

AN-2017-1490, lægebrev, vildledende oplysninger

Ankenævnets sagsnr.:	AN-2017-1490
Afgørelsesdato:	3. april 2017
Ankenævn:	Strange Beck (formand), Lars Almbloom, og Kim Dalhoff
Anke af afgørelse:	KO-2016-5726 af 2. marts 2017
Klageemne:	Lægebrev, vildledende oplysninger om lægemiddel, Reklamekodels § 7, stk. 3, og § 8, stk. 1
Anket af:	Boehringer Ingelheim Danmark A/S, Strødamvej 52, 2100 København Ø, ("Boehringer Ingelheim")

Denne sag vedrører Boehringer Ingelheims anmodning om Ankenævnets stillingtagen til Granskningsmandspanelet's afgørelse i sag KO-2016-5726 af 2. marts 2017 bl.a. i relation til spørgsmålet om, hvorvidt et lægebrev (bookingbrev) indeholder vildledende oplysninger om lægemidler.

Sagens baggrund

Bayer A/S ("Bayer") indsender den 19. december 2016 en klage over et lægebrev (bookingbrev) udarbejdet af Boehringer Ingelheim og udsendt til praktiserende læger og specialister. Det er Bayers opfattelse, at bookingbrevet strider mod Reklamekodekset § 4, stk. 2, og § 7, stk. 3 og 5, samt § 8.

1. Bayers klage

- Henvi sning til artikel – FDA

Boehringer Ingelheim anfører bl.a følgende i bookingbrevet: "*Graham DJ fra FDA har for nylig publiceret observationelle real life data ...*". Bayer finder, at brugen af denne formulering kan opfattes som vildledende. Graham DJ har som hovedforfatter publiceret en artikel uafhængigt af sit virke i FDA. Formuleringen kan forlede læseren til at tro, at FDA som lægemiddelmyndighed står bag publikationen og give læseren det indtryk, at studiets resultater og konklusioner repræsenterer FDAs synspunkt og holdninger. I studiets disclaimer oplyses følgende: "*The views expressed are the authors' and not necessarily those of the FDA, the CMS, or the Department of Health and Human Services*". Henvi sningen til FDA bidrager til at vildlede læseren, ligesom dette ikke findes at være saglig eller sober markedsføring, og strider imod § 4, stk. 2.

- Real Life Evidens

Studiet, der henvises til i brevet, er et retrospektivt kohort studie, der baserer sig på data fra Real Life Evidens (RLE). Det er ud fra en tidligere korrespondance med ENLI Bayers opfattelse, at når data fra Real Life Evidens præsenteres i reklamemateriale, bør de i overvejende grad sættes i en kontekst med data fra randomiserede kliniske studier (RCT). Dette medfører, at kildemateriale som RCT bør benyttes som primær reference i reklamemateriale, mens observationelle studier ikke har samme evidensgrundlag og derfor kun kan citeres som dokumentationsgrundlag, såfremt indholdet ikke strider mod produktresumet. Oplysninger fra RLE kan derfor kun anvendes bekræftende overfor allerede eksisterende evidens fra RCT. jf. vejledningen til Reklamekodeks § 4, stk. 2.

Bayer anerkender, at RLE-data i visse sammenhænge kan anvendes understøttende og bekræftende for eksisterende data i SPC, såfremt det supplerer hovedkonklusionerne i indholdet fra det myndighedsgodkendte SPC. I kliniske studier (RCT) beviser man, om et stof virker, og lægemidlet godkendes af myndighederne, når de finder, der er en passende risk/benefit-profil. I RLE undersøger man om data fra RCT kan konfirmeres. Data kan efter Bayers opfattelse derfor alene bruges hypotesegenererende, idet man ser efter mønstre og signaler. Bayer mener ikke, at konklusioner kan drages på baggrund af et RLE studie.

Bayer mener, at det kan anfægtes, om oplysningerne i det konkrete bookingbrev bekræfter eksisterende data fra Dabigatrans SPC. Intet sted i Dabigatrans SPC er der nævnt, at der er *"lavere forekomst af intra- og ekstrakranielle blødninger for Pradaxa® (Dabigatran) sammenlignet med Xarelto® (Rivaroxaban)"*. (Pradaxa (Dabigatran) er Boehringer Ingelheims lægemiddel, mens Xarelto (Rivaroxaban) er Bayers lægemiddel). Udtrykket kan derfor ikke siges at bekræfte eller understøtte eksisterende information fra SPC'et. I RLE ser man efter mønstre og signaler, og signalet i dette studie er, at hvis man får mere antikoagulerende effekt, så får man flere bivirkninger, hvilket ville være en konklusion i tråd med den samlede viden inden for området. Der findes indenfor NOAK området ikke head-to-head RCT. Det burde efter Bayers vurdering fremgå tydeligt af reklamen, at dette ikke eksisterer, og at de indirekte sammenligninger, der forsøges, har betydelige begrænsninger, som vanskeliggør at data kan benyttes på konkluderende vis.

Det er Bayers opfattelse, at når konklusionerne fra et Real Life studie efterfølgende forsøges anvendt i en kontekst, hvor der direkte sammenlignes med et konkurrerende produkt uden saglig støtte af data i SPC, bliver reklamen til en ulovlig sammenlignende reklame i strid med Reklamekodeks § 8. Reklamens samlede udsagn bygger efter Bayers vurdering på usaglige og vildledende oplysninger og er i sin helhed hverken forenelig med Reklamekodeks § 4, stk. 2, § 7, stk. 3 eller § 8.

- Videnskabelige svagheder ved studiet

I bookingbrevet fra Boehringer Ingelheim er der indsat grafer fra artiklen, som viser grad af intrakranielle blødninger og alvorlige gastrointestinale blødninger. Boehringer Ingelheim har korrigeret grafen fra artiklen, hvor Rivaroxaban og Dabigatran sandsynligvis er anført forkert og viser Xarelto med færre alvorlige gastrointestinale blødninger. Bayer anfægter ikke, at grafen er korrigeret, men Bayer ønsker at påpege kvaliteten af publikationen, idet vigtige resultater ikke vises korrekt. Bayer forholder sig kritisk over for det faktum, at Boehringer Ingelheim ikke kommenterer svaghederne ved den konkrete publikation eksempelvis ved at forholde sig kritisk til flere af studiets egne begrænsninger. Bayer har følgende bemærkninger til en del af studiets begrænsninger:

Første svaghed i studiet er den ekstrem korte opfølgningstid.

I resultatafsnittet anføres: "A total of 52 240 dabigatran and 66 651 rivaroxaban initiators contributed 15 524 and 20 199 person-years of on-treatment follow-up (mean [range] duration, 108 [0-969] and 111 [0-923] days), respectively". Middel opfølgningstiden er således 3,6 måneder, hvilket er ekstrem kort tid i en population af kronisk syge, som skal have livslang behandling.

Anden svaghed i studiet er det store frafald af patienter i studiet.

I data for "weighted no. at risk" under graferne ses, at ca. 50 % af de inkluderede patienter er udgået efter 2 måneder. Mindre end 10 % er tilbage efter 10 måneder. Det betyder en meget stor usikkerhed i data, idet propensity score matching sker på den totale population Dag 0. De resultater, der er fundet kan derfor være et udtryk for forskelle i de patienter, der er tilbage.

Tredje svaghed i studiet er sandsynligheden for residual confounding.

Det anføres i artiklen: "There were more substantial differences in prescriber speciality with greater prescribing of rivaroxaban by cardiologists and less prescribing by family practitioners". Hele formålet med at lave propensity score matching er, at kompensere for de overvejelser, lægen har vedrørende patientkarakteristika, når han/hun træffer sit valg af præparat. Når der er forskel mellem specialer, der udskriver produktet, er der sandsynligvis helt andre faktorer, der har været med i lægernes overvejelser, og som falder uden for den almindelige propensity score matching. Data på patienternes creatinine clearance er ikke tilstede i databaserne. Xarelto kan udskrives til en bredere patient population end Dabigatran. Et udtryk for forskelle i patient populationerne mellem de to produkter kunne illustreres ved, at kun 19,6% af Dabigatran patienter fik lav dosis (75 mg x 2) vs 26,8% fik lav dosis Xarelto (15 mg x 1).

I artiklen skriver Graham et al "Of note, in 2014, rivaroxaban was used 2 to 3 times more often than dabigatran in US patients with AF, perhaps partly because of prescriber misperceptions about bleeding risks with dabigatran, arising from US Food and Drug Administration receipt of a large number of post marketing case reports following its approval". En sådan bekymring kan ligeledes være svær at korrigere for. Graham refererer til Torben Bjerregaard gruppens publikation af A. Gorst-Rasmussen April 2016, som sammenlignede Dabigatran vs Rivaroxaban på baggrund af danske register data. Graham undlader at kommentere de limitations, som A. Gorst-Rasmussen et al skriver: "It is plausible that channeling of rivaroxaban towards elderly and less healthy patients generated confounding that we were unable to fully capture, despite extensive confounder adjustment strategies." Den bekymring FDA havde vedrørende post marketing case reports om blødninger efter Dabigatrans godkendelse deltes af EMA og DKMA i 2012 og det kulminerede med at der via EMA procedure blev lavet et "Doctor letter" som blev udsendt til alle læger i 2013.

De påpegede svagheder ved studiet er medtaget for at illustrere, at evidensen på ingen måder kan side-stilles med data fra RCT og for at understrege det uhensigtsmæssige i at anvende RLE data på lige så konkluderende vis som RCT, uden at medtage svagheder og forbehold. Bayer vil gerne understrege, at fagudvalget under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, også har haft kendskab til og taget stilling til Graham artiklen i forbindelse med udgivelsen af Behandlingsvejledning for oral antikoagulationsbehandling ved non-valvulær atrieflimren. I behandlingsvejledningen skriver RADS: Som følge af høj grad af renal elimination, hyppighed af gastrointestinale bivirkninger (dyspepsi), øget forekomst af interaktion med andre kardiologiske farmaka, og begrænset mulighed for maskinel dosisdispensering, anses Dabiga-

tran ikke som værende ligeværdig med de øvrige NOAK. RADS anbefaler fortsat Rivaroxaban som førstevalg sammen med to andre faktor Xahæmmere, i kontrast til Dabigatran, der ikke er anset som et ligeværdigt alternativ. Ved udsendelse af dette brev mere end antyder Boehringer Ingelheim, efter Bayers opfattelse, at data fra RLE bør lede udskriveren til at vælge Dabigatran frem for Rivaroxaban. En anbefaling som direkte modsiger de eksisterende behandlingsvejledninger fra RADS. Med baggrund i redegørelsen her, er det Bayers opfattelse, at anbefalingen indebærer vildledende reklame i strid med Reklamekodeks § 4, stk. 2.

- Brug af Editorial Notes som kilde

I Boehringer Ingelheims bookingbrev er anført følgende: *"Bør dette studie have konsekvenser for valget mellem de to præparater? Editor af JAMA kommenterer: «The additional information should lead us to prescribe dabigatran over rivaroxaban for patients with atrial fibrillation».* Boehringer Ingelheim anfører Anna L. Parks, MD; Rita F. Redberg, MD, MSc, Comparing Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: Where We Are Now, som forfatter og kilde til citatet. Citatet har et stærkt anprisende udsagn i forhold til brugen af Pradaxa på bekostning af Xarelto. En så tydelig anprisning bør kun være mulig, hvis den kan underbygges af en anerkendt kildehenvisning til en artikel, der har været underlagt en uafhængig og uvildig bedømmelse (peer review proces) forud for sin publikation. Kildehenvisningen leder i dette tilfælde direkte til en Editorial Note, skrevet som en kommentar til Graham et al publikationen på JAMAs hjemmeside. Editorial Notes har ikke været underlagt en uafhængig komités bedømmelse og vurdering og opfylder dermed ikke Reklamekodeks krav til en lovlig kildehenvisning og strider imod § 7, stk. 5. Editorial Notes er en enkeltpersons individuelle holdning, der ikke har været underlagt en peer review proces og bedst kan sammenlignes med lægemiddelanprisinger foretaget på enkeltpersons niveau. En anprisning på enkeltpersons niveau er derfor ikke i overensstemmelse med generelle principper om evidensbaseret medicin, og da anprisinger skal dokumenteres ved lovlige referencer, jf. § 7, er dokumentationskravet for en sådan anprisning ikke overholdt. Anprisningen er derfor anvendt i strid med Reklamekodeks og kan efter Bayers opfattelse ikke lovligt anvendes.

2. Boehringer Ingelheims høringssvar af 6. januar 2017 :

- Henvisning til artikel - FDA

Det er relevant at angive en forfatters tilknytningsforhold. Graham er ansat ved FDA, som beskrevet under "Author Affiliations" i artiklen. Studiets relation til FDA er yderligere angivet i artiklen under "Funding/Support": *"This study was performed as part of SafeRx Project, a joint initiative of the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) and US Food and Drug Administration (FDA), and was funded through an interagency agreement"*.Boehringer Ingelheim mener derfor ikke at have vildledt med informationen om Graham. Hvis ENLI mener, at det er væsentligt at præcisere tilknytningsforholdet, vil Boehringer fremover formulere dette som f.eks. *"Graham er ansat ved FDA"*.

- Real Life Evidens

Graham studiet kan anvendes som dokumentationsgrundlag, da det overholder Reklamekodeks § 7, stk. 5. Der står ingen steder i ENLIs retningslinjer, at Real Life Evidence (RLE) ikke må bruges som dokumentation. Artiklen, som er publiceret i det anerkendte tidsskrift JAMA Internal Medicine, undersøger en patientpopulation og endepunkter, der ligger inden for både Dabigatrans og Rivaroxabans godkendte indikationer. Derfor er data i studiet præciserende og forenelige med begge produkters produktresumé. Det er

relevant at referere til dette studie uden oplysninger om andre studier, da det bygger på et kæmpe data-grundlag (>118.000 patienter), hvilket i høj grad styrker resultaterne, samt er udarbejdet af en uvildig institution (FDA). Der findes kun få mindre studier, der sammenligner NOAKs head-to-head; som f.eks. det danske RLE studie af Gorst-Rasmussen et al., der i store træk viser det samme (samme effekt, men øget blødning for Rivaroxaban vs Dabigatran). Ydermere er de primære endepunkter i de få studier ikke helt identiske med Graham-studiet og derfor ikke omtalt i brevet.

- Videnskabelige svagheder ved studiet

Artiklen er publiceret i JAMA Internal Medicine, der har en impact factor på 14. Studiet er peer-reviewed og havde en vigtighed og betydning, der ledte til, at editor-in-chief på tidsskriftet, Rita F. Redberg, skrev en editorial omkring studiet. Bayers kommentarer vedrørende studiets kvalitet vælger Boehringer Ingelheim derfor ikke at kommentere.

Med hensyn til RADS vejledningen, mener Boehringer Ingelheim ikke, at den har relevans i denne sag. Af baggrundsnotatet til vejledningen tabel 4 fremgår, at de fire NOAKs vurderes ligeværdige mht. effekt og sikkerhed på baggrund af de fase 3 studiedata, der vedrører doser på hhv. 20 mg Rivaroxaban og 150 mg Dabigatran. RADS har således hverken vurderet Graham-studiet (der også analyserer de ovennævnte doser), eller inkluderet fase 3 data på lavere doser af eksempelvis 110 mg Dabigatran i deres vejledning. RADS tager således ikke alle data med i deres vurdering, men baserer vejledningen på et datasæt, de har defineret samt på praktiske forhold, så som dosisdispensering, renal udskillelse mv.

RADS' formand Jørgen Schøler Kristensen udtaler yderligere til Medicinsk Tidsskrift: *"..at Pradaxa som præparat er lige så godt som de tre andre NOAK'er. Det er den praktiske håndtering af præparatet, der stadig giver det en mindre anbefaling."* Det fremgår derudover tydeligt af den nyligt reviderede behandlings-algorit (se side 7 i RADS behandlingsvejledning), at RADS fortsat anbefaler anvendelsen af Dabigatran. Til information anbefales Dabigatran på lige fod med andre NOAKs af både danske (NBV fra DCS) og internationale (ESC 2016) kardiologiske selskaber.

- Brug af Editorial som kilde

Dette klagepunkt er identisk med forholdet i sag R-2016-5222, som blev udtaget til stikprøvekontrol og blev afgjort med en bøde til Boehringer Ingelheim.

3. Granskningsmandspanelets afgørelse af 2. marts 2017

Bayer og Boehringer Ingelheim fremsender supplerende hørings svar henholdsvis den 27. januar 2017 og 17. februar 2017.

Den 2. marts 2017 træffer Granskningsmandspanelet afgørelse i sagen og anfører i denne forbindelse navnlig følgende:

Ad henvisning til artikel - FDA:

Det fremgår af Reklamekodeks § 4, stk. 2, at reklame for et lægemiddel skal være fyldestgørende og saglig, og den må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Oplysninger i reklamen skal

endvidere være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé.

Granskningsmandspanelet bemærker, at der konkret vedr. hovedforfatterens tilknytninger/ansættelses sted anføres: "Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland + Office of Biostatistics, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland + Office of New Drugs, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland". Herudover står der i selve artiklen (afslutningsvis med småt) følgende: "*Funding/Support: This study was performed as part of the SafeRx project, a joint initiative of the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) and the US Food and Drug Administration (FDA), and was funded through an interagency agreement. Role of the Funder/Sponsor: The authors are employees or contractors of the CMS or the FDA; however, other officials at the CMS and the FDA had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; and preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication. Disclaimer: The views expressed are the authors' and not necessarily those of the FDA, the CMS, or the Department of Health and Human Services.*"

Af ovenstående fremgår det, at de omtalte personer reelt arbejder for FDA, og at studiet er fundet af FDA, som et "*joint initiative i SafeRx projekt*", omend studiet ikke nødvendigvis repræsenterer holdningen hos FDA.

Det kan anføres, at Boehringer Ingelheim reelt loyalt angiver forfattertilknytningen i tråd med, hvad der er angivet i artiklen. Selv om artiklen ikke nødvendigvis repræsenterer den generelle holdning i FDA, vurderer Granskningsmandspanelet, at forfatterens tilknytninger og de angivne "*fundings*" af studiet berettiger Boehringer Ingelheim til at skrive det, de skriver. Det er dermed vanskeligt at argumentere for, at Boehringer Ingelheim har overtrådt reglerne og at der bør sanktioneres for deres handling.

Granskningsmandspanelet finder ikke, at der er tale om en overtrædelse af Reklamekodeks § 4, stk. 2, men vil henstille til, at man yderligere anfører artiklens Funding/sponsors, og rollen af funders/sponser samt disclaimeren med småt.

Bayer gives således ikke medhold i dette klagepunkt.

- Ad Real Life Evidens:

Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at artiklen formelt set overholder Reklamekodeks § 7, stk. 5, da artiklen er peer reviewed og publiceret i et anerkendt og uafhængigt fagtidsskrift. Studiet inkluderer RWD/RLE for 120.000 patienter i forskellige NOAC behandlinger. Studiet vurderes umiddelbart, at supplere SPC, da det konkret undersøger endepunkterne brugt i fase 3 studierne af begge lægemidler, hvilket ligeledes fremgår af SPC'erne.

Det er imidlertid Granskningsmandspanelets opfattelse, at Real World Data/Real Life Evidens skal anvendes med forsigtighed, da der kan forekomme usikkerheder ved sådanne studier, herunder off-label anvendelse af lægemidlerne. At et studie er publiceret i et tidsskrift, der formelt set opfylder § 7, stk. 5, er således ikke en garanti for, at der er taget højde for videnskabelige svagheder ved studiet. I forhold til et RCT-studie er der ved et observationsstudie ikke krav om kontrolgruppe og dels kan inklusionen være i

uoverensstemmelse med lægemidlets godkendte forhold. Det kan medføre usaglig anvendelse, off-label mulighed og nogle metodologiske problemstillinger omkring f.eks. kontrolgrupper, anvendt statistik mv. Granskningsmandspanelet anerkender de af Bayer fremførte synspunkter vedr. de videnskabelige svagheder ved studiet; Den korte opfølgningstid, det store frafald af patienter i studiet, hvor 50 % af de inkluderede patienter er udgået efter 2 måneder, samt forskel i lægernes udskrivelse af medicin. Samlet set kan de nævnte faktorer have medvirket til at påvirke resultatet af undersøgelsen. Granskningsmandspanelet bemærker, at der i artiklen til slut konkluderes følgende: *“The greater anticoagulant effect observed with rivaroxaban treatment may be due to the higher dose required for once-daily dosing. A contribution to this effect by off-label use of standard-dose rivaroxaban in patients with impaired renal function cannot be excluded.”* I konklusionen tages der således konkret forbehold for, at flere faktorer i form af forskel i dosering og off-label anvendelse af Xarelto hos patienter med påvirket nyrefunktion, kan have haft betydning for den observerede effekt af de sammenlignede lægemidler og dermed i undersøgelsens resultat.

Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at anvendelsen af studiet som reference kan anses som illoyalt, herunder som en illoyal sammenlignende reklame, hvilket vurderes at udgøre en overtrædelse af Reklamekodeks § 7, stk. 3, samt 8, stk. 1. Bayer gives således medhold i klagepunktet vedr. studiet.

- Ad Videnskabelige svagheder ved studiet:

Granskningsmandspanelet henviser til bemærkningerne i punktet ovenfor.

- Ad Brug af Editorial Notes som kilde:

Som angivet af Boehringer Ingelheim har Granskningsmandspanelet taget stilling til brugen af Editorial Notes i R-2016-5222. Granskningsmandspanelet kom i den sag frem til, at der i det pågældende reklamemateriale blev anvendt uddrag fra en ikke-anvendelig kilde (editorial comment/editor's note) i strid med Reklamekodeks § 7, stk. 5. Uafhængigt af tidsskriftets status og det bagvedliggende studie, der kommenteres på af editor, fandt Granskningsmandspanelet ikke, at der var tale om en 'undersøgelse', der kan sidestilles med de gængse kriterier for anprisninger af lægemidler i en kommerciel kontekst. Det var endvidere Granskningsmandspanelets vurdering, at informationen der tilvejebringes i en sammenlignende lægemiddelreklame er pågående i strid med sagligheds- og soberhedskriteriet indeholdt i Reklamekodeks § 7, stk. 3, jf. § 4, stk. 2, hvoraf det 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. Sagen blev afgjort med en bøde for overtrædelse af Reklamekodeks § 7, stk. 5 samt § 7, stk. 3, jf. § 4, stk. 2.

- Afgørelse:

Boehringer Ingelheim har overtrådt Reklamekodeks § 7, stk. 5, § 7, stk. 3, jf. § 4, stk. 2, samt § 8, stk. 1, og pålægges en bøde på 30.000 kr. + moms, jf. Sanktions- og Gebyrregulativets § 4, stk. 1, litra g). Boehringer Ingelheim pålægges endvidere at ophøre med at anvende reklamematerialet i den foreliggende form samt at tilbagekalde allerede distribueret reklamemateriale, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 1.

Den 22. marts 2017 anker Boehringer Ingelheim Granskningsmandspanelets afgørelse af 2. marts 2017.

Ankenævnet har anmodet Granskningsmandspanelet og Bayer om at fremkomme med eventuelle bemærkninger og supplerende oplysninger i forbindelse med behandlingen af ankesagen. Ankenævnet har modtaget brev af 29. marts 2017 fra Bayer og brev af 30. marts 2017 fra Granskningsmandspanelet med supplerende bemærkninger.

Boehringer Ingelheims anke

Boehringer Ingelheim gør i ankebrevet af 22. marts 2017 navnlig følgende gældende:

Granskningsmandspanelet's afgørelse af 2. marts 2017 ankes med påstand om frifindelse.

I Granskningsmandspanelet's afgørelse fik Bayer medhold i 3 ud af 4 klagepunkter, der alle relaterer sig til et brev, som Boehringer Ingelheim har sendt til udvalgte læger i Danmark. Bayers klagepunkt 4 om brug af Editorial som kilde blev imidlertid afgjort og sanktioneret i sagen R-2016-5222. Det skete i forlængelse af, at lægebrevet blev udtaget til stikprøvekontrol. Klagepunkt 4 bør således ikke indgå i afgørelsen af denne sag. I den sammenhængenledes opmærksomheden på, at den lægefaglige granskningsmand, der i forbindelse med stikprøvekontrollen kontrollerede Boehringer Ingelheims lægebrev, ikke havde yderligere indsigelser, ej heller i relation til anvendelsen af artiklen Graham DJ et al. JAMA, October 3, 2016.

De resterende to klagepunkter i Bayers klage, henholdsvis klagepunkt 2 og 3 om Boehringer Ingelheims anvendelse af et Real Live Evidens ("RLE") studie, giver anledning til følgende bemærkninger: Antallet af RLE studier, der publiceres, er steget markant de seneste år. Det skyldes både at myndighederne i større omfang fordrer RLE/fase IV studier (ofte med henblik på at dokumenteresikkerheden af et lægemiddel, men også for at bekræfte data fra randomiserede kliniske studier), og at det er blevet "nemmere" at få adgang til gode registre, der er mere fyldestgørende, såvel hvad angår antallet af patienter som indhold af data. Endelig er det - ved brugen af RLE studier - muligt at belyse komplekse kliniske problemstillinger, der ikke er undersøgt tilstrækkeligt i forudgående randomiserede kliniske studier.

Lægebrevet, som klagen fra Bayer vedrører, indeholder blandt andet følgende oplysninger: "*Lavere forekomst af intro- og ekstrakranielle blødninger med Pradaxa (dabigatran) sammenlignet med Xarelto (rivaroxaban). Graham DJ og kolleger fra FDA har for nylig publiceret observationelle real world data med flere end 178.000 non-valvulære atrieflimmerpatienter, hvor effekt og tolerabilitet af Pradaxa (dabigatran) 750 mg 2xdgl og rivaroxaban 20 mg 1xdgl sammenlignes.*" Som dokumentation for disse oplysninger om Pradaxa og Xarelto, henviser Boehringer Ingelheim således til en videnskabelig RLE undersøgelse, der er offentliggjort i JAMA International Medicine (Graham DJ et al. JAMA, October 3, 2016) ("Studiet"). I artiklen anføres følgende under overskriften "Conclusions and Relevance": "*Treatment with rivaroxaban 20mg once daily was associated with statistically significant increases in ICH and major extracranial bleeding, including major gastrointestinal bleeding, compared with dabigatran 150mg twice daily.*"

Oplysningerne i lægebrevet er således en loyal gengivelse af den konklusion, der er anført indledningsvis i artiklen. Det følger af Reklamekodeks § 7, stk. 5, at videnskabeligt underbyggede undersøgelser kan anvendes som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel, såfremt de pågældende undersøgelser har været offentliggjort i anerkendte og uafhængige danske eller udenlandske værker, fagtidsskrifter e.l. Un-

dersøgelserne skal desuden, forud for offentliggørelsen, have været undergivet en uvildig bedømmelse. Studiet er publiceret af JAMA International Medicine. Tidsskriftet er utvivlsomt internationalt anerkendt og uafhængigt, hvilket blandt andet afspejler sig i en Impact Factor på 14. Studiet er desuden "peer reviewed" af eksperter på det område, Studiet omhandler. Granskningsmandspanelet vurderede da også, at Studiet overholder § 7, stk. 5 i Reklamekodeks, og at Studiet supplerer produktresumeeet for Pradaxa. På trods heraf konkluderer Granskningsmandspanelet, *"at anvendelsen af studiet som reference kan anses som illoyalt, herunder som en illoyal sammenlignende reklame, hvilket vurderes at udgøre en overtrædelse af Reklamekodeks § 7, stk. 3, samt 8, stk. 1."* Til støtte for denne afgørelse anfører Granskningsmandspanelet følgende:

"Det er imidlertid Granskningsmandspanelers opfattelse, at Real World Data/Real Life Evidens skal anvendes med forsigtighed, da der kan forekomme usikkerheder ved sådanne studier, herunder off-label anvendelse af lægemidlerne. At et studie er publiceret i et tidsskrift, der formelt set opfylder § 7, stk. 5, er således ikke en garanti for, at der er taget højde for videnskabelige svagheder ved studiet. I forhold til et RCT-studie er der ved et observationsstudie ikke krav om kontrolgruppe og dels kan inklusionen være i uoverensstemmelse med lægemidlets godkendte forhold. Det kan medføre usaglig anvendelse, off label mulighed og nogle metodologiske problemstillinger omkring f.eks. kontrolgrupper, anvendt statistik mv."

De bekymringer, som Granskningsmandspanelet udtrykker, er netop årsagen til, at der med Reklamekodeks § 7, stk. 5 stilles krav om, at artikler om videnskabeligt underbyggede undersøgelser, der anvendes som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel, skal have været undergivet en uvildig bedømmelse (peer reviewed). En sådan uvildig bedømmelse, der foretages af uafhængige eksperter inden for det pågældende fagområde, har netop til formål at sikre, 1) at der ikke er fejl og mangler i indholdet, 2) at der er basis for at konkludere som artiklen gør i forhold til de underliggende data og tidligere litteratur, og i det hele taget 3) at der er tale om ny og korrekt gennemført forskning. Dette gælder også for publiceringen af RLE studier, herunder artiklen, der er genstand for denne sag. Et synspunkt om, at de uafhængige eksperters vurdering ikke kan lægges til grund af virksomhederne, herunder at ENLI skal efterprøve vurderingerne foretaget af disse eksperter, der vel og mærke er specialister inden for det relevante fagområde, synes yderst uhensigtsmæssigt og mangler da også støtte i både lovgivningen om reklame for lægemidler samt Reklamekodeks med tilhørende vejledning. Det bestrides således, at der skulle gælde en særlig begrænsning i relation til anvendelsen af videnskabeligt underbyggede RLE undersøgelser som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel.

I det konkrete lægebrev fra Boehringer Ingelheim anføres det på tydelig vis, at Studiet, der henvises til, er et RLE studie. Da lægebrevet i sagens natur er rettet mod sundhedspersoner, må det lægges til grund, at modtagerne er bekendt med de særlige karakteristika, der gælder for den type af studier. Der er således ingen risiko for, at modtagerne tillægger udsagn baseret på Studiet en betydning eller vægt, der ikke er fuldt ud berettiget. Konklusionerne fra et RLE studie bør med andre ord kunne kommunikeres på nøjagtig samme måde som konklusioner fra mere traditionelle randomiserede kliniske studier, så længe de fagudannede modtagere oplyses om, hvilken type studie konklusionerne stammer fra.

Da de relevante udsagn i lægebrevet fra Boehringer Ingelheim, herunder sammenligningen med Xarelto, underbygges af Studiet, gøres det gældende, at materialet hverken udgør en overtrædelse af Reklamekodeks § 7, stk. 3, eller § 8, stk. 1. Såfremt Ankenævnet måtte fastholde, at Boehringer Ingelheim har hand-

let i strid med Reklamekodeks § 7, stk. 3, og/eller § 8, stk. 1, gør jeg gældende, at der ikke er grundlag for at pålægge Boehringer Ingelheim at tilbagekalde det omhandlede lægebrev. Et pålæg om tilbagekaldelse vil i denne sag, hvor der er tale om et lægebrev, reelt svare til et pålæg om berigtigelse. Da Boehringer Ingelheim ikke har givet ukorrekte oplysninger, som indebærer en fare for patienterne, eller som i øvrigt er en væsentlig skade for markedet, er der ikke grundlag for et sådant påbud, jf. § 3, stk. 6, i Sanktions- og gebyrregulativet for ENLI.

Afslutningsvis nævnes, at Granskningsmandspanelets afgørelse angiveligt har fået den konsekvens, at artikler baseret på RLE studier generelt afvises som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel i en reklamesammenhæng. Dette fremgår af sagen FO-2017-1106, der blot henviser til denne sag uden en egentlig vurdering af reklamematerialet samt det bagvedliggende videnskabelige materiale. En sådan praksis synes på ingen måde at have hjemmel i Reklamekodeks.

Granskningsmandspanelets anbringender

Granskningsmandspanelet gør i høringsvar af 30. marts 2017 navnlig følgende gældende:

Granskningsmandspanelet henholder sig til afgørelsen af 2. marts 2017. Kernen i sagen er brugen af Real World Data (RWD) som reference for anprisninger i reklamen. Real World Data kan ikke sammenlignes med et kontrolleret og randomiseret videnskabeligt studie (RCT), idet indsamlingen af viden fra et RWD-studie ikke foregår under kontrollerede forhold, og det således heller ikke vides med sikkerhed, til hvilke indikationer lægemidlet udskrives, da lægen også har mulighed for at udskrive lægemidlet off-label. Patientgruppen er således ikke nødvendigvis identisk med den patientgruppe, der deltog i de videnskabelige studier, og som var grundlaget for godkendelsen af det pågældende lægemiddel.

Selve RWD-studiet er peer-reviewed og publiceret i et anerkendt og uafhængigt tidsskrift. Det bestrides således ikke, at artiklen om studiet, og dermed selve referencen, opfylder dokumentationskravene i Reklamekodeks § 7, stk. 5. Omdrejningspunktet i sagen er, om man altid kan anvende referencer, når blot de opfylder dokumentationskravet i § 7, stk. 5. Spørgsmålet er derfor, hvorvidt det i en reklame, anses for at være loyalt, sagligt og fyldestgørende, at anvende data fra et RWD-studie uden at oplyse særskilt om de svagheder studiet har og de forbehold, som der også tages i artiklen.

Det er Granskningsmandspanelets opfattelse, at observationsstudier/Real Life Evidens/Real World Data bør anvendes med forsigtighed, da der kan forekomme usikkerheder ved sådanne studier, herunder off-label anvendelse af lægemidlerne. At et studie er publiceret i et tidsskrift, og formelt set opfylder § 7, stk. 5, er således ikke en garanti for, at der er taget højde for videnskabelige svagheder ved studiet. I forhold til et RCT-studie er der ved et observationsstudie ikke krav om kontrolgruppe og dels kan inklusionen være i uoverensstemmelse med lægemidlets godkendte forhold. Det kan medføre usaglig anvendelse, off label mulighed og nogle metodologiske problemstillinger omkring f.eks. kontrolgrupper, anvendt statistik mv. RWD viser noget om, hvordan lægemidlerne anvendes i praksis – men viser ikke, om lægemidlerne anvendes på den rette og godkendte måde, og lægemidlernes effekt kan derfor være svært at udlede fra et RWD-studie set i forhold til et RCT-studie.

At et studie er peer-reviewed og publiceret i et tidsskrift, der formelt set opfylder § 7, stk. 5, er således ikke ensbetydende med, at referencen kan anvendes helt ukritisk. Hvis referencen f.eks. indeholder oplysninger om dosis, der ikke er godkendt til anvendelse i Danmark eller andre forhold, der strider mod SPC'et, vil referencen ikke kunne anvendes, selvom den opfylder § 7, stk. 5, da den samtidig strider mod andre bestemmelser i reklamereglerne. Det gælder f.eks. ligeledes, at det ikke er acceptabelt at fremhæve en for lægemidlet positiv udtalelse i artiklen, hvis den samlede undersøgelse ikke kan dokumentere udsagnet. Det er som udgangspunkt heller ikke acceptabelt at fremhæve en enkelt undersøgelse med positiv omtale af eget præparat, hvis dette strider imod den samlede viden på området. Tages udsagnene dermed ud af en sammenhæng i artiklen og giver et vildledende indtryk, er anvendelsen af artiklen ulovlig, selv om artiklen i sig selv overholder § 7, stk. 5. Selv hvis en reference opfylder kravene i § 7, stk. 5, og ikke er i strid med SPC'et, kan den dermed fortsat være ulovlig at anvende, hvis den samtidig er i uoverensstemmelse med andre regler i Reklamekodeks, herunder for loyal sammenlignende reklame eller f.eks. § 4, stk. 2, med hensyn til, at reklamen skal være fyldestgørende, saglig og ikke må være vildledende.

Det er Granskningsmandspanelet's opfattelse, at når Real World Data (RWD) præsenteres i reklamemateriale, skal dette i overvejende grad sættes i en kontekst med data fra randomiserede kliniske studier (RCT). I forhold til et RCT-studie, er der som nævnt ved et observationsstudie ikke krav om kontrolgruppe og dels kan inklusionen være i uoverensstemmelse med lægemidlets godkendte forhold. Man bør derfor basere sine anprisninger i en lægemiddelreklame på sit godkendte SPC og evt. RCT-studier (der opfylder dokumentationskravene), og kun anvende observationsstudier på informerende vis, og alene hvis dette ikke strider mod SPC'et. Dette medfører, at kildemateriale som SPC'et og RCT-studier bør benyttes som primær reference i reklamemateriale, mens observationelle studier/RWD ikke har samme evidensgrundlag og derfor kun bør anvendes oplysende, som en supplerende information og ikke i en anprisende sammenhæng, selvfølgelig under forudsætning af, at indholdet ikke strider mod produktresuméet. Et studie kan godt accepteres i et peer review og dermed blive publiceret i et tidsskrift, selvom der f.eks. kan være svagheder ved studiet. Man ser derfor også i artikler, at der tages forbehold for dette – ligesom det er tilfældet i den artikel, som Boehringer Ingelheim har anvendt som reference i nærværende sag, jf. nedenstående. Selvom der er disse forbehold i studiet, kan det således godt blive godkendt i et peer review, da der kan være elementer af studiet som vurderes fagligt relevant at få publiceret i det pågældende tidsskrift.

Bayer fremførte i deres klage, at der var videnskabelige svagheder ved studiet, herunder den korte opfølgningstid, det store frafald af patienter i studiet, hvor 50 % af de inkluderede patienter er udgået efter 2 måneder, samt forskel i lægernes udskrivelse af medicin. Granskningsmandspanelet er enig i, at de nævnte faktorer samlet set kan have medvirket til at påvirke resultatet af undersøgelsen. Granskningsmandspanelet bemærker, at der i artiklen til slut konkluderes følgende:

“The greater anticoagulant effect observed with rivaroxaban treatment may be due to the higher dose required for once-daily dosing. A contribution to this effect by off-label use of standard-dose rivaroxaban in patients with impaired renal function cannot be excluded.”

I konklusionen tages der således konkret forbehold for, at flere faktorer i form af forskel i dosering og off-label anvendelse af Xarelto hos patienter med påvirket nyrefunktion, kan have haft betydning for den observerede effekt af de sammenlignede lægemidler og dermed i undersøgelsens resultat.

I den aktuelle sag har Boehringer Ingelheim, efter Granskningsmandspanelet's opfattelse, ikke loyalt angivet de forbehold, som forfatteren af artiklen har givet udtryk for, hvorved læseren bibringes et vildledende indtryk af resultaterne. Det er dermed Granskningsmandspanelet's vurdering, at anvendelsen af studiet som reference – uden medtagelse af forbeholdene – anses som vildledende, illoyalt, herunder som en illoyal sammenlignende reklame, og ikke fyldestgørende, hvilket er en overtrædelse af Reklamekodeksets § 7, stk. 3, samt 8, stk. 1

Boehringer Ingelheim blev i klagesagen pålagt en bøde på 30.000 kr. + moms for overtrædelse af Reklamekodeks § 7, stk. 3, samt § 8, stk. 1, jf. Sanktions- og Gebyrregulativets § 4, stk. 1, litra g). Endvidere blev Boehringer Ingelheim pålagt at ophøre med at anvende reklamematerialet i den foreliggende form samt at tilbagekalde allerede distribueret reklamemateriale, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 1. Bayer fremførte i deres klage, at det virkede urimeligt, at Boehringer Ingelheim skulle kunne opnå en gevinst i form af besøgsaftaler, der bygger på en udsendelse, som indeholder en konkluderende tekst mod brug af Xarelto, der i den nationale behandlingsvejledning er at betragte som et førstevalg over for Praxa. Granskningsmandspanelet er enig med Bayer i, at Boehringer Ingelheim har kunnet opnå en gevinst i form af besøgsaftaler på baggrund af den illoyale reklame i de pågældende bookingbreve, hvorfor pålægget om at ophøre med at anvende reklamematerialet i den foreliggende form samt at tilbagekalde allerede distribueret reklamemateriale ansås som den rette sanktion for at imødegå en uberettiget gevinst.

Boehringer Ingelheim gør i ankeskrivelsen gældende, at en tilbagekaldelse vil svare til et pålæg om berigtigelse, og at der ved pålæg om berigtigelse er krav om, at der i det medicinske informationsmateriale er givet ukorrekte oplysninger, som indebærer en fare for patienterne, eller som i øvrigt er en væsentlig skade for markedet, jf. Sanktions- og Gebyrregulativets § 3, stk. 6. Denne fortolkning er Granskningsmandspanelet ikke enig i. Af Sanktions- og Gebyrregulativets § 1, litra b), nr. 2, fremgår der tydelig hjemmel til at kunne pålægge en lægemiddelvirksomhed at tilbagekalde ulovligt reklamemateriale. Hvis "tilbagekaldelse" skulle fortolkes som værende det samme som "berigtigelse", ville det betyde, at sanktionsmuligheden "tilbagekaldelse" ville bortfalde i sager, der ligger uden for Sanktions- og Gebyrregulativets § 3, stk. 6, som angivet ovenfor. Der er i denne sag tale om *ulovligt* reklamemateriale, og som beskrevet ovenfor fandt Granskningsmandspanelet pålægget vedr. tilbagekaldelse af det *ulovlige* reklamemateriale som værende rette sanktion for at imødegå en uberettiget gevinst.

Bayers anbringender

Bayer gør i høringsvar af 29. marts 2017 navnlig følgende gældende, idet der i øvrigt henvises til virksomhedens bemærkninger af 19. december 2016 og høringsvar af 27. januar 2017.

Bayer anmoder Ankenævnet om at opretholde afgørelsen fra Granskningsmandspanelet.

I anken fra Boehringer Ingelheim anmodes der om, at den sideløbende afgørelse truffet i forbindelse med klagepunkt 4 ikke bør indgå i afgørelsen af denne sag. Dette er Bayer uenig i. Anvendelsen af citatet fra den ulovlige kilde (Editorial Note) er medvirkende til, at lægebrevets indhold som helhed opfattes som

stridende mod § 7 stk. 3 og § 8 stk. 1 og bør derfor indgå på lige vilkår, når Ankenævnet skal træffe den endelige afgørelse. Bayer støtter holdningen fra Granskningsmandspanelet om, at den publicerede artikel (Graham DJ et al.) i sig selv ikke er stridende mod § 7 stk. 5. Imidlertid fritager dette ikke lægebrevet for at kommunikere et budskab i strid med § 7 stk. 3. Det er den konkrete anvendelse af artiklen, der indebærer at lægebrevet er i strid med Reklamekodeks.

Den omtalte kilde er anvendt anprisende for Dabigatran i en sammenlignende reklame overfor Rivaroxaban på en stærk pågående facon, der har til formål at anbefale brugen af Dabigatran fremfor Rivaroxaban. Dette er en anbefaling som ikke underbygges af den generelle viden inden for området, som ikke medtager forbehold for fund observeret i de mere stramt kontrollerede kliniske studier og som ikke er forankret i SPC.

Boehringer Ingelheims anke fremhæver på mere generel vis en række argumenter som taler for at resultater fra RLE-studier bør kunne anvendes i reklame. Bayer er ikke uenig i dette på generel basis. Imidlertid indebærer dette ikke, at studierne kan bruges ukritisk og uden forbehold. I sagen her synes det klart, hvilket understreges af Granskningsmandspanelet kommentarer i sin afgørelse, at studiet i dette tilfælde er anvendt på en måde som strider mod Reklamekodeks § 7 stk. 3 og § 8.

Bayer anfægter, at fordi modtagerne af lægebrevet er sundhedspersoner vil dette i sig selv medføre at de kan foretage en kritisk vurdering af data, på trods af, at vigtige forbehold for studiets resultater ikke angives eller præsenteres i materialet. At forudsætte en forventet skepsis fra modtageren selv, om at RLE studier ikke skal tillægges den samme videnskabelige tyngde, ved at undlade at oplyse om begrænsninger i studiet er åbenlyst uholdbart.

Ankenævnets bemærkninger og konklusion

Boehringer Ingelheims refererer i lægebrevet til et Real Life Evidens (RLE)/Real World Data (RWD) studie offentliggjort i JAMA Internal Medicine. Der er tale om et studie, der er peer-reviewed og offentliggjort i et anerkendt og uafhængigt tidsskrift, således at dokumentationskravene i Reklamekodeks § 7, stk. 5 formelt er opfyldt. Dette er imidlertid ikke ensbetydende med, at en sådan reference kan anvendes ukritisk og uden forbehold.

Artiklen i JAMA Internal Medicine rummer væsentlige forbehold fra forfatterens side. Boehringer Ingelheims anvendelse af studiet som reference i lægebrevet uden information om forbeholdene er vildledende og illoyal i strid med bestemmelserne i Reklamekodeks § 7, stk. 3 og § 8, stk. 1. Bayer har desuden i sin klage fremhævet diverse videnskabelige svagheder ved studiet, som burde have givet anledning til en særlig forsigtighed ikke mindst i forbindelse med reference i en reklamemæssig sammenhæng.

RLE-studier bør i almindelighed anvendes med forsigtighed, da der kan forekomme usikkerheder ved disse studier. Overordnet kan Ankenævnet tilslutte sig følgende bemærkninger fra Granskningsmandspanelet vedrørende brug af RLE/RWD-studier i reklamemateriale (høringssvar af 30. april 2017):

”når Real World Data (RWD) præsenteres i reklamemateriale, skal dette i overvejende grad sættes i en

kontekst med data fra randomiserede kliniske studier (RCT). I forhold til et RCT-studie, er der som nævnt ved et observationsstudie ikke krav om kontrolgruppe og dels kan inklusionen være i uoverensstemmelse med lægemidlets godkendte forhold. Man bør derfor basere sine anprisninger i en lægemiddelreklame på sit godkendte SPC og evt. RCT-studier (der opfylder dokumentationskravene), og kun anvende observationsstudier på informerende vis, og alene hvis dette ikke strider mod SPC'et. Dette medfører, at kildemateriale som SPC'et og RCT-studier bør benyttes som primær reference i reklamemateriale, mens observationelle studier/RWD ikke har samme evidensgrundlag og derfor kun bør anvendes oplysende, som en supplerende information..."

I Granskingsmandspanelet's afgørelse af 2. marts 2017 bliver Boehringer Ingelheim pålagt at ophøre med anvendelsen af lægebrevet i den foreliggende form samt at tilbagekalde allerede distribuerede lægebrev, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 1, litra b) nr. 2. Ankenævnet kan tilslutte sig denne sanktion, som findes relevant for at begrænse en uberettiget gevinst ved anvendelse af materialet i strid med Reklamekodeks. Adgangen til at pålægge tilbagekaldelse af ulovligt reklamemateriale, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk.1, litra b) nr. 2 har en selvstændig karakter og er ikke begrænset af bestemmelsen om berigtigelse i Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 3, stk. 6.

Ankenævnets afgørelse

Granskingsmandspanelet's afgørelse af 2. marts 2017 stadfæstes.

Boehringer Ingelheim pålægges en bøde på 30.000 kr. + moms for overtrædelse af Reklamekodeks § 7, stk. 3, samt § 8, stk. 1, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4, stk. 1, litra g). I tillæg hertil pålægges Boehringer Ingelheim et gebyr på 15.000 kr. + moms, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 7, stk. 9.

Boehringer Ingelheim pålægges endvidere at ophøre med at anvende reklamematerialet i den foreliggende form samt at tilbagekalde allerede distribueret reklamemateriale, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 1, litra b) nr. 2.