

København, den 2. januar 2018

AFGØRELSE

Afgørelse vedr. KO-2017-4832 – reklamemateriale udarbejdet af Eli Lilly.

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

Klager: Pfizer ApS
Lautrupvang 8
2750 Ballerup

og

Indklagede: Eli Lilly Danmark A/S
Lyskær 3E 2.
2730 Herlev

Vedrørende: reklamemateriale udarbejdet af indklagede.

Resumé:

Eli Lilly Danmark A/S findes at have overtrådt reglerne i Reklamekodekets § 4, stk. 2.

Baggrund:

Pfizer ApS (Pfizer) indsendte den 6. november 2017 en klage over reklamemateriale udarbejdet af Eli Lilly Danmark A/S (Eli Lilly, med henblik på en vurdering af, hvorvidt reklamen er i strid med Reklamekodekset.

Pfizer ApS klager over annonce for produktet Olumiant bragt i tidsskriftet Best Practice omhandlende produktet Olumiant tilhørende lægemiddelgruppen JAK hæmmere.

Pfizer anfører følgende i deres klage:

1. Overskriften: "Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau"

"I henhold til §§ 4, stk. 2 og 7, stk. 1 må lægemiddelreklamer ikke overdrive lægemidlets egenskaber. Denne overskrift giver imidlertid læseren indtryk af, at Olumiant behandling repræsenterer et helt nyt niveau og signalerer dermed, at Olumiant er en bedre behandling end alle øvrige behandlingstilbud. Da der ikke er lavet sammenlignende undersøgelser der kan dokumentere dette vurde-

rer vi at anprisningen er udokumenteret. Et enkelt sammenlignende studie, der på enkelte parametre viser at Olumiant scorer højere end det sammenlignende præparat (adalimumab), vil ikke kunne underbygge et så bredt udsagn.”

2. Indikationsudvidelse

”Udsagnet ”Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau” er en indikationsudvidelse, da Olumiant ikke har indikationen RA, men er begrænset til: ”Behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Olumiant kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat”.

I henhold til § 5, stk. 1, nr. 3 og som beskrevet i ENLI’s vejledning skal den godkendte indikation (evt. i forkortet udgave) stå første gang præparat og sygdomsområde nævnes.”

3. Anprisninger i forhold til primære og sekundære endepunkter.

”I henhold til ENLI’s vejledning til reklamekodekset skal anprisninger loyalt repræsentere de tilgængelige data der vedrører anprisningen.

Udsagnet ”Større ACR50 respons ved Olumiant + MTX vs. adalimumab + MTX efter 8 uger og vedvarende op til 52 uger” er misvisende og repræsenterer ikke data fra publikationen Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis (vedhæftet denne klage). For det første er analysen af ACR50 mellem Olumiant + MTX vs Placebo + MTX et mindre sekundært endpoint i studiet (som kun fremgår af supplementum til publikationen), og analysen af ACR50 mellem Olumiant + MTX vs adalimumab + MTX er kun et eksplorativt endpoint. Ud fra protokollen fremgår det, at studiet er powered til at teste det primære endpoint (ACR20), og at primære endpoints testes for multiplicitet. Det må derfor formodes at studiet ikke er powered til at teste de lavere rangerende endpoints, der desuden heller ikke korrigeres for multiplicitet. Der er derfor risiko for type I errors for ACR50 sammenligninger, og data kan ikke direkte fortolkes som gjort i reklamen, da statistikken bag ikke er fyldestgørende. Endvidere er der i analysen ikke signifikant forskel mellem adalimumab og baricitinib (Olumiant®) ved uge 24, hvorfor udsagnet ’Større ACR50 respons....efter 8 uger og vedvarende op til 52 uger’ ikke er korrekt. Herudover skal det i henhold til [...] fremgå tydeligt i reklamemateriale, hvad der er baseret på primære og sekundære endpoints, hvilket ikke er tilfældet.”

Sagen blev sendt i høring den 7. november 2017, jf. ENLI’s Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 20. november 2017 havde Eli Lilly følgende bemærkninger;

1. Overskriften: ”Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau”

”Lilly mener ikke, at udsagnet ”Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau” er en overdriivelse af lægemidlets egenskaber af følgende årsager:

a) Den nuværende standard behandling af moderat til svær reumatoid artrit (RA) består af:

- Konventionelle DMARDs (cDMARDs) som fx methotrexate (MTX); og
- Biologiske DMARDs (bDMARDs) som fx TNF- α hæmmeren Humira (adalimumab), samt en række andre biologiske lægemidler.

I den kliniske udvikling af Olumiant blev der foretaget to head-to-head studier hhv RA-BEGIN1 og RA-BEAM2. RA-BEGIN1 viste således, at Olumiant (baricitinib) er statistisk signifikant superior i forhold til MXT. Derudover viste RA-BEAM2 at Olumiant+MTX er en superior behandling i forhold til adalimumab+MTX målt på ACR20 og reduktion af DAS28-CRP ved uge 122. Således skriver for-

fatterne i RA-BEAM2:

"According to the statistical analysis plan, baricitinib was therefore considered to be significantly superior to adalimumab (P = 0.01)." [(Taylor, P. C., et al. (2017), side 658] Det er værd at bemærke, at ingen andre behandlinger tidligere har kunne vise dette. Hverken biologiske behandlinger eller den anden JAK hæmmer, tofacitinib (markedsført af Pfizer), der fejlede i head-to-head studiet "Oral Strategy" (Fleischmann, R., et al. (2017). "Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial." Lancet 390(10093): 457-468.

b) RADS' Baggrundsnotat for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af Reumatoid Arthritis (RA) beskriver at der ikke er forskel i effekten af de Biologiske DMARDs (bortset fra anakinra der vurderes til at være dårligere end de andre). Dette støttes desuden af de opdaterede EULAR GUIDELINES, der skriver:

"Among the bDMARDs, there is no difference in outcomes, irrespective of their target. This conclusion rests on head-to-head trials, meta-analyses, the results of the SLRs [systematiske literature reviews] and indirect comparison..." [Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:960–977]

Samt RA-BEAM2 publikationen der skriver:

"Comparisons were made with placebo and the TNF- α inhibitor adalimumab, a standard-of-care biologic DMARD for patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis." [(Taylor, P. C., et al. (2017), page 653]

c) Af ovenstående følger det, at Olumiant har demonstreret superioritet over for den nuværende standard behandling. Dette er bakket op af RA-BEGIN1 samt RA-BEAM2 hvori forfatterne skriver:

"Our study showed that for the outcome measure used as the primary end point, the combination of baricitinib plus methotrexate was superior to adalimumab plus methotrexate, the latter being a current standard-of-care treatment in this patient population." [(Taylor, P. C., et al. (2017), page 661]

Please see below an elaboration from our medical advisor Esbjörn Larsson, MD, PhD, Rheumatologist.

In current treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) (as described in the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological DMARDs) both methotrexate (MTX) and TNF- α inhibitors are considered standard of care within different segments in the treatment algorithm. This is obvious from their respective placement and suggestions for use in these guidelines.

In phase 3 clinical trials leading to Olumiant's (baricitinib) approval, Olumiant has been studied in a variety of patient populations reflecting the current treatment algorithm. In the two head-to-head trials RA-BEGIN (Fleischmann, R., et al. (2017). "Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment." Arthritis Rheumatol 69(3): 506-517.) and RA-BEAM (Taylor, P. C., et al. (2017). "Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis." N Engl J Med 376(7): 652-662.) baricitinib demonstrated statistical superiority towards MTX and adalimumab respectively for a selection of pre-defined endpoints.

In RA-BEAM, baricitinib is compared head-to-head to one leading TNF- α inhibitor; adalimumab. Adalimumab was chosen as active comparator due to its position as one of the most widely used TNF- α inhibitors in the world. There is furthermore consensus that there are no clear differences in terms of efficacy or safety between the different biological DMARDs available on the market today. The EULAR GUIDELINES (Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:960–977. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715) states:

“Among the bDMARDs, there is no difference in outcomes, irrespective of their target. This conclusion rests on head-to-head trials, meta-analyses, the results of the SLRs and indirect comparison (the latter being less reliable and therefore least informative). Of note, the SLR also included available data from clinical trials of sarilumab, a human anti-IL-6 receptor antibody, and sirukumab, a human anti-IL-6 antibody, both of which are not approved at the present time; based on the SLR, the Task Force regarded these two antibodies and tocilizumab as having overall similar efficacy and safety.”

Baricitinib is the only drug that has demonstrated statistically significant validity for superiority towards a TNF- α inhibitor used in combination with MTX, which is recognized to be the most efficacious use of TNF-inhibitors (according to EULAR guidelines). The EULAR GUIDELINES states:

“The data suggest that baricitinib may be more efficacious than a TNF-inhibitor”. (RA-BEAM study N Engl J Med 2017;376:652-62.) DOI: 10.1056/NEJMoa1608345

There is another EMA approved JAK-inhibitor tofacitinib (promoted by Pfizer) that in a head-to-head study Oral Strategy (Fleischmann, R., et al. (2017). "Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial." Lancet 390(10093): 457-468. failed to demonstrate superiority vs adalimumab. The same study also demonstrated that tofacitinib vs tofacitinib + MTX was not shown to be non-inferior.”

2. Indikationsudvidelse

“Lilly mener ikke at dette er en indikationsudvidelse, da 'RA' er en alment benyttet forkortelse. Desuden linker Lilly til den fulde indikation i det forkortede produktresumé. Lilly er dog villig til, i fremtiden, at specificerer at Olumiant er til moderat- til svær RA, selvom vi ikke mener at vi har overtrådt reglerne.

Pfizer skriver i deres klage, at de har forsøgt at kontakte Lilly for at løse uoverensstemmelserne, uden at Lilly ville imødekomme deres krav. Det skal i den henseende bemærkes, at Lilly var villig til at ændre vores reklame i henhold til ovenstående, hvilket vi også meddelte Pfizer.”

3. Anprisninger i forhold til primære og sekundære endepunkter.

“In RA-BEAM, in addition to the primary objective, there were also secondary objectives and exploratory objectives which were pre-specified as per protocol:

a. Pre-specified secondary objective (per-protocol): Superiority for baricitinib vs adalimumab at Week 12 for:

- i. ACR20 response*
- ii. Change in DAS28-hsCRP*

b. Pre-specified exploratory endpoints; to compare baricitinib to adalimumab with regards to various efficacy measures:

- i. Among others; ACR 50:*
 - 1. Week 12 (result: significant higher)*
 - 2. Week 24: (result: numerically higher but not not significant)*
 - 3. Week 52: (result: significant higher)*
- ii. Other exploratory endpoints*

Hence, since the concerned secondary and exploratory endpoints were pre-specified and in alignment with the primary endpoints in the RA-BEAM study, the utilization of ACR50 is not misleading. In the RA-BEAM publication (Taylor, P. C., et al. (2017) the authors states on page 658:

“According to the statistical analysis plan, baricitinib was therefore considered to be significantly

superior to adalimumab (P = 0.01)."

For further details, please be referred to the publication for the RA-BEAM by Peter Taylor et al. Lilly concludes that we have clinical trial data included in our approved SmPC and published in peer reviewed journals that supports our claim that baricitinib has higher responses in several important clinical outcomes compared to a TNF- α inhibitor. The EULAR RA treatment guidelines from 2016 produced by several highly recognized rheumatologists have also been used to support our claim.

Pfizer skriver I deres klage, at de har forsøgt at kontakte Lilly for at løse uoverensstemmelserne, uden at Lilly ville imødekomme deres krav. Det skal i den henseende bemærkes at Lilly, også her, var villig til at ændre vores reklame (specificerer hvor der var statistisk signifikant forskel), hvilket vi også meddelte Pfizer."

Sagen blev sendt i supplerende høring den 23. november 2017, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 6. december 2017 havde Pfizer følgende supplerende bemærkninger;

1. Overskriften: "Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau"

- a) *"Det er ikke korrekt at ingen andre behandlinger har vist superioritet i forhold til adalimumab som nævnt i høringssvar fra Lilly. Jævnfør ADACTA studiet, et randomiseret double-blind, kontrolleret fase 4 superioritets studie med det godkendte lægemiddel tocilizumab. I denne head-to-head trial udviser tocilizumab som monoterapi superioritet over adalimumab monoterapi henover 24 uger, både på deres primære endepunkt "change in DAS28-ESR from baseline to week 24" samt i alle sekundære endepunkter, inklusiv ACR20/50/70 hvor der er korrigeret for multiplicitet.*

Ligeledes har sarilumab været testet i MONARCH studiet som monoterapi i en head-to-head trial med adalimumab monoterapi i 24 uger. Sarilumab udviser i MONARCH studiet også superioritet overfor adalimumab som vist ved DAS28-ESR målt uge 12 og 242. Argumentet for at baricitinib skulle tage RA behandling til det næste niveau grundet superioritet i RA-BEAM studiet, og dette skulle være det eneste studie, der kan påvise superioritet til bDMARDs er derfor ikke validt.

- b) *Selvom der i RADS baggrundsnotat beskrives hvordan bDMARDs ikke har forskel i effekten, beskrives tocilizumabs monoterapi superioritet også, idet de beskriver TARP et al's meta-analyse, hvori tocilizumab og etanercept var statistisk signifikant mere effektiv (ACR50) end adalimumab og certolizumab ved monoterapi, og disse derfor anbefales som første og anden linje behandling ved sDMARDs-intolerante patienter^{3,4}.*

Dermed kan argumentet om at der ingen forskel er i bDMARDs ikke alene bruges som argument for, at RA-BEAM studiet viser superioritet i forhold til al anden RA behandling, da der i både ADACTA og MONARCH studiet samt TARP et al's metaanalyse er tegn på forskel i efficacy alt efter om behandlingen gives alene eller i kombination samt hvilke patientgrupper, der behandles^{1,2,4}.

- c) *Vi mener ikke at adalimumab+MTX kan stå alene som referencepunkt for standardbehandling i RA i forhold til at påtale sig, at man tager RA behandling til næste niveau. Adalimumab+MTX er blot én af mange behandlingsmuligheder i RA. csDMARD, herunder især MTX må betegnes som standardbehandling, hvortil bDMARDs og tsDMARDs alle har ud-*

vist superioritet. Derudover er det en antagelse, at andre bDMARDS ikke kan have superioritet i forhold til hinanden ved samtidig MTX behandling, da dette ikke er undersøgt i head-to-head trials. Derfor mener vi ikke at man kan bruge argumentet, at baricitinib+MTX har udvist superioritet til adalimumab+MTX som baggrund for at udtale sig om superioritet af al RA behandling.

Derudover mener vi ikke, at en argumentation for, at et lægemiddel tager behandlingen til det næste niveau kan begrundes alene med en superioritet i forhold til effektivitet. Vurderingen af lægemidlers placering er en kompleks vurdering, der også tager stilling til andre parametre, herunder bivirkninger og langtids effekter som f.eks. maligniteter, forekomsten af svære infektioner og kardiovaskulære events.

Desuagtet ovenstående ønsker Pfizer at understrege, at anprisningen "Olumiant tager RA behandling til det næste niveau" er meget generel og overordnet. Og den kan ikke dokumenteres i henhold til ENLI's krav, da der ikke findes head to head dokumentation overfor alle alternativer. Derfor må anprisningen gøres mere specifik i forhold til de data der foreligger fx i forhold til adalimumab."

2. Indikationsudvidelse

"Olumiant har hverken indikationen reumatoid artrit eller forkortelsen RA. Indikationen for Olumiant lyder: 'Behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Olumiant kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat' og indeholder derfor følgende begrænsninger:

1. moderat til svær aktiv reumatoid arthritis
2. voksne patienter
3. ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs)

Ovennævnte begrænsninger i indikationen fremgår ikke af annoncen, som blot nævner RA, og reklamen er dermed ikke fyldestgørende i forhold til ENLI's retningslinjer."

3. Anpriser i forhold til primære og sekundære endepunkter.

"Vedrørende Pfizers klage over brug af et eksplorativt endepunkt som primære budskab og eneste faktuelle information i en reklame, mener vi ikke, at kritikken er adresseret i svaret fra Lilly alene ved at beskrive, at de eksplorative endepunkter er præ-specificeret i protokollen. ACR50 er et eksplorativt endepunkt, hvor der ikke er korrigeret for multiplicitet og studiet er ikke powered til at beregne signifikans på eksplorative endepunkter, hvorfor statistikken ikke er fyldestgørende til at erklære signifikans med ACR50 baricitinib+MTX vs adalimumab+MTX. Jævnfør vores oprindelige klagepunkt for uddybelse."

Sagen blev sendt i supplerende høring den 6. december 2017, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 20. december 2017 havde Eli Lilly følgende supplerende bemærkninger;

1. Overskriften: "Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau"

"Lilly skriver i vores første høringssvar, at Olumiant+ methotrexat (MTX) er den første og eneste behandling, der har vist superioritet over adalimumab+MTX altså kombinationsterapi. Dette er stadig korrekt. De studier Pfizer henviser til, er alle sammen studier der vedrører monoterapi. Det er der primært to problemer ved:

1. Monoterapi er ikke set som værende standard terapi for moderat til svær reumatoid artrit jf EULAR guidelines og hjemlige behandlingsvejledninger.
2. Behandling med adalimumab uden MTX er ikke den optimale måde at anvende adalimumab på (se uddybende svar nedenfor, på engelsk, fra Lillys medicinske rådgiver Esbjörn Larsson, MD, PhD og speciallæge i reumatologi).

We do agree that treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA) is a complex task and has to be personalized, taking into account both the patient and the treatments characteristics. However, Lilly considers it to be an important improvement in the treatment of RA to demonstrate superiority in two head-to-head studies vs. the two gold standard therapies; first in a study vs MTX, and then vs Humira+MTX, the most widely used TNF-alfa blocker in the world. Thus Olumiant has achieved results that no other treatments have demonstrated, therefore we use the wording taking the RA treatment to next level.

1a

Lilly concludes that the head-to-head trial RA-BEAM[1], to this date, is the only study that has shown superiority towards adalimumab used in combination with MTX. The studies that Pfizer refers to is adalimumab compared to IL-6 blockade in monotherapy which is not the optimal way to use a TNF-alfa blocker in the treatment of RA[2]. The most effective way to use a TNF-alfa blocker for RA is in combination with MTX [3].

Further on, it is worth noticing, that the response level for Olumiant evaluated with the primary endpoint ACR 20 has never been higher in a MTX inadequate response RA population [1].

1b

In the banner, we are not discussing monotherapy. RADS mentions, that there is so far no proof of differences in clinical effect among bDMARD for the treatment of RA and this is also what EULAR concludes in their guidelines for RA treatment.

1c

Olumiant has shown statistically superiority towards both MTX, in RA-BEGIN[4], and towards adalimumab+MTX in RA-BEAM[1] (both widely recognized as the standard treatment for RA).

The EULAR guidelines [5] furthermore concludes, that there are no proof of differences in efficacy among bDMARDs used in combination with MTX by stating: Among the bDMARDs, there is no difference in outcomes, irrespective of their target. This conclusion rests on head-to-head trials, meta-analyses, the results of the SLRs [systemic literature review] and indirect comparison (the latter being less reliable and therefore least informative). The EULAR guidelines clearly defines, that if the patient is failing to respond adequately on MTX, and prognostic unfavourable factors are present, you should add a bDMARD or a JAK inhibitor i.e. in combination with MTX.

Pfizer speculates that maybe other bDMARD's can be superior to adalimumab+MTX however, no head-to-head studies have been performed to show that. We cannot comment on studies that have not been performed, and EULAR and RADS have both made their conclusions on existing information. A head-to-head study with abatacept vs adalimumab where both drugs were used in combination with MTX demonstrated inferiority of abatacept. Further, the Pfizer sponsored study 'Oral Strategy' [6] with tofacitinib+MTX regrettably failed to demonstrate superiority towards adalimumab+MTX and tofacitinib in monotherapy was not non-inferior (i.e. inferior) to adalimumab+MTX"

2. Indikationsudvidelse

""RA' dvs. Reumatoid Artrit er en diagnose der kun bruges til voksne patienter. Såfremt der er tale om børn bruges andre diagnoser såsom 'juvenil idiopatisk artrit""

3. Anprisninger i forhold til primære og sekundære endepunkter.

"Data vedrørende ACR50 er publiceret online i det anerkendte peer reviewed tidsskrift New England Journal of Medicine, og er desuden inkluderet i det af myndighederne godkendte SmPC."

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

Granskningsmandspanelets vurdering og afgørelse:

I forhold til de 3 klagepunkter har Granskningsmandspanelet lavet følgende vurdering:

1. Overskriften: "Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau":

I reklamen udgør overskriften "*Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau*" en iøjnefaldende og central del af reklamens samlede udtryk. Overskriften underbygges i reklamen af udsagnet "*Større ACR50 respons ved Olumiant + MTX vs. adalimumab + MTX efter 8 uger og vedvarende op til 52 uger*". Begge udsagn tager afsæt i referencen: Taylor PC et al. NEJM 2017;376:652-62.

Vurderingen af hvorvidt kommercielle (generaliserende) udsagn er tilstrækkeligt fyldestgørende og saglige er generelt kompleks. Der vil ofte være behov for at underbygge kommercielle udsagn med videnskabelige udsagn/data, der direkte i reklamesammenhængen nuancerer informationsniveauet i tilstrækkeligt omfang. Om end dette kan være besværligt i situationer, hvor reklamens omfang søges reduceret f.eks. til en banner-annonce, er det dog Granskningsmandspanelets vurdering, at en reklame overordnet skal besidde et fyldestgørende informationsniveau, som er uafhængigt af reklameformat og reklameomfang.

I nærværende reklame støttes den kommercielle overskrift (*Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau*) med underudsagnet "*Større ACR50 respons ved Olumiant + MTX vs. adalimumab + MTX efter 8 uger og vedvarende op til 52 uger*". Dette udsagn har afsæt i et eksplorativt sekundært endepunkt, der overvejende gengives og bearbejdes i kildens supplementary appendix (og som behandles statistisk anderledes, da det ikke indgår som et af de 'major secondary endpoints' i undersøgelsen, jf. kildens metode-sektion).

Det er som udgangspunkt Granskningsmandspanelets opfattelse, at der generelt er mulighed for differentiering på f.eks. sekundære eller tertiære endepunkter under hensynstagen til lægemidlets indikationsområde samt kravene om fyldestgørende og saglig reklame oplyst i Reklamekodeksets § 4, stk. 2 (se nærmere behandling af dette aspekt i klagens pkt. 3).

Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at overskriften "*Olumiant tager behandlingen af RA til næste niveau*" i sin grundform antyder sammenligning med øvrige behandlingsregimer/muligheder, herunder angående bDMARDS og tsDMARDS, mens reklamen, den underliggende reference samt det understøttende udsagn alene afspejler baricitinib+mtx vs. adalimumab+mtx. Det skal bemærkes, at selvom EU-LAR og RADS i den videnskabelige diskussion om behandling af sygdommen sidestiller diverse bDMARDS, og at adalimumab+mtx kan anses som en gængs kombinationsbehandling, bør der i reklamemæssig kontekst undgås ekstrapolering til klasseeffekt og/eller behandlingsregimeeffekt. Det er derfor Granskningsmandspanelets vurdering, at der ikke i reklamen foreligger et tilstrækkeligt dokumentationsgrundlag for

udsagnet, hvorfor udsagnet findes i strid med saglighedsbegrebet indeholdt i Reklamekodeksets § 4, stk. 2, jf. § 7, stk. 1.

Klager gives derfor medhold.

2. Indikationsudvidelse

I reklamen, der antager form som en elektronisk banner-annonce, angives sygdomsområdet "RA" i overskriften. Reklamens pligtoplysninger (pligttekst) kan tilgås ét-klik-væk. Lægemidlets fulde indikation er *"Olumiant er indiceret til behandling af moderat til svær aktiv reumatoid arthritis hos voksne patienter, der ikke har responderet tilstrækkeligt på eller ikke tåler et eller flere sygdomsmodificerende antireumatiske lægemidler (DMARDs). Olumiant kan anvendes som monoterapi eller i kombination med methotrexat"*.

Det fremgår af vejledningen til Reklamekodeksets § 5, stk. 2, at de påkrævede ledsagende pligtoplysninger som udgangspunkt skal være sammenhængende med selve reklamen, om end der af praktiske hensyn i visse reklameformater er mulighed for en adskillelse.

Det fremgår af vejledningen til Reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 3, at hvis indikationen for et lægemiddel angives flere gange i en reklame:

"...skal lægemidlets fulde indikation for det givne sygdomsområde tydeligt fremgå, hvor sygdomsområdet nævnes først, og hvor det er mest fremtrædende. ENLI accepterer, at den eventuelt forkortede formulering fra produktresuméet til brug i pligtteksten anvendes hertil, såfremt væsentlig information, som kan tænkes at blive tillagt betydning af den ordinerende læge, ikke udelades. I resten af materialet accepterer ENLI, at der anføres forkortede formuleringer heraf, f.eks. smertelindring, depression og lign.

I AN-2017-2394 bemærker Ankenævnet, at bestemmelsen i § 5, stk. 1, nr. 3, "understreger, at angivelse af indikationsområdet for et lægemiddel er centralt i reklamer for lægemidler. Lægemidlets produktresumé skal være en integreret og iøjnefaldende del af reklamen, som den typiske læser (sundhedsperson) ikke kan undgå at tage stilling til som en del af reklamens samlede budskab. Derfor kravet om, at den fulde indikation (produktresuméet) skal fremgå tydeligt, hvor sygdomsområdet nævnes først." Dog bemærker Ankenævnet, at såfremt reklamematerialet alene udgør ét ark (evt. med skrift både på for- og bagside), stilles der ikke krav til, hvor på arket den fulde indikation fremgår, jf. AN-2017-2394."

Det er Granskningsmandspanelet vurdering, at lægemidlets fulde indikation rummer flere for(be)hold af relevans for modtageren af reklamen. Disse informationer afspejles ikke i det anvendte forsimplede indikationsområde, der benyttes i selve reklamen, om end reklamen indeholder pligtoplysninger på en separat side (ét-klik-væk).

Væsentlige og nødvendige oplysninger af betydning for fyldestgørende og retvisende reklame kan som udgangspunkt ikke adskilles fra den konkrete reklamebærende del. I nærværende situation, hvor forholdene i lægemidlets indikation skal tages in mente i forhold til reklamens helhedsindtryk, vurderes hensynet til fyldestgørende information ved anførsel af lægemidlets fulde indikation på den reklamebærende

del som essentiel. Granskningsmandspanelet vurderer således, at den nævnte afgørelse (AN-2017-2395) alene vedrører det skitserede scenarie (1 ark) som en specifik undtagelse til dette hensyn.

Klager gives ikke medhold angående regelret indikationsudvidelse. Granskningsmandspanelet finder dog, at reklamen er i strid med Reklamekodeksets § 4, stk. 2, idet væsentlige og fyldestgørende oplysninger af betydning for reklamens informationsniveau ikke fremgår direkte af den reklamebærende del i nær relation til de respektive udsagn.

3. Anprisninger i forhold til primære og sekundære endepunkter

I nærværende sag anvendes et eksplorativt sekundært endepunkt i reklamens kilde som supporterende udsagn til overskriften. Det fremgår af kildens metodesektion, at *“For the primary end point, baricitinib was compared with placebo on the basis of the proportion of patients at week 12 with a 20% response according to the criteria of the American College of Rheumatology (ACR20 response)”*. Det fremgår yderligere af kildens metodesektion, at *“major secondary end-points”* omfattede *“...the progression of joint damage [...] changes in physical function, as assessed with the HAQ-DI [...] and in disease activity, as assessed with the Disease Activity Score for 28 joints (DAS28) with the use of high-sensitivity C-reactive protein (DAS28-CRP) [...] remission rate as measured with the Simplified Disease Activity Index (SDAI) [...]”*. Det fremgår afslutningsvist af kildens metodeafsnit, at *“Secondary and exploratory end points that were not controlled for multiplicity involved comparisons of all applicable groups at each time point (with no use of placebo after week 24) for all efficacy measures mentioned above and other measures. These other measures included ACR50 and ACR70 response rates (i.e., 50% and 70% improvement, respectively), DAS28 with the use of the erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR), and the Clinical Disease Activity Index”*.

Som anført i klagens pkt. 1 er det Granskningsmandspanelet vurdering, at der generelt er mulighed for differentiering på f.eks. sekundære eller tertiære endepunkter under hensynstagen til lægemidlets indikationsområde samt kravene om fyldestgørende og saglig reklame oplistet i Reklamekodeksets § 4, stk. 2. Det vil ofte indebære, særligt i situationer hvor sådanne endepunkter anvendes som en væsentlig del af en reklame, at man af hensyn til kravet om fyldestgørende informationsniveau implementerer en kort redegørelse af studiet, dets endepunkter og resultatet heraf (en kort studiebeskrivelse).

Det er Granskningsmandspanelet vurdering, at nærværende reklame ikke indeholder tilstrækkeligt informationsgrundlag om studiet og dets endepunkter, idet der alene præsenteres et eksplorativt sekundært endepunkt (herunder som støtte til overskriften behandlet i klagens pkt. 1). Det indebærer en risiko for, at man som modtagende sundhedsperson formoder, at studiet primært betragter ACR50 responsraten op til 52 uger for baricitinib+mtx vs. adalimumab+mtx.

Klager gives ikke medhold, hvad angår anvendeligheden af øvrige relevante endepunkter fra et studie i reklamemateriale, men gives medhold i at kravet til fyldestgørende informationsgrundlag, jf. Reklamekodeksets § 4, stik. 2, ikke findes opfyldt for nærværende reklame, hvilket vurderes hensigtsmæssigt, når der anvendes eksplorative endepunkter i en kommerciel kontekst.

Afgørelse:

Eli Lilly Danmark A/S findes således at have overtrådt Reklamekodeksets § 4, stk. 2 og pålægges som følge heraf følgende sanktioner(er):

Sanktion:

- Eli Lilly Danmark A/S pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form.
- Eli Lilly Danmark A/S pålægges endvidere en bøde på kr. 40.000 + moms i henhold til ENLI's Sanktions- og gebyrregulativ § 4, stk. 1, litra e).

Kopi af nærværende skrivelse sendes til klager hhv. indklagede og til Lægemiddelstyrelsen til orientering, når sagen er endelig.

Med venlig hilsen

Kasper Hasseriis Andersen
Lægefaglig granskningsmand