

## **AN-2018-3964, sammenlignende reklame**

Ankenævnets sagsnr.:	AN-2018-3964
Afgørelsesdato:	22. oktober 2018
Ankenævn:	Strange Beck (formand), Lars Almbloom, og Henrik Ulum
Anke af afgørelse:	KO-2018-2548 af 3. september 2018
Klageemne:	Reklamekodeks § 8, stk. 1
Anket af:	Bayer A/S, Arne Jacobsens Allé 13, 6, 2300 København S ("Bayer")

Denne sag vedrører Bayers anmodning om Ankenævnets stillingtagen til Granskningsmandspanelets afgørelse i sag KO-2018-2548 af 3. september 2018 i relation til spørgsmålet om, hvorvidt Bayer i forbindelse med et symposium har handlet i strid med bestemmelsen i Reklamekodeks § 8, stk. 1 om sammenlignende reklame.

### **Sagens omstændigheder**

Den 22. juni 2018 indsender AstraZeneca A/S ("AstraZeneca") en klage over et firmasponsoreret frokostsymposium afholdt af Bayer i forbindelse med Dansk Cardiologisk Selskabs årsmøde den 4. maj 2018. Klagen vedrører flere forhold i relation til præsentationen "*Antithrombotic Therapies in Coronary Artery Disease (CAD)*" afholdt af professor NN under symposiet.

I klagen gør AstraZeneca blandt andet gældende, at præsentationen indeholdt off-label omtale af Bayers lægemiddel Xarelto (rivaroxaban) i form af præsentation af studiet COMPASS, som omhandler to ikke godkendte indikationer for Xarelto (rivaroxaban) - Coronary Artery Disease, CAD, og Peripheral Artery Disease, PAD. Endvidere finder AstraZeneca, at der er foretaget en

illojal sammenligning mellem Xarelto (rivaroxaban) og AstraZenecas lægemiddel Brilique (ticagrelor), især fordi der under præsentationen blev vist et sammenligningskema, som indeholdt en indirekte sammenligning.

*Under sagen anfører Bayer blandt andet, at "...når NN vælger at fremvise et oversigtsbillede af de enkelte studieresultaters blødningsdata skal årsagen ikke findes i, at han ønsker at differentiere Xarelto fra Brilique (eller Clopidogrel), som har hver sine indikationsområder. Produkterne deler ikke den samme indikation og kan ikke erstatte hinanden i behandlingen af den omtalte patientkategori. De supplerer derimod hinanden i bestræbelserne på at give patienten den maksimale beskyttelse mod tilbagevendende kardiovaskulære hændelser." Desuden anføres, at da "... fokus udelukkende er rettet mod bekymringen for blødninger anser Bayer også, at præsentation af blødningsdata fra lignende kombinationsstudier er fyldestgørende i sin helhed når blødningsdata præsenteres isoleret og på tværs af indikationer også uden specifik angivelse af inklusion - og eksklusionsskriterierne inden for produkternes forskellige indikationsområder. Når alle tilnærmelsesvis lignende kombinationsbehandlinger er medtaget kan det ikke med rimelighed være andet end fyldestgørende."*

Den 3. september 2018 træffer Granskningsmandspanelet afgørelse i sagen. Granskningsmandspanelet fastslår, at symposiet må betragtes som en reklameaktivitet, da det er placeret i frokostpausen under årsmødet og ikke er en del af det officielle program. Symposiet er dermed underlagt de gældende reklameregler. Bayer er som arrangør af symposiet ansvarlig for overholdelsen af disse regler. Selve omtalen af COMPASS-studiet finder Granskningsmandspanelet er i strid med Reklamekodeks § 4, stk. 2, idet omtalen går ud over den godkendte indikation, som fremgår af produktresuméet. Indikationsområdet er dermed angivet ukorrekt. Granskningsmandspanelet lægger desuden til grund, at der er foretaget sammenligning mellem Xarelto (rivaroxaban) og Brilique (ticagrelor), da oplægsholderen på tværs af lægemidler sammenligner effekt- og sikkerhedsendepunkter. Ifølge Reklamekodeks § 8, stk. 1, må sammenligning kun finde sted mellem lægemidler, som det objektivt set er relevant at sammenligne med, det vil sige lægemidler med sammenfaldende område. Xarelto og Brilique har ikke samme indikation. Der er derfor foretaget en sammenligning i strid med Reklamekodeks § 8, stk. 1.

Bayer pålægges en bøde på 50.000 kr. + moms i henhold til Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4, stk. 1, litra h), for overtrædelse af Reklamekodeks § 8, stk. 1. Da Bayer allerede er pålagt en sanktion for overtrædelsen af Reklamekodeks § 4, stk. 2 vedrørende dette arrangement, jf. Granskningsmandspanelets afgørelse af 19. juli 2018 i sag KO-2018-2255, pålægges Bayer ikke yderligere sanktioner for dette forhold.

Den 1. oktober 2018 anker Bayer Granskningsmandspanelets afgørelse af 3. september 2018 for så vidt angår spørgsmålet om, hvorvidt Bayer i forbindelse med symposiet har handlet i strid med Reklamekodeks § 8, stk. 1.

Ankenævnet har anmodet Granskningsmandspanelet og AstraZeneca om at fremkomme med eventuelle bemærkninger og supplerende oplysninger i forbindelse med anken. AstraZeneca har fremsendt sine bemærkninger ved brev af 12. oktober 2018, mens Granskningsmandspanelet's bemærkninger er fremsendt ved brev af 15. oktober 2018.

### **Bayers anbringender**

Bayer gør i anken af 1. oktober 2018 navnlig følgende gældende:

- Bayer fastholder, at der ikke er foretaget en direkte sammenligning af lægemidler, hvorfor det ikke kan anses for stridende mod bestemmelsen om, at en lovlig sammenligning kun kan lade sig gøre ved sammenfaldende indikationer. Bayer er opmærksomme på gældende krav om, at ingen direkte sammenligning af lægemidler på tværs af studier og indikationer kan lade sig gøre og heller ikke i dette tilfælde er forsøgt gjort af NN.

- Granskningsmandspanelet har ikke vurderet, om der faktisk foreligger en direkte sammenligning af lægemidler, men ser ud til nærmest at lægge dette til grund, før man går over til at vurdere, om sammenligningen er lovlig, altså forudsat at direkte sammenligning har fundet sted. Genstand for vurderingen af, om der foreligger en sammenligning af lægemidler, er præsentationen, både slidesene og den mundtlige del, og i den forbindelse også et skema på en af slidesene. Det beskrevne skema kan imidlertid ikke vurderes isoleret, men må ses i lyset af den kontekst det er anvendt.

- Stigningen i blødningsrisiko er isoleret set interessant i vurderingen af, om det er muligt at ekstrapolere data fra studier i den akutte koronare tilstand gående imod den mere stabile kroniske tilstand, uanset forskellige indikationer for de omhandlede lægemidler. Skulle opfattelsen af kravet om identiske indikationer tolkes således at der ikke kan fremvises en præsentation, hvor forskellige behandlinger omtales, ville præsentationen kun kunne indeholde oplysninger om antikoagulantia i kombination med ASA, eftersom et indikationsssammenfald ikke er eksisterende. Det havde gjort emnet temmelig uinteressant og ville mangle opfattelsen af objektivitet og overblik over tilgængelige behandlingsmuligheder til rådighed over for patienterne, hvis ikke de omfattede studieresultater på neutral og objektiv vis kan fremvises, således som et af formålene med præsentationen var. Det synes klart at forskellige behandlingsmuligheder må kunne vises. Om behandlingsmuligheder kan listes i et sammenfattende oversigts-skema må bero på en konkret helhedsvurdering, ikke bare af det enkelte skema som vises, men af præsentationen i sin helhed herunder den mundtlige sammenhæng og formålet med brugen af det aktuelle skema. Det er blødningernes relative forandring i kombination med ASA der er behandlet af foredragsholder i præsentationen og ikke differentiering de enkelte produkter i mellem.

- Det oversigtsskema, der udgør sagens omdrejningspunkt, er udtaget fra en publiceret videnskabelig artikel, Compass Fox opinion, Eur Heart 2018, hvor der bl.a. flere gange i teksten gøres opmærksom på, at tolkningen af effektdata og sikkerhedsendepunkter må foretages med betydelig forsigtighed, da resultaterne er udtrykt under forskellige studiemiljøer og ikke egnet til direkte sammenligning. At dette er resultater som ikke er egnet til direkte sammenligning har NN også udtrykt under sin præsentation i tilstrækkelig tydelig grad i henhold til de tilstedeværende Bayer-medarbejderes opfattelse og NN selv. NN har efterfølgende fremsendt sin egen beskrivelse og opfattelse af det præsenterede til Bayer, efter han blev bekendt med den verserende sag. (mail er fremlag). En direkte sammenligning på tværs af forskellige indikationer og produkter har ikke været foretaget, og der har ikke været anprisninger af enkelte produkters ulemper eller fordele på bekostning af andre produkter, uden oplysning om de nødvendige forbehold for tolkning af de relative resultater. Dette anser Bayer for at være en tilstrækkelig foranstaltning til at udelukke opfattelsen af direkte sammenligning mellem lægemidler, uden at komme nærmere ind på de individuelle forskelle studierne imellem. Bayer har imidlertid ikke let ved at bevise, lige så lidt som AstraZenaca kan bevise det modsatte, at NN skulle have sagt det klart og tydeligt nok for alle undervejs i sin præsentation.

- Det omtalte skema er af Granskningsmandspanelet udelukkende vurderet isoleret og separat uden et nødvendigt hensyn til præsentationens samlede kontekst, bestående af i alt 32 slides, der reelt samlet set udgøres af det tekniske bidrag fra hvert enkelt slide, i tillæg til det verbale som foredragsholderen udtrykker under sin gennemgang. Den samlede helhedsopfattelse bør derfor basere sig på både det verbale og det fremviste undervejs i præsentation og ikke udelukkende på et enkelte slide, der er isoleret og fjernet fra sin rette kontekst.

- Der er ikke fremført rimeligt bevis for, at AstraZenecas opfattelse af præsentationen er den korrekte. En klagesag af denne karakter bør ikke afgøres med sanktioner mod den indklagede virksomhed, der i væsentlig grad bygger på klagers subjektive opfattelse af præsentationens indhold. Særlig tydelig bliver denne fejl når det kan synes, at det ikke er en tilstrækkelig helhedsvurdering som er lagt til grund, men alene en isoleret vurdering af en enkelt slide, samtidig som indklagedes vurdering af helheden ikke er tillagt vægt. For at der skal tildeles sanktioner mod en virksomhed må der, i tråd med almindelige retsprincipper, kræves en større grad af bevisovervægt baseret på en helhedsvurdering for, at der faktisk er sket en sammenligning af lægemidler i strid med reklamereglerne, end det, der har været tilfældet i den konkrete sag. Over for Ankenævnet nedlægger Bayer påstand om, at der ikke kan være tale om en direkte sammenligning de enkelte lægemidler imellem, udover at det enkelte vurderede slide opsummerer de tilgængelige behandlingsmuligheder til rådighed for patienter i behandlingsforløbet, spændende over en akut ustabil koronar lidelse til en kronisk stabil tilstand, medtagende relevante og vigtige oplysninger om relative individuelle effekt- og sikkerhedsendepunkter.

## Granskningsmandspanelets anbringender

Granskningsmandspanelet gør i høringssvar af 15. oktober 2018 navnlig følgende gældende:

- Bayer argumenterer for, at man skal se præsentationen som en helhed og at Granskningsmandspanelet ikke kender foredragsholderens orale præsentation. Det er korrekt, at det ville være rart at vide præcist, hvad foredragsholderen sagde, men Granskningsmandspanelet kan i sagens natur ikke vurdere, hvad der er blevet sagt under oplægget, da der ikke umiddelbart foreligger en lydfil, og derfor må vurderingen foretages ud fra det, der kan dokumenteres - ligesom det ville ske ved enhver anden sag, der bliver anmeldt eller påklaget til ENLI. Det er dog Granskningsmandspanelets opfattelse, at Bayer - som er ansvarlig for symposiets indhold - må bære risikoen for den eventuelle vildledning, der kan opstå. Det er således Granskningsmandspanelets vurdering, at præsentationen skal kunne stå alene og være fyldestgørende og dermed indeholde tilstrækkelig information, således, at en tilhører ikke kan misforstå sammenhængen. Det ville der også kræves af en præsentation fra Bayer selv, som blev anmeldt til ENLI. Da Bayer er ansvarlig for symposiet, kan de dermed ikke hyre en oplægsholder til at sige eller præsentere noget, som Bayer ikke lovligt selv ville kunne præsentere. Bayer skulle således have sikret sig, at der ikke i materialet kunne forekomme usikkerhed om, hvorvidt der blev foretaget en sammenligning mellem flere lægemidler.

- Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at det meget tydeligt fremgår af slides i præsentationen, at der er tale om en direkte sammenligning mellem lægemidler/studier og behandlingens evne til at forebygge CV death, stroke og MI. Granskningsmandspanelet er således ikke enig i Bayers synspunkt om, at der ikke foretages en sammenligning.

- Symposiet er Bayers, og Bayer har dermed ansvaret for, at symposiet afholdes - og dets præsentationer er i overensstemmelse med reklamereglerne. Det er dermed også Bayers ansvar at sikre, at der ikke i præsentationen er slides, som kan give anledning til misforståelser, eller som ikke lever op til Reklamekodekset, hvilket også blev understreget i AN-2016-3924, hvor Ankenævnet anfører: *"Det påhviler derfor virksomhederne at etablere en ordning, der på betryggende vis sikrer kontrol af, at reglerne overholdes, jf. også Ankenævnets bemærkninger herom i sag AN-2014-0917 af 28. april 2014."*

- Det fremgår af e-mail korrespondance mellem Bayer og oplægsholderen, at Bayer var bekendt med, at oplægsholderen ville præsentere data fra et indikationsudvidelsesstudie, selvom Bayers lægemiddel endnu ikke var godkendt med en udvidet indikation. Bayer var endvidere bekendt med oplægsholderens slides forud for præsentationen, og burde således have sikret, at disse var i overensstemmelse med reglerne i Reklamekodeks, herunder reglerne om sammenlignende reklame - særligt når Bayer selv giver udtryk for i korrespondancen, at de var bekendt med, at omtalen af COMPASS-studiet var et følsomt punkt i forhold til konkurrenter.

- Det er fortsat Granskningsmandspanelets vurdering, at der er foretaget en sammenligning af

lægemidler på effekt- og sikkerhedsendepunkter, hvor lægemidlerne oplistes ved siden af hinanden. Og denne sammenligning er illoyal, da Bayers lægemiddel ikke er godkendt til indikationen og dermed sammenlignes off-label.

- Spørgsmålet er herefter, om der skal sanktioneres særskilt for dette, når Bayer allerede er blevet tildelt en bøde på 60.000 kr. for omtalen af lægemidlet uden for indikation i KO-2018-2255, som omhandlede samme symposium. Ankenævnet har i AN-2017-1564 fastslået, at *"Det overordnede krav om saglige og fyldestgørende reklamer har central betydning i relation til sammenlignende reklamer, navnlig fordi denne reklameform udgør et væsentligt differentierings- og positioneringsværktøj [...]. Uanset overensstemmelse med de øvrige regler i Reklamekodeks skal reklamer for lægemidler overholde Reklamekodeks § 4, stk. 2 [...]"*. Som nævnt, udgør sammenligninger et væsentligt differentierings- og positioneringsværktøj, hvorfor man skal være særlig påpasselig med, at ens sammenligninger ikke er illoyale over for konkurrenterne. Illoyal sammenlignende reklame er efter Granskningsmandspanelets vurdering en væsentlig overtrædelse i sig selv, og hvis det punkt havde været bedømt i sammenhæng med de øvrige forhold i sagen KO-20182255, havde det udløst en samlet bøde, der ville overstige 60.000 kr. Derfor sanktionerede Granskningsmandspanelet forholdet i nærværende sag i overensstemmelse med Sanktions- og Gebyrregulativet for ENLI § 4, stk. 1, litra h): *"Følgende standardbøde på 50.000 kr. - 70.000 kr. idømmes ved: h) Illoyal sammenlignende reklame, herunder reklame, der ikke giver et tilstrækkeligt grundlag for at vurdere samtlige produktforskelle, eller som kan bringe andre virksomheder eller deres produkter i miskredit, herunder ukorrekte prissammenligninger."*

### **AstraZenecas anbringender**

AstraZeneca gør i høringsvar af 12. oktober 2018 navnlig følgende gældende:

- Eftersom NNs præsentation indeholder et lægemiddel, Xarelto (rivaroxaban) 2,5 mg, som ikke på tidspunktet for symposiet havde markedsføringsgodkendelse til indikationen langtidsbehandling af Coronary Artery Disease, CAD, eller Peripheral Artery Disease, PAD, der danner grundlag for den viste sammenligning, så er der tale om illoyal sammenlignende reklame, jf. Reklamekodeks § 8, stk. 1.

- Det beskrevne slide 30 i NNs præsentation er ikke af AstraZeneca vurderet isoleret, men opfattes tværtimod af som kulminationen på en kontekst i den fulde præsentation, der forsøges bygget op til slide 28-31 med henblik på at danne afsæt for præsentation af en kommende indikationsudvidelse for Xarelto, der også sammenlignes med AstraZenecas Brilique.

- "Oversigtsskemaet" er ifølge Bayer udtaget fra den til Ankenævnet fremsendte reference: *Fox KAA et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic ather-*

*osclerotic vascular disease: What does COMPASS add?* Eur Heart Journal 2018; 0:1-8. Det skal bemærkes, at artiklen blev "Accepted for publication 25 May 2018", dvs. referencen var dermed ikke lovlig (AN-2016-3924), da artiklen ikke var antaget til publikation for tidspunktet for Bayers symposium (4. maj 2018). Den nævnte tekst omkring tolkning af data i referencen var for det første ikke kontrollerbar, eftersom artiklen ikke var "accepted". Dernæst er ingen af de nævnte forbehold i artiklen omkring tolkning af data indeholdt i NNs præsentation.

- Bayer har tidligere i sit hørings svar i sagen (juli, side 2) givet udtryk for, at det nævnte skema (slide 30) skulle "repræsentere den samlede viden vedrørende safety endepunkter inden for området". Endvidere har Bayer tidligere givet udtryk for, at NN har valgt at tage udgangspunkt i udvalgte studier med kombinationsbehandling med aspirin, "uagtet om der er tale om produkter, der er godkendt til langtidsbehandling eller ej". Bayer argumenterer for, at "genstanden for vurdering af, om der foreligger en sammenligning af lægemidler, er præsentationen – både slides samt den mundtlige del, og i den forbindelse også et skema på et af slidesene". Det beskrevne skema må ses i lyset af den kontekst, det er anvendt". I det følgende vil AstraZeneca argumentere for, at det beskrevne slide 30 ikke er vurderet isoleret, men af AstraZeneca opfattes som kulminationen på en kontekst, der forsøger at sætte "scenen" for en kommende indikationsudvidelse for Bayers Xarelto i forhold til bl.a. langtidsbehandling efter Akut Koronar Syndrom (AKS). NNs præsentation består af 32 slides. Alle slides, der nævner lægemidler har referenceangivelse, på nær slide 26, og som nævnt slide 30, der begge indeholder AstraZenecas produkt, Brilique (ticagrelor). AstraZeneca gennemgår præsentationen nedenfor for at vise, hvordan slidematerialet i sig selv danner en rød tråd og efter AstraZenecas opfattelse lægger op til et slutbudskab med introduktion af Xarelto som "løsning" til langtidsbehandling af CAD, (i denne kontekst således langtidsbehandling af patienter med koronar hjertesygdom +/- tidlige blodprop i hjertet).

**Slide 4-6** tegner billedet for, at patienter stadig har høj risiko for Myokardieinfarkt (MI) (blodprop i hjertet) / Stroke (blodprop i hjernen) ud over første år efter deres MI: MI/AKS = blodprop i hjertet. **Slide 7-8** siger noget om patogenesen og virkningsmekanisme for h.h.v. arterielle og venøse tromber (blodpropper). **Slide 9-10** siger dels noget om forebyggende behandling hos patienter, der ikke har haft et kardiovaskulært event (blodprop i hjerte eller hjerne), endnu og **slide 10** siger noget om den sekundære forebyggende behandling hos patienter med CAD eller PAD. **Slide 11**: Guidelines for stabile patienter (dvs. patienter, der endnu ikke har haft blodprop i hjertet) - dvs. endnu ikke AKS patienter. Indtil nu i præsentationen er der ikke vist noget som helst om, hvad behandlingen er i dag til AKS patienter. **Slide 12-27**: Gennemgang af data inden for de forskellige relevante faser af koronar hjertekarsygdom, som leder frem til langtidsbehandling af hjertekarsygdom med Xarelto, som de ikke har indikation til på tidspunktet for symposiet. I denne del af præsentationen viser NN data for patienter, der har kronisk PAD og CAD, dvs. ikke har haft en blodprop i hjertet endnu ("stabil fase"). Herefter viser NN data for patienter, der har Akut Koronar Syndrom (Myokardieinfarkt, dvs. man bliver behandlet i op til 1 år efter AKS) med visning af Xarelto. Så Xarelto bliver selvfølgelig positioneret til AKS her. Til sidst bevæger NN sig over i den sidste fase af hjertekarsygdom, d.v.s. efter MI eller efter AKS. Dvs. over til de patienter, der har haft Myokardieinfarkt for noget tid siden (mere end 1 år siden, og sidstnævnte er jo indikationen for AstraZenecas Brilique 60 mg) (slide 24-27). Specielt hvad angår **slide 24-27**: Præsentationen bevæger sig stadig mere og mere væk fra AKS (den akutte fase) hen imod patienter med Myokardieinfarkt for mere end

et år siden, dvs. langtidsbehandling efter Myokardieinfarkt svarende til PEGASUS-studiet (studiet for godkendelse af Brilique 60 mg). **Slide 27** er et opsummeringsslide med rationale for evaluering af en antikoagulant. Bulle 3 konstaterer, at event-rater forbliver høje efter den akutte fase, og stiller spørgsmålet, om langtids-antitrombotisk behandling vil medføre en fordel og/eller erstatte aspirin? Det er AstraZenecas opfattelse, at spørgsmålet virker mærkværdigt, når der allerede findes et studie på området, der danner baggrund for et produkt på det danske marked med indikation til langtidsbehandling af AKS - Brilique (ticagrelor) 60 mg! Scenen sættes efter AstraZenecas opfattelse her for Bayers antikoagulant Xarelto i forhold til langtidsbehandling af AKS..... **Slide 28-29:** NN viser COMPASS data: Design af COMPASS studiet og hovedresultatet (Primary Endpoint) Der vises ikke noget om inklusion og eksklusionskriterier. Ej heller fremgår der noget om blødningsdefinitioner. Dvs. der mangler information om, at der var en run-in periode i COMPASS hvor patienterne fik rivaroxaban (Xarelto) før studiet startede op og hermed kunne bl.a. patienter, der fik blødninger blive udelukket, før studiet startede op. Patienter kunne have haft MI for op til 20 år tidligere. Ikke alle patienter behøvede at have haft MI for at indgå i studiet. Endvidere blev patienter behandlet med protonpumpe-hæmmer langt oftere, hvilket medfører nedsættelse af blødninger fra mave-tarm kanalen hvilket påvirker blødningsresultaterne. **Slide 30:** Xarelto 2,5 mg sammenlignes i skema med clopidogrel samt Brilique 90 og 60 mg. Kulminationen er dette slide. Det viser specifikt et skema, der indeholder effekt- og sikkerhedsendepunkter (større blødninger; interkraniale blødninger (ICH)) for 3 lægemidler, herunder Brilique (ticagrelor) + aspirin over for Xarelto (rivaroxaban) + aspirin. Der er INGEN reference på det angivne slide, og efterfølgende har Bayer i anken klart anført, at "skemaet" på det pågældende slide er "udtaget" fra den fremsendte reference. På side 4 i referencen findes tabel 1 (Efficacy/effekt-endepunkter) og tabel 2 (Bleeding / sikkerhedsendepunkter). NNs slide 30 er således en kombination af effekt- og sikkerhedsendepunktdata, hvilket også tydeligt fremgår af referencen: Side 3: *"Considering the impact of the combined COMPASS regimen vs. earlier anti-thrombotic strategies, the magnitude of the relative risk reduction in CV death, MI, and stroke was apparently greater for the COMPASS rivaroxaban 2,5 mg b.i.d. plus aspirin regimen than for the other therapies (Table 1). In any comparison of effects of different agents in separate trials, caution must be exercised, but in COMPASS the combined regimen also demonstrated a significant reduction in CV death and all-cause mortality (which was not seen with the other strategies) (Table 1)."* Side 4: *"Fatal bleeding and ICH are not significantly increased (except ICH in TRA2P) but other major bleeding is increased (ranging from 43% relative increase with ASA plus clopidogrel in CHARISMA, to 70% in COMPASS, to 169% for ticagrelor 90 mg plus aspirin in PEGASUS, Table 2). Thus risks, benefits and net clinical benefits must be balanced for more potent anti-thrombotic regimens. In COMPASS the combination of major, critical organ bleeding, and outcome events demonstrated a net clinical benefit in favor of the rivaroxaban 2,5 mg b.i.d. plus aspirin strategy....."* Bemærk i øvrigt en diskrepans mellem ICH (blødning) på kun 12 % anført for Xarelto af NN på slide 30), hvor selve referencen anfører et højere blødningstal for Xarelto, nemlig 16 %. MED ANDRE ORD: ARTIKLEN giver direkte udtryk for en direkte sammenligning af effekt og sikkerhedsendepunkter i teksten relateret til disse 2 tabeller. Og det er jo, hvad Bayer siger IKKE foregår. **Slide 31-32:** COMPASS sammenlignes i skema med andre behandlinger (klasseniveau) og slide 32 afrunder præsentationen med en konklusion på baggrund af sammenligningerne, at der er potentiale for yderligere fremtidig gevinst for CAD og PAD med kombination af "antitrombotisk- og antikoagulant behandling med Xarelto - "an eye to the future". (off-label på symposietidspunktet)

- Det er efter AstraZenecas opfattelse et klart forsøg på at opbygge en præsentation med "individuelle tekniske bidrag", der ender ud i at positionere antikoagulant Xarelto via COMPASS studiet som en løsning til langtidsbehandling (off-label) til Koronar Arterie Sygdom (CAD) i forhold til eksisterende godkendte antitrombotika - herunder Brilique (ticagrelor). Med andre ord,



AstraZeneca anser den samlede præsentation for at have en tydelig rød tråd, der kulminerer med denne direkte sammenligning på slide 30, bestående af tabel 1 og tabel 2 fra en ikke lovlige reference, på en ikke-loyal og ikke fyldestgørende grundlag grundet mangel på afdækning af væsentlige relevante forskelle! Bayer søger at argumentere for, at stigning i blødningsrisiko isoleret set er interessant i vurdering af, om det er muligt at ekstrapolere data fra studier om den akutte koronare tilstand gående imod den mere stabile kroniske tilstand og at *"det er blødningernes relative forandring i kombination med ASA, der er behandlet af foredragsholder i præsentationen og ikke differentiering de enkelte produkter i mellem"*. I så fald finder AstraZeneca det mærkværdigt, at man ikke har beskrevet de anvendte blødningsdefinitioner, når blødninger i kombination med ASA er så vigtigt for præsentationen. Det kan være relevant og interessant at se på blødningsdata, men når man ikke angiver hvilke blødningsdefinitioner, der er anvendt til dette, er det vildledende. Der blev i gennemgangen heller ikke nævnt, at man i COMPASS studiet havde en præscreeningsfase, hvor blandt andet patienter med blødning kunne blive sorteret fra. Endvidere ej, at et højt antal af patienterne i COMPASS fik Protonpump hæmmer (PPI) som nedsætter blødninger fra mave/tarm kanalen, hvilket er en væsentlig forskel til PEGASUS studiet for Brilique (ticagrelor). Så dette er i hvert fald 2 væsentlige forskelle, som skævvrider billedet. Uanset, hvor interessant blødningsrisiko måtte være, så er ekstrapolering af data og nævnelse af off-label indhold baseret på en ikke-publiceret reference ikke tilladt i et reklamemøde, hvor præsentationsindhold af hyrede foredragsholdere skal være kompliant med Reklamekodeks (jf. AN-2016-3924).

- Den medsendte artikel afsluttes med følgende konklusion: *"The data from the respective trials need to be interpreted in the context of the populations included, the prevalent use of secondary prevention therapies and the increased use of such therapies over time. Caution must be exercised in cross trial comparisons, but the time trends in the reference arms of the trials suggest that the effects may be additive"*. Med andre ord: *"Ved sammenligning af de forskellige studier skal andre faktorer, der påvirker studieresultatet således tages i betragtning: patient-populationen, anvendelse af sekundær præventionsbehandling (herunder graden af blodtryksbehandling, kolesterolsænkende behandling osv.), samt tidsaspektet, da netop sekundær forebyggelse er øget særdeles meget over de sidste 10-20 år"*. Bayers argument om, hvor interessant en præsentation kan være, hvis den kun kan indeholde oplysninger om antikoagulantia i kombination med ASA pga. manglende indikationssammenfald må stå for egen regning. Symposiet er nu en gang en reklameaktivitet som tidligere fastslået. Som skitseret af AstraZeneca, er det nævnte oversigtsskema på slide 30 sat i kontekst og fremstår efter AstraZenecas opfattelse som slutbudskabet på den samlede præsentation, der qua sin opbygning leder frem til Xarelto 2,5 mg som en alternativ løsning til antitrombotisk langtidsbehandling for CAD og PAD patienter. Dette sker ovenikøbet i direkte sammenligning med AstraZenecas lægemiddel på effekt- og sikkerhedsendepunkter på en ikke loyal, ikke fyldestgørende måde.

- Oversigtsskema udtaget fra Fox KAA et al. Anti-thrombotic options for secondary prevention in patients with chronic atherosclerotic vascular disease: What does COMPASS add? Eur Heart Journal 2018; 0:1-8. Oversigtsskemaet er iflg. Bayer udtaget fra den til Ankenævnet fremsend-

te reference nævnt ovenfor. AstraZeneca skal yderligere bemærke: Artiklen blev "*accepted for publication 25 May 2018*" (og først publiceret 25. juni 2018), dvs. referencen var dermed ikke lovlig (AN-2016-3924), da artiklen ikke var antaget til publikation for tidspunktet for Bayers symposium (4. maj 2018). Den nævnte tekst omkring tolkning af data i referencen var ikke kontrollerbar, eftersom artiklen ikke var "*accepted for publication*". Ingen af de nævnte forbehold i artiklen omkring tolkning af data og dermed væsentlige forskelle er indeholdt i NNs præsentation. Bayers synspunkt om, at artiklen Compass Fox Opinion "*flere gange i teksten gør opmærksom på, at tolkningen af data skal ske med forsigtighed, da resultaterne er udtrykt under forskellige studiemiljøer og ikke egnet til direkte sammenligning*". Ja så kan det jo især undre AstraZeneca, at dette ikke blev beskrevet tydeligt på det pågældende slide 30. Bayer anfører, at Professor NN har givet udtryk for dette i "*tilstrækkeligt tydelig grad i henhold til de tilstedeværende Bayer medarbejderes opfattelse og NN selv*". Til dette kan AstraZeneca blot nævne, at der var flere kardiologer, der spontant over for AstraZeneca gav udtryk for, at præsentationen var "*forvrængende*". Den fremsendte e-mail fra NN til støtte for hvad intentionen har været, og om dette har været klart og tydeligt nok verbalt, opfatter AstraZeneca som en efterrationalisering. NN anfører: "*I recall showing a slide that showed how therapy trials had addressed the effect of various antiplatelet and anticoagulant agents in different trials (and thus different populations) and over a 20+ year period when background therapies (such as statins for example) were also very different. At no point was direct comparison drawn – it was merely to show how much effort has gone in to examine what best therapy might be and how all of the trials examined both reduction in vasc. events and any increase in bleeding.*" Men denne kontekst fremgik aldrig tydeligt. Det er såvel AstraZenecas som flere tilstedeværende kardiologers opfattelse at symposiet var illoyalt i sin sammenligning af effekt og blødninger mellem COMPASS (Xarelto 2.5 mg) og PEGASUS (ticagrelor 60 mg), fordi ovennævnte væsentlige forskelle aldrig blev berørt. En af tilhørerne var læge, medical advisor i AstraZeneca, som ligeledes var til stede under hele symposiet. TH kan ikke erindre, at verbale bidrag tydeliggjorde en helhedsopfattelse, der skulle have beskrevet diverse forbehold og væsentlige forskelle samt forbehold i fortolkninger af data. Og det kan de øvrige tilstedeværende AstraZeneca medarbejdere heller ikke. Det er et væsentligt og afgørende forhold, at NNs præsentation og kommunikation ikke nævner, at patienter i COMPASS studiet med Xarelto 2,5 mg kunne være op til 20 år fra blodprop i hjertet, og ikke alle patienter i studiet havde nødvendigvis haft en blodprop. Dette er derfor helt anderledes i forhold til i PEGASUS-studiet for Brilique 60 mg, hvor alle patienter havde blodprop i hjertet. Og derfor kan det undre, at NN så ikke har beskrevet dette. I artiklens konklusion står der netop, at man altid skal fortolke data i den kontekst, hvor det er fremkommet, herunder hvilke studiepopulationer, der er anvendt. Som tidligere fremført i sagen af AstraZeneca kan sammenligning i værste fald mislede og føre til forkert behandling af patienter. Uanset hensigten fra en foredragsholder, så er det altid medicinalsekskabets ansvar at sikre, at reglerne overholdes. Bayers argumentation om at "*præsentationens samlede kontekst, der reelt udgøres af det tekniske bidrag fra hvert slide i tillæg til det verbale udtrykt fra foredragsholderen*" er AstraZeneca enig i. Og netop derfor har AstraZeneca søgt at illustrere den røde tråd i en samlet kontekst og helhed for selve det skriftlige præsentationsmateriale, der trods alt må vægte tungt i denne sag, eftersom materialet er tilgængeligt.

- AstraZenecas opfattelse er, at det ikke kan bestrides at der er tale om direkte sammenligninger af effekt og sikkerhedsendepunkter i præsentationsmaterialet. Sammenligning mellem de enkelte navngivne lægemidler, herunder specifikt Brilique (ticagrelor) 60 mg versus Xarelto (rivaroxaban) 2,5 mg på effekt og sikkerhedsendepunkter til langtidsbehandling efter Koronar Arterie Sygdom (CAD) i strid med § 4, stk. 2 og dermed også § 8, stk. 1, eftersom Xarelto ikke havde markedsføringsgodkendelse til den pågældende indikation, der danner grundlag for sammenligningen. Den foretagne sammenligning stammer fra effekt- og sikkerhedsdata (tabel 1 og 2) i en ikke publiceret og ikke-accepteret reference på tidspunktet for NNs præsentation.

### **Ankenævnets bemærkninger og konklusion**

Frokostsymposiet afholdt af Bayer i forbindelse med Dansk Cardiologisk Selskabs årsmøde den 4. maj 2018 var ikke en del af det officielle program for årsmødet. Symposiet er derfor omfattet af reklamereglerne, og Bayer er som arrangør af symposiet ansvarlig for overholdelsen af disse regler, jf. Sundhedsstyrelsens afgørelse af 28. maj 2014 og Ankenævnets afgørelse i AN-2016-3924.

Der er væsentlig uenighed om indholdet af professor NNs mundtlige præsentation under symposiet i tilknytning til de slides, der er fremlagt under sagen. Uenigheden knytter sig særligt til, hvorledes disse slides er indgået i foredraget, og hvilke mundtlige forbehold og uddybninger, der måtte være taget i relation til de enkelte slides. Ankenævnet er derfor afskåret fra at foretage en helhedsvurdering af præsentationen, men må henholde sig til at vurdere de fremlagte slides. Det bemærkes, at Bayer som arrangør er ansvarlig for, at såvel foredraget i sin helhed, som de enkelte slides, lever op til reklamereglerne og ikke kan give anledning til misforståelser, jf. også AN-2016-3924.

Ankenævnet kan tilslutte sig, at der under præsentationen - navnlig ved brugen af slide 30 - er foretaget en illoyal sammenligning af lægemidler i strid med Reklamekodeks § 8, stk. 1. I denne slide sammenlignes effekt- og sikkerhedsendepunkter for Xarelto (rivaroxaban), og Brilique (ticagrelor), uanset Bayers lægemiddel Xarelto (rivaroxaban) ikke er godkendt til indikationen. Der er således tale om en off-label sammenligning i strid med reklamereglerne.

### **Ankenævnets afgørelse**

Granskningsmandspanelets afgørelse af 3. september 2018 stadfæstes.

Bayer A/S pålægges en bøde på 50.000 kr. + moms for overtrædelse af Reklamekodeks § 8, stk. 1, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4, stk. 1, litra h).

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