

AN-2018-2220, Udeladelse af relevante referencer, vildledning

Ankenævnets sagsnr.:	AN-2018-2220
Afgørelsesdato:	18. juni 2018
Ankenævn:	Strange Beck (formand), Lars Almblom, og Henrik Ullum
Anke af afgørelse:	KO-2018-1256 af 14. maj 2018
Klageemne:	Reklamekodeks § 4, stk. 2, jf. § 7, stk. 1 og stk. 3
Anket af:	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, og Bristol-Myers Squibb Denmark, filial af Bristol-Myers Squibb AB Sverige, Lyngby Hovedgaden 98 3, 2800 Lyngby (tilsammen benævnt "BMS/Pfizer")

Denne sag vedrører BMS/Pfizers anmodning om Ankenævnets stillingtagen til Granskningsmandspanelet's afgørelse i sag KO-2018-1256 af 14. maj 2018 i relation til spørgsmålet om, hvorvidt det af BMS/Pfizer fremlagte vurderingsgrundlag i forbindelse med anmodning om forhåndsgodkendelse af en reklame var utilstrækkeligt.

Sagens omstændigheder

Den 16. marts 2018 indsender Boehringer-Ingelheim en klage over en annonce for lægemidlet Eliquis (apixaban) udarbejdet af BMS/Pfizer og bragt i BestPractice, januar 2018. Annoncen var forhåndsgodkendt af ENLI den 4. december 2018.

Annoncen har følgende hovedbudskab: For patienter med NVAF er ELIQUIS det eneste NOAK, der viser både superioritet i reduktion af risikoen for apopleksi/systemisk emboli vs Warfarin og superioritet baseret på færre større blødninger vs. Warfarin. Som reference anvendes Eliquis' registreringsstudie (Granger, 2011).

Det er Boehringer-Ingelheims opfattelse, at læseren af annoncen fejlagtigt bliver ledt til at tro, at Eliquis er den eneste NOAK, der både har vist superioritet med hensyn til effekt og større blødninger vs Warfarin. Boehringer-Ingelheim finder, at dette er vildledende, idet der laves en indirekte sammenligning mellem NOAK-registreringsstudier med forskellige studiedesign, og fordi Boehringer-Ingelheims lægemiddel Pradaxa også har vist superioritet med hensyn til effekt og forekomst af større blødninger. Flere publicerede studier godtgør, at Pradaxa, er Warfarin overlegent i forhold til til effekt og risiko for større blødninger. Det drejer sig om Connolly (NEJM 2009) og Lip (Thromb Haemost 2014), der ikke var angivet i forbindelse med Pfizer/BMS' anmodning om forhåndsgodkendelse.

Den 14. maj 2018 træffer Granskningsmandspanelet afgørelse i sagen.

Granskningsmandspanelet understreger, at det ifølge § 6, stk. 2 i Sagsbehandlingsregler for ENLI er virksomhedens ansvar at tilvejebringe den nødvendige og retvisende information i forbindelse med anmodningen, således at Granskningsmandspanelet kan træffe afgørelse om forhåndsgodkendelse på et oplyst grundlag. Da BMS/Pfizer har undladt at henvise til relevante referencer i form af publikationer i høj-impact tidsskrifter, der var offentligt tilgængelige på tidspunktet for anmodningen om forhåndsgodkendelse, og som kunne have stor betydning for Granskningsmandspanelets vurdering af reklamens brug af påstanden "*eneste*", bortfalder forhåndsgodkendelsen af 4. december 2017 bortfalder, jf. Sagsbehandlingsreglernes § 6, stk. 4. Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at undladelsen af at medtage referencer kan give et misvisende og negativt indtryk af lægemidlets effekt i forhold til sammenlignelige lægemidler, og at dette udgør en overtrædelse af Reklamekodeks § 4, stk. 2, jf. § 7, stk. 1 og 3, idet reklamen derved ikke er fyldestgørende og kan være vildledende for læseren. BMS/Pfizer pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form. Virksomhederne pålægges endvidere hver især en bøde på 30.000 kr. + moms i henhold til Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4, stk. 1, litra e).

Den 25. maj 2018 anker BMS/Pfizer Granskningsmandspanelets afgørelse af 14. maj 2018.

Ankenævnet har anmodet Granskningsmandspanelet og Boehringer-Ingelheim om at fremkomme med eventuelle bemærkninger og supplerende oplysninger i forbindelse med anken. Boehringer-Ingelheim har fremsendt sine bemærkninger ved brev af 8. juni 2018.

BMS/Pfizers anbringender

BMS/Pfizer gør i anken af 25. maj 2018 navnlig følgende gældende:

- Med anken ønsker BMS/Pfizer at sikre, at ENLIs krav til dokumentation af lægemiddelan-

prisninger også er gældende i en situation som denne, hvor BMS/Pfizer vil fremhæve en produktfordel som den eneste i NOAK gruppen, og konkurrenten hævder at have dokumentation for et tilsvarende statement for eget produkt. Kravet til konkurrentens bevisbyrde må i denne situation være sidestillet med kravet til dokumentation for det primære statement. Alt andet vil umiddelbart være svært at retfærdiggøre og forstå.

- Dokumentation for Eliquis' virkning på risiko for apopleksi/systemisk emboli og større blødninger fremgår af SmPC samt det publicerede fase 3 studie (ARISTOTLE= Granger referencen). Tvisten vedrører, hvorvidt Pradaxa kan dokumentere tilsvarende data på risiko for apopleksi/systemisk emboli og større blødninger. Hvis Boehringer-Ingelheim ønsker at fremkomme med et statement om Pradaxa, at der er vist superioritet både i risikoen for apopleksi/systemisk emboli og færre større blødninger, skal det dokumenteres på tilsvarende vis som for Eliquis. Dvs data skal være offentliggjort i SmPC og/eller i et klinisk studie (for Pradaxa er det RELY studiet/Connolly referencen). I Connolly studiet konkluderes det, at Pradaxa 110 mg har vist samme risiko for apopleksi/systemisk emboli som Warfarin, men er associeret med færre større blødninger. Pradaxa 150 mg har vist superioritet på risiko for apopleksi/systemisk emboli, men sammenlignelig effekt på større blødninger. Eftersom studiet er designet med 2 parallel arme med hver sin BID dosering (150 mg eller 110 mg), er det ikke videnskabeligt korrekt at udlede, at der er superioritet på begge endepunkter for Pradaxa, idet man ikke kan tage ét resultat fra en dosis og projicere over på den anden dosis. Der er således ikke belæg for dette statement ud fra studiets konklusioner, og Boehringer-Ingelheim vil ikke kunne anvende dette statement i en reklame.

- I ARISTOTLE (fase 3 studiet på Eliquis = Granger referencen) var der kun én streng (Eliquis 5 mg BID versus Warfarin) med strikte dosisreduktionskriterier til 2.5 mg BID. Endepunktsanalysen forholder sig således kun til denne streng. I en sekundær analyse af den meget mindre dosisreduktionsgruppe ses ingen interaktion mellem resultatet for denne gruppe og hele gruppen, hvilket betyder at både 5 mg BID og 2.5 mg BID falder ind under hovedkonklusionerne for ARISTOTLE studiet.

- Ud over Connolly studiet fremfører Boehringer-Ingelheim LIP studiet. Dette studie er en ikke-prædefineret posthoc simulering af ovennævnte data fra RELY studiet, hvor man analyserer og ekstrapolerer på tværs af doserne. Analysen konkluderer meget forsigtigt, at denne posthoc simulering kan ("may") være associeret med superior efficacy og safety sammenlignet med Warfarin. Dette studie er hypotesegenerende og ikke konklusivt, hvilket man også selv pointerer i publikationen. Derfor bør analysen ikke tillægges samme dokumentationsværdi som konklusionerne fra selve studiet. Granskningsmandspanelet nævner, at analysen er publiceret i et high impact tidsskrift. Det er nyt for os, at det i sig selv kan kvalificere brug af simulerede posthoc analyser, som dokumentation af markante claims i reklamer. Vi anerkender den hypotesegenerende værdi af analysen, men må fastholde at dokumentationsværdien i forhold til lægemiddelreklame ikke er opfyldt. Og det er tilmed ikke i overensstemmelse med det ENLI selv underviser i på kurserne, hvor dokumentationshierarkiet netop fremhæves, som et vigtig ele-

ment at have med i vurderingerne af dokumentationsgrundlaget.

- For yderligere at dokumentere korrektheden i BMS/Pfizers vurdering i sagen, henvises til de europæiske (ESC) atrieflimren guidelines, som er tiltrådt af Dansk Cardiologisk Selskab (DCS). Her fremlægges en præcisering af de væsentligste og primære fund i Pradaxa studiet, RE-LY og Eliquis studiet, ARISTOTLE. Teksten herunder er fra seneste guideline opdatering, som blev endorseret af DCS i 2017. Det er den samme tekst, der er at finde i forrige (2012) ESC guideline, som blandt andet blev til på foranledning af de tre randomiserede kliniske studiers publicering og NOAKs hastige optag i den kliniske håndtering af atrieflimren. At det forholder sig som BMS-Pfizer Alliancen beskriver, er således fuldstændig i tråd med det, der betragtes som absolut evidens, og at der ikke er ændret på ordlyden i de successive guidelines frem til i dag underbygger Eliquis' claims rigtighed og langtidsholdbarhed.

Teksten fra ESC guidelines:

Eliquis:

In the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial, apixaban 5 mg twice daily reduced stroke or systemic embolism by 21% compared with warfarin, combined with a 31% reduction in major bleeding and an 11% reduction in all-cause mortality (all statistically significant).

Pradaxa:

In the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study, dabigatran 150 mg twice daily reduced stroke and systemic embolism by 35% compared with warfarin without a significant difference in major bleeding events. Dabigatran 110 mg twice daily was non-inferior to warfarin for prevention of stroke and systemic embolism, with 20% fewer major bleeding events.

- Som det fremgår af sagen har BMS/Pfizer tidligere fået forhåndsgodkendt annoncen, men Granskningsmandspanelet frafalder godkendelsen, da det hævdes, at ENLI ikke er blevet fuldt oplyst i sagen. BMS/Pfizers har fremsendt alle SmPC'er i NOAK gruppen, og i Pradaxa SmPC'et er RELY data (=Connolly studiet) fremlagt meget detaljeret, i særdeleshed i forhold til denne konkrete problemstilling. Connolly studiet konkluderer fuldstændig på linje med, hvad der står i SmPC'et. LIP studiet blev ikke fremsendt, da BMS/Pfizer ikke har tillagt det tilstrækkelig dokumentationsværdi i forhold til denne sag, da det blot er en posthoc simulering og ikke et nyt klinisk studie. BMS/Pfizer mener ikke, at studiet tilfører sagen nye afgørende oplysninger, der kan påvirke vurderingen af sagen, og er derfor ikke enig i at vurderingsgrundlaget har været utilstrækkelig.

Granskningsmandspanelets anbringender

Granskningsmandspanelet gør i høringsvar af 12. juni 2018 navnlig følgende gældende:

- BMS/Pfizer har fået den pågældende reklame forhåndsgodkendt af Granskningsmandspanelet den 4. december 2017. I den oprindeligt indsendte reklame var én af de primære punkter

anvendelse af ordet "*eneste*", der ikke i første omgang sås dokumentation for i forhold til Reklamekodeks. Påstanden var, at Eliquis fra BMS/Pfizer var den eneste ud af de i alt fire NOAKs på markedet, der kunne reducere risikoen for apopleksi eller systemisk emboli i forhold til Warfarin samt reducere risikoen for større blødninger i forhold til Warfarin. BMS/Pfizer supplerede på Granskningsmandspanelet's opfordring med en reference fra NEJM 2011 (Granger) og alle 4 produktresuméer. Granskningsmandspanelet fandt på den baggrund, at der var dokumentation for påstanden "*eneste*", hvorefter reklamen blev godkendt.

- Ifølge § 6, stk. 2 i Sagsbehandlingsregler for ENLI er det virksomhedens ansvar at tilvejebringe den nødvendige og retvisende information om aktiviteten i forbindelse med anmodningen, således at Granskningsmandspanelet kan træffe afgørelse om forhåndsgodkendelse på et oplyst grundlag. I forbindelse med Boehringer-Ingelheims klage over BMS/Pfizers reklame bragt i BestPractice, anførte Boehringer-Ingelheim, at der er flere publicerede studier, der godtgør, at også Boehringer-Ingelheims NOAK-lægemiddel, Pradaxa, er Warfarin overlegent (superior) i forhold til effekt og risiko for større blødninger - det drejer sig om to referencer (der ikke var angivet i forbindelse med BMS/Pfizers anmodning om forhåndsvurdering) nemlig Connolly (NEJM 2009) og Lip (Thromb Haemost 2014). Det er Granskningsmandspanelet's vurdering, at BMS/Pfizer ved deres anmodning om forhåndsvurdering forud for den 4. december 2017 har undladt at henvise til relevante referencer i form af publikationer i høj-impact tidsskrifter. Disse referencer var offentligt tilgængelige på tidspunktet for anmodningen om forhåndsgodkendelse og kunne have stor betydning for Granskningsmandspanelet's vurdering af reklamens brug af påstanden "*eneste*".

- Granskningsmandspanelet finder, at BMS/Pfizer burde have tillagt det nævnte Lip-studie tilstrækkelig dokumentationsværdi, således at det som minimum blev tilsendt Granskningsmandspanelet til vurdering i forbindelse med forhåndsgodkendelsen. Studiet er ikke - som anført af Pfizer/BMS - et simulationsstudie, men er baseret på data fra 12.000 patienter inkluderet i det kliniske RE-LY studie. Granskningsmandspanelet finder, at studiet har en sådan tyngde, at der ikke var evidens for BMS/Pfizers claim om, at Eliquis er det eneste NOAK, der både viser superioritet i risikoen for apopleksi/systemisk emboli og superioritet baseret på færre større blødninger i forhold til Warfarin. Havde Granskningsmandspanelet haft kendskab til Lip-studiet, havde BMS/Pfizer ikke fået forhåndsgodkendt anprisningen "*eneste*".

Boehringer-Ingelheims anbringender

Boehringer-Ingelheim gør i høringssvar af 8. juni 2018 navnlig følgende gældende:

- Boehringer-Ingelheim er enig med Granskningsmandspanelet i afgørelsen af 14. maj 2018 i forhold til, at BMS/Pfizer ikke forsynede ENLI med nødvendig og retvisende dokumentation for brug af ordet "*eneste*" i annoncens hovedbudskab.

- På direkte forespørgsel fra ENLI vedrørende dokumentation valgte BMS/Pfizer udelukkende at sende registreringsstudiet for Eliquis (samt SPC'er for alle NOAKs), men ikke registreringsstudier for de tre andre NOAKs. BMS/Pfizer forsvarede dette med, at RE-LY studiet refereres meget detaljeret i Pradaxas SPC. Dertil vil Boehringer-Ingelheim gerne påpege, at følgende vigtige konklusion i forhold til budskabet i annoncen ikke er gengivet i Pradaxas SPC: *"In addition, the 150-mg dose of dabigatran was superior to warfarin with respect to stroke or systemic embolism, and the 110-mg dose was superior to warfarin with respect to major bleeding."*

- Boehringer-Ingelheim fastholder, at budskaberne i annoncen er en unfair sammenligning, der vildleder læseren til at tro, at Eliquis er den eneste NOAK-behandling, der har vist bedre effekt og sikkerhed vs Warfarin - uanset dosis. Der findes ydermere ingen data specifikt på de patienter, der behandles med Eliquis 2,5 mg, hvilket i Danmark udgør knap 40 % af alle Eliquis-patienter. Læseren af annoncen forledes til at tro, at påstanden om superioritet af Eliquis gælder alle patienter, der får Eliquis.

- Boehringer-Ingelheim mener, at hverken Eliquis eller Pradaxa på en så forsimplet måde kan angive, at der er superioritet for både effekt og sikkerhed. For Pradaxa opnås dette ved individuel betragtning af de to doser, men ingen patienter får begge doser. Da der ikke findes data for de enkelte doser af Eliquis, opnås superioritet ved analyse af data for begge doser samlet, men igen, ingen patienter får en blanding af begge doser.

- Samlet set mener Boehringer-Ingelheim stadig ikke, at man kan sammenligne de fire NOAKs på en så simpel måde som forsøgt i annoncen. Der er vigtige forskelle i registrerings-studierne. I Boehringer-Ingelheims høringsvar af 13. april 2018 redegøres for, hvorfor sammenligning af blot to af disse studier er problematisk.

Ankenævnets bemærkninger og konklusion

Ved anmodning om forhåndsvurdering skal der henvises til alle relevante referencer, der er offentligt tilgængelige på dette tidspunkt, jf. § 6, stk. 2 i Sagsbehandlingsregler for ENLI. Det er virksomhedens ansvar at tilvejebringe den nødvendige og retvisende information om aktiviteten i forbindelse med anmodningen.

Boehringer-Ingelheim påpeger, at BMS/Pfizer ved anmodningen om forhåndsvurdering skulle have henvist til to studier offentliggjort i high-impact tidsskrifter, Connolly (NEJM 2009) og Lip (Thromb Haemost 2014), da det ville have haft betydning for vurderingen af påstanden "eneste" i reklamen for Eliquis. Ankenævnet kan tilslutte sig dette. Ankenævnet lægger i denne forbindelse navnlig vægt på, at Lip-studiet, der er baseret på data fra 12.000 patienter, har en ikke uvæsentlig dokumentationsværdi.

For så vidt angår udsagnet i reklamen må det konstateres, at det ikke er muligt umiddelbart at sammenligne de nævnte studier, der er designet forskelligt. Ankenævnet finder derfor, at der ikke er tilstrækkeligt grundlag for reklamens påstand om, at Eliquis er det eneste NOAK, der både viser superioritet i risikoen for apopleksi/systemisk emboli og superioritet baseret på færre større blødninger i forhold til Warfarin.

Undladelsen af at medtage relevante referencer kan give et misvisende indtryk af lægemidlets effekt i forhold til sammenlignelige lægemidler. Dette er en overtrædelse af Reklamekodeks § 4, stk. 2, jf. § 7, stk. 1 og stk. 3. Ankenævnet kan dermed tilslutte sig, at forhåndsgodkendelsen af 4. december 2017 bortfalder, jf. Sagsbehandlingsreglernes § 6, stk. 4.

Ankenævnets afgørelse

Granskningsmandspanelet's afgørelse af 14. maj 2018 stadfæstes.

BMS/Pfizer pålægges at ophøre med at anvende reklamen i den foreliggende form. Virksomhederne pålægges endvidere hver en bøde på 30.000 kr. + moms i henhold til Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4, stk. 1, litra e).

I tillæg hertil pålægges virksomhederne et gebyr på 6.000 kr. + moms, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 7, stk. 8.