering og administration'. Det er således EMA som myndighed, der træffer afgørelse om anvendelsen af lægemidlet med afsæt i datagrundlaget, og særligt henset til, at tilføjelsen til SPCet må sidestilles med en reel godkendelse til denne konkrete anvendelse, finder Granskningsmandspanelet ikke belæg for, at udsagnet ikke kan anvendes i den nuværende formulering. Granskningsmandspanelet kan derfor tilslutte sig, at formuleringen '*godkendt til initiering og forsat behandling ved kardiovertering*', ikke er stridigt med Reklamekodekset i konteksten.

Klager gives ikke medhold, idet udsagnet ikke vurderes vildledende eller ukorrekt.

Ad punkt 2:

Analogt med afgørelsen i KO-2014-1222, samt med afsæt i den fortsatte praksis for forhold af denne karakter, jf. vejledningen ad Reklamekodekset § 8, stk. 1 (dateret 19. februar 2015), vurderes udsagnet som værende af sammenlignende karakter. NOAK opfattes dog som en velafgrænset gruppe lægemidler, hvorfor de enkelte lægemidler indeholdt i gruppen ikke nødvendigvis skal identificeres i reklamen, såfremt dokumentationsgrundlaget er opfyldt, jf. vejledningen ad Reklamekodekset § 8, stk. 1. Dokumentationsgrundlaget for udsagnet vurderes opfyldt via SPCet, idet Xarelto netop er det eneste NOAK, som umiddelbart har anført både initiering og fortsættelse i forbindelse med kardiovertering i SPCet.

Klager gives ikke medhold.

Ad punkt 3:

Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at reklamen ikke på nogen facon antyder, at Xarelto er det første NOAK som kan anvendes ved kardiovertering. Med afsæt i, at dette forhold ikke er indeholdt i, eller

på nogen måde antydning i reklamematerialet, afvises dette konkrete klagepunkt fra nærværende afgørelse.

Ad punkt 4:

Det er Granskningsmandspanelet's vurdering, at udsagnet *"eneste NOAK godkendt til initiering og fortsat behandling ved kardiovertering"* ikke fremstår vildledende eller ukorrekt. Udsagnet støttes af det reviderede SPC for Xarelto, hvorfor det må tillægges en værdi, at EMA som godkendende myndighed nuancerer ordlyden i SPCet for Xarelto i forhold til fx Pradaxa, hvor det alene fremgår, at patienter kan vedblive på behandling i forbindelse kardiovertering. Det skal endvidere i denne forbindelse bemærkes, at der må differentieres mellem informationer udgående fra lægefaglige selskaber målrettet læger, og informationer udgående fra lægemiddelvirksomheder rettet mod læger. Således kan en udtalelse fra et lægevidenskabeligt selskab ikke nødvendigvis bruges i reklame for lægemidler, såfremt udtalelsen er stridig med, eller kan forstås bredere end, gældende SPC, jf. Reklamekodeksets § 4, stk. 2 samt vejledningen til bestemmelsen.

Klager gives ikke medhold, idet udsagnet ikke vurderes vildledende eller ukorrekt.

Ad punkt 5:

Det er granskningsmandspanelet's vurdering, at indeværende reklame anvender udtrykket 'sikkerhed' i strid med reklamekodeksets § 7, stk. 6. Ordlyden i nærværende reklame, *"Studiet viste ligeværdig sikkerhed og effekt med Xarelto vs. VKA"*, synes at indeholde antydningen af, at lægemidlerne kan tolkes som værende 'sikre' at anvende. I relation til AN-2013-2911, tilsluttede Ankenævnet sig, at udsagnet *"...at undersøge dabigatrans effekt af sikkerhed overfor warfarin (...)"* i sammenhængen ikke antydte nogen beskrivelse – eller antydning – af lægemidlet som værende sikkert. Udtrykket der anvendes i indeværende reklame fremstår dog som et definitivt udsagn, der direkte relaterer sig til 'sikkerhed' ved anvendelse af lægemidlerne. Der synes at være en betydelig nuanceforskel i relation til situationen skitseret i den ovenfor nævnte ankesag, hvor ordet 'sikkerhed' anvendes i en kontekst, hvor ordet ikke anvendes med en definitiv ladning.

Overtrædelsen vurderes ikke fremstå vildledende eller direkte usagligt som skitseret af klager, men at være en overtrædelse af Reklamekodeksets § 7, stk. 6.

Ad punkt 6:

Bayer markedsfører i nærværende reklame mulighederne for anvendelse af lægemidlet ved kardiovertering. Bayer har til ENLI dokumenteret godkendelsen af revisionen *"Approval date of all texts of this variation is 18 December 2014 since this is the CHMP Opinion date"*. Modtagelsen af den danske oversættelse var Bayer i hænde den 19. januar, hvorfor Bayer således formodes at have markedsført den omtalte ændring efter gældende godkendelse fra kommissionen. I forbindelse med Boehringer Ingelheims kommentar angående korrespondance med Granskningsmandspanelet angående den offentlige tilgængelighed af SPCet på kommissionens hjemmeside, har Granskningsmandspanelet vurderet, at der ikke findes hjemmel til at stille et mere restriktivt krav, end hvad der fremgår af selve bestemmelserne, som Reklamekodeksets § 4, stk. 1 bygger på:

- EFPIA's HCP Code Sec. 1.01: "A medicinal product must not be promoted prior to the grant of the marketing authorization allowing its sale or supply or outside of its approved indications."
- Lægemiddelovens § 7: "Et lægemiddel må kun forhandles eller udleveres her i landet, når der er udstedt en markedsføringstilladelse enten af Sundhedsstyrelsen i medfør af denne lov eller af Eu-

ropa-Kommissionen i medfør af EU-retlige regler om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler m.v. (...)"

- Vejledning til reklamebekendtgørelsen punkt 3.3: "Et nyt lægemiddel kan først lovligt forhandles fra det tidspunkt, hvor det er godkendt ved en markedsføringstilladelse (...)"

Det betragtes derfor ikke som et direkte krav, at SPCet i sin fuldt reviderede form er offentligt tilgængeligt, fx via EMAs hjemmeside, førend der kan markedsføres for dette revideres segment anført under "dosering og administration" i lægemidlets SPC – der skal dog være givet en reel godkendelse for ændringen i SPCet fra den centrale myndighed, som kan dokumenteres til ENLI, som f.eks. i forbindelse med nærværende sag. Det er derfor Granskningsmandspanelets vurdering, at Bayer har markedsført sig i henhold til gældende lovgivning i den fortolkning, som Granskningsmandspanelet tillægger de for bestemmelsen relevante paragraffer. Det skal dog bemærkes, at SPC dateringen i reklamen er misvisende, hvilket betragtes som et brud på Reklamekodeksets § 7, stk. 3, hvoraf fremgår, at alle oplysninger skal være fyldestgørende, saglige, nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

Afgørelse:

Bayer A/S findes således at have overtrådt Reklamekodeksets § 7, stk. 3 og 6 og pålægges som følge heraf følgende sanktioner:

Sanktion:

- Bayer A/S pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form.
- Bayer A/S pålægges endvidere en bøde på i alt kr. 15.000,- kr. i henhold til ENLI's Sanktions- og gebyrregulativ § 4, stk. 1, litra c og e for overtrædelse af Reklamekodeksets § 7, stk. 3 og 6.

Kopi af nærværende skrivelse sendes til klager hhv. indklagede og til Sundhedsstyrelsen til orientering.

Med venlig hilsen

Kasper Hasseriis Andersen
Lægefaglig granskningsmand