

## **AN-2019-0926, Vildledende reklame**

|                      |  |
|----------------------|--|
| Ankenævnets sagsnr.: | AN-2019-0926   |
| Afgørelsesdato:      | 10. april 2019   |
| Ankenævn:            | Strange Beck (formand), Lars Almbloom, og Henrik Ullum                                     |
| Anke af afgørelse:   | KO-2018-5081 af 2. februar 2019  |
| Klageemne:           | Vildledende reklame, Reklamekodeks § 4, stk. 2   |
| 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 af 2. februar 2019 i sag KO-2018-5081 i relation til spørgsmålet om, hvorvidt en reklame for lægemidlet "Ozempic" var vildledende.

### **Sagens omstændigheder**

Den 5. december 2018 indsender Boehringer Ingelheim en klage over reklamemateriale for lægemidlet "Ozempic" udarbejdet af Novo Nordisk Scandinavia AB ("Novo Nordisk"). Boehringer anfører tre klagepunkter vedrørende reklamematerialet. Nærværende ankesag omfatter alene det første klagepunkt: påstand om vildledning omkring den kardiovaskulære sikkerhed.

Boehringer Ingelheims klage vedrører såvel en brochure som en annonce for Ozempic. Efter Boehringer Ingelheims opfattelse overdriver og vildleder Novo Nordisks reklamer Ozempics

effekt på kardiovaskulær risikoreduktion. Boehringer anfører i denne forbindelse blandt andet blandt andet følgende:

I Novo Nordisks brochure foretages en præsentation af SUSTAIN 6-studiet, hvor risikoen for kardiovaskulære komplikationer med Ozempic undersøges. På forsiden står følgende med store bogstaver: "*Signifikant reduktion af kardiovaskulær risiko påvist inden for 2 år*". Boehringer Ingelheim gør gældende, at SUSTAIN 6-studiet adskiller sig afgørende fra f.eks. Leader (Victoza CV outcome studie) og EMPAREGOUTCOME (Jardiance CV outcome studie), idet der i SUSTAIN 6 ikke er en præspecificeret superiority-analyse af det primære endepunkt. Derfor kan der udelukkende claimes non-inferiority svarende til artiklens konklusion. Et eventuelt post-hoc signifikant fund for superiority vil være hypotesegenererende og kan dermed ikke anvendes som et selvstændigt claim. I artiklens statistiske afsnit og diskussion tages netop dette forbehold for superiority-testningen. Udsagnet på forsiden af brochuren sker uden henvisning til, at der er tale om et non-inferiority studie, der ikke er powered til at vise superiority. Derved har læseren ifølge Boehringer Ingelheim ikke mulighed for selv at vurdere udsagnet. Hertil kommer, at Novo Nordisk i brochurens afsnit "*Konklusion*" gengiver artiklens konklusion/sidste afsnit, bortset fra de sidste tre vigtige ord: "*which confirmed Noninferiority*". Dette finder Boehringer Ingelheim både usobert og vildledende.

I Novo Nordisks annonce fremhæves blandt andet følgende (med versaler og rød skrift): "*DOKUMENTEREDE KARDIOVASKULÆRE BEHANDLINGSFORDELE*". I en note foretages reference til SUSTAIN 6-studiet og Ozempics produktresumé. Det fremhævede udsagn underbygges umiddelbart herefter med følgende forklaring (med almindelig skrift): "*26% kardiovaskulær risikoreduktion hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo tillagt standardbehandling*". Den forklarende tekst henviser desuden til de ovennævnte referencer. Både det fremhævede udsagn og den forklarende tekst indeholder følgende note: "*I SUSTAIN 6 reducerede Ozempic tillagt standardbehandling risikoen for MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi) med 26% hos patienter med type-2 diabetes og høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo i et non-inferiority studie.*"

Den 2. februar 2019 træffer Granskningsmandspanelet afgørelse i sagen. Granskningsmandspanelet finder det ikke vildledende, at indklagede i sit reklamemateriale kommunikerer "*Dokumenterede kardiovaskulære behandlingsfordele*", idet udsagnet i nær relation her til underbygges af følgeteksten "*26% kardiovaskulær risikoreduktion hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo tillagt standardbehandling*" under samtidig tydeliggørelse af endepunktet og fremhævelse af studiets overordnede design (non-inferiority) med behørig reference til lægemidlets produktresumé samt den til grundliggende publikation. Boehringer Ingelheim gives ikke medhold i klagepunktet.

Den 27. februar 2019 anker Boehringer Ingelheim Granskningsmandspanelet's afgørelse af 2. februar 2019 for så vidt angår spørgsmålet om, hvorvidt Novo Nordisk på baggrund af foreliggende data i SUSTAIN 6 og produktresuméet for Ozempic kan benytte udsagnet "*Kardiovaskulære behandlingsfordele*" i reklamemateriale for Ozempic.

Ankenævnet har anmodet Granskningsmandspanelet og Novo Nordisk om at fremkomme med eventuelle bemærkninger og supplerende oplysninger i forbindelse med anken. Granskningsmandspanelet har fremsendt bemærkninger ved brev af 20. marts 2019, og ved brev af 21. marts 2019 har Novo Nordisk fremsendt kommentarer og supplerende bemærkninger.

### **Boehringer Ingelheims anbringender**

Boehringer Ingelheim gør i anken af 27. februar 2019 navnlig følgende gældende:

- Boehringer Ingelheim mener ikke, at Novo Nordisk på baggrund af foreliggende data i Sustain-6 og produktresuméet kan kommunikere følgende: *"Kardiovaskulære behandlingsfordele"*. Det kardiovaskulære outcome studie Sustain-6 har som sit primære effekt endepunkt non-inferiority for MACE. Superioritetsanalysen er ikke præ-specificeret, hvorfor enhver analyse om en bedre effekt kun er hypotesegenererende og ikke kan bruges til at konkludere en bedre effekt. Derfor er det netop benævnelsen *"behandlingsfordele"* vi adresserer. Ved angivelse af ordet *"fordele"* forstås, at Ozempic er bedre end placebo. *"Bedre"* bør være baseret på dertil designet evidens, og Sustain-6 er ikke designet dertil.

- Et komplicerende element er formuleringerne i Ozempics produktresumé, hvor der alene angives en reduktion på 26% af MACE uden angivelse af p-værdi. Det er tolket af Novo Nordisk (og accepteret af ENLI i både forhåndsgodkendelse og i denne klagesag) som om EMA anerkender, at der er en behandlingsfordel på effekt. Vi henleder imidlertid til EMAs EPAR dokument (s. 97), der er forklarende for teksten i produktresuméet, og hvor der specifikt nævnes, at superiority for MACE ikke er inkluderet i produktresuméet: *"Of note, superiority on time to MACE was not included in the predefined testing hierarchy. It is agreed with the Applicant that a test for MACE superiority could have been done without adjustment for multiplicity. However, the problem is that it was not predefined in the protocol as part of the hierarchical testing scheme. The superiority test for MACE was performed as one of a range of post-hoc tests. This means that the Applicant had the chance to choose any statistically significant test from the post-hoc analyses, which will lead to inflation of the type I error. A claim of superiority is not mentioned in the SmPC, the issue was not further pursued."* Dermed er der ikke en kardiovaskulær behandlingsfordel. Som EMA skriver, ville en konklusion om behandlingsfordel på det primære endepunkt tilsidesætte almindelige statistiske spilleregler. Man kan ikke post-hoc vælge positive fund og konkludere en behandlingsfordel på baggrund af disse. Dette er i tråd med IRFs studieanmeldelse og bekræftet af ekstern statistiker, som vi har henvist til i klagesagen.

Som konklusion mener Boehringer Ingelheim ikke, at Novo Nordisk på baggrund af data i Sustain-6 og SPC kan claimer *"kardiovaskulære behandlingsfordele"*, heller ikke selvom der henvises til studiedesign i en fodnote.

## Granskningsmandspanelets anbringender

Granskningsmandspanelet gør i høringsvar af 20. marts 2019 navnlig følgende gældende:

- Randomiserede kontrollerede kliniske studier kan antage flere forskellige studiedesigns. Non-inferiority studiedesignet er en gængs anvendt metodik. I sin grundsubstans, er det studiets hensigt at påvise, at den aktive arm ikke-er-ringere-end komparatoren. Der kan derudover foretages valide og saglige konklusioner omkring, hvorvidt den aktive arm egentlig præsterer bedre end komparatoren på et givent endepunkt. Der findes varierende statistisk metodik til at belyse en sådan påstand, hvilket bl.a. afhænger af den statistiske analyseplan for et givent non-inferiority studie. Overordnet anerkender Granskningsmandspanelet, at der findes varierende statistisk metodik, som til en grad kan underbygge en påstand om en reel fordel i et non-inferiority studie.

- I nærværende sag var selve superioritets-analysen udført post-hoc. Om end dette statistisk ikke nødvendigvis bærer samme tyngde som en hierarkisk præspecificeret superioritets-testning, er det dog Granskningsmandspanelet vurdering, at Novo Nordisk er i sin ret til at kommunikere "*behandlingsfordel*" baseret på lægemidlets produktresumé og sekundær henvisning til hovedstudiet. Det skal nævnes, at udsagnet "*kardiovaskulære behandlingsfordele*" er tydeligt underbygget med anførsel af en forklarende følgetekst "*26% kardiovaskulær risikoreduktion hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo tillagt standardbehandling*". Den forklarende følgetekst henviser tillige til de ovenfor anførte referencer. Både udsagnet og den forklarende følgetekst indeholder, ud over de anførte referencer, en fodnotehenvisning, som beskriver "*I SUSTAIN 6 reducerede Ozempic tillagt standardbehandling risikoen for MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi) med 26% hos patienter med type-2 diabetes og høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo i et non-inferiority studie (henvisning til produktresumé)*". Det er derfor, efter Granskningsmandspanelet vurdering, tydeligt for læseren, at de "*kardiovaskulære behandlingsfordele*" relaterer sig til en 26% relativ risikoreduktion i endepunktet 3P-MACE hos type2-diabetes patienter med høj kardiovaskulær risiko baseret på et non-inferiority studiedesign.

- Som det fremgår af afgørelsen i klagesagen, findes der i lægemidlets indikation en direkte henvisning til lægemidlets effekt på kardiovaskulære hændelser i produktresuméets pkt. 5.1. SUSTAIN-6 studiet beskrives på ca. halvanden sides gennemgang i produktresuméet, herunder med specifik anførsel af risikoreduktionen på det kompositte endepunkt: "*Behandling med semaglutid resulterede i en reduktion af risikoen på 26% i det primære sammensatte endepunkt bestående af død af kardiovaskulære årsager, ikke-fatalmyokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi.*" Gengivelsen i produktresuméet beskriver ikke nærmere om non-inferiority-designet eller den anvendte statistik til superioritets-testning. Studiet gengives dermed i produktresuméet, også selv om der er tale om en post-hoc superioritetsanalyse, som ikke er multiplicitetsjusteret.

- Boehringer Ingelheim har fremlagt en passage fra EPAR. I Granskningsmandspanelets optik, har EMA i den endelige konklusion (produktresuméet) været vidende om de eventuel-

le statistiske forbehold superioritetsanalysen rummer i forhold til den kliniske værdi af lægemidlet.

- Granskningsmandspanelet har som årsag til afvisningen af Boehringer Ingelheims klagepunkt vedrørende "*Behandlingsfordele*" lagt følgende til grund:

- SUSTAIN-6 studiet gengives i produktresuméet ved ca. halvanden sides gennemgang. Der anføres som konklusion på gennemgangen en tydelig gengivelse af risikoreduktionen for semaglutid vs. placebo, dette uagtet non-inferioritetsdesignet og superioritets-testningen. Dermed har EMA i deres konklusion, herunder bl.a. på baggrund af EPAR, konkluderet på den kliniske signifikans, uagtet den statistiske håndtering af superioritetsanalysen og denne metodes naturlige forbehold.

- Principielt kunne Novo Nordisk i henhold til Reklamekodeks § 7 alene have henvist til produktresuméet vedrørende udsagnet. Novo Nordisk har dog valgt yderligere at henvise til originalpublikationen i NEJM. Det bemærkes, at originalpublikationen gengiver superioritetsanalysen på linje med non-inferioritetsanalysen i resultatsektionens brødtekst, i den tilhørende kaplan-meier-kurve samt i resultattabellen, og diskuterer det (naturligvis) som en begrænsning i det tilhørende diskussionsafsnit.

- Klager henviser til udtalelser fra én uafhængig statistiker. Granskningsmandspanelet tillægger dog lægemidlets produktresumé større vægt, men bemærker endvidere udtalelsen om, at hvis der foretages en konservativ multiplicitetsjustering ad modum Bonferroni, vil der fortsat fremkomme et statistisk signifikant resultat. Boehringer Ingelheim henviser til IRFs beskrivelse/gennemgang af studiet. Granskningsmandspanelet bemærker, at IRF, på trods af instansens anerkendte status, som udgangspunkt ikke har indflydelse på lægemiddelvirksomheders markedsføringsbeføjelser i forhold til lægemidlets produktresumé.

- Der er konkret i reklamen suppleret med forklarende følgetekster. Det vil sige udsagnet om "*behandlingsfordel*" sættes i kontekst med forklarende og nuancerede informationer om, at der er påvist 26% relativ risikoreduktion vs. placebo hos T2DM patienter med høj CV-risiko på 3P-MACE endepunktet, og at resultatet er baseret på et non-inferiority studie.

- Særlig henset til EMAs vægtning/formulering i produktresuméet, vurderer Granskningsmandspanelet, at der derfor er inkluderet tilstrækkelige forbehold til at forstå det overordnede datagrundlag (noninferiority studie) og den kliniske betydning.

- Granskningsmandspanelet vurderer i denne situation, når produktresuméet er formuleret så klart, at der ikke er behov for yderligere nuancering eller information for forståelsen af "*behandlingsfordel*", udover hvad reklamen i forvejen indeholder. Det vurderes endvidere ikke, at der generelt er behov for en praksis, hvor reklamer, der baseres på studier med høj evidensgrad, skal suppleres med en fuldbyrdet gennemgang af den statistiske analyseplan og/eller metodik, ligesom der generelt ikke stilles krav om fuldstændig gennemgang af undersøgelsesprotokollen for et sådant studie.

- Granskningsmandspanelet fastholder derfor vurderingen af, at Novo Nordisk har handlet i overensstemmelse med Reklamekodeks, hvad angår et tilstrækkeligt informations- og nuanceringsniveau i reklamen, og hvad angår brugen af udsagnet "*behandlingsfordel*". Dette

særlig også henset til produktresuméets tydelige konklusion vedrørende risikoreduktionen, som er uden vægtning af superioritetsanalysens naturlige forbehold og dermed reflekterer den kliniske værdi.

### **Novo Nordisks anbringender**

Novo Nordisk gør i hørings svar af 21. marts 2019 navnlig følgende gældende:

- Det fremhæves i reklamematerialerne, at Ozempic har dokumenterede, kardiovaskulære (CV) behandlingsfordele i form af en signifikant, kardiovaskulær risikoreduktion på 26% hos patienter med type 2-diabetes og høj CV risiko sammenlignet med placebo tillagt standard-behandling. EMA har i produktresuméet medtaget en CV risikoreduktion på 26%, hvilket må anses som en fordel i behandlingen med Ozempic. I produktresuméets pkt. 5.1 redegøres for resultaterne af SUSTAIN-6 studiet: *"Behandling med semaglutid resulterede i en reduktion af risikoen på 26% i det primære sammensatte endepunkt bestående af død af kardiovaskulære årsager, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi."*

- Endvidere fremgår følgende af indlægssedlen for Ozempic: *"Ozempic indeholder det aktive stof semaglutid. Det hjælper kroppen med at sænke blodsukkerniveauet, men kun når det er for højt, og kan være med til at forhindre hjertesygdom."* Det er således i overensstemmelse med produktresuméet at kommunikere CV risikoreduktion på 26% samt semantisk forsvarligt at anvende ordet *"behandlingsfordele"*.

- Novo Nordisk henviser yderligere til Granskningsmandspanelet's forhåndsgodkendelse, hvor ovenstående netop blev fremhævet som basis for at godkende annoncen, samt Granskningsmandspanelet's afgørelse truffet 2. februar 2019.

- At Ozempics signifikante CV-risikoreduktion er en fordel i behandlingen, er anerkendt af flere medicinske organisationer. Her henvises blandt andet til ADA/EASD Consensus Report (2018), DES/DSAM Guidelines for Type 2-diabetes (2018) samt til tidligere hørings svar.

- Boehringer Ingelheim henviser igen til henholdsvis EPAR, IRF og en ekstern statistiker for at validere deres klage. Jf. Reklamekodeks skal anprisninger af et givent lægemiddel være i overensstemmelse med produktresuméet samt publikationer, hvorfor reklamematerialet for Ozempic tager afsæt i produktresuméet og SUSTAIN-6 publikationen. Retskildeværdien af EPAR, IRF og en eksternt statistiker er behandlet i tidligere hørings svar, hvortil der henvises. Novo Nordisk pointerer dog igen, at en EPAR er en sammenfatning af medicinske betragtninger forud for en EMA-godkendelse, som danner grundlag for ordlyden af produktresuméet. Som korrekt anført af Boehringer Ingelheim, indgår ordet *"superiority"* hverken i EPAR eller Ozempics produktresumé, hvorfor Novo Nordisk intetsteds anvender ordet i reklamematerialerne for Ozempic.

### **Ankenævnets bemærkninger og konklusion**

Ankenævnet kan tilslutte sig, at Novo Nordisk er berettiget til i reklamematerialet for Ozempic at benytte udsagnet "*kardiovaskulære behandlingsfordel*" baseret på Ozempics produktresumé og hovedstudiet.

Ankenævnet lægger navnlig vægt på produktresuméets klare konklusion vedrørende risikoreduktionen. Hertil kommer, at udsagnet i reklamematerialet suppleres med forklarende følgetekst og uddybende noter, der præciserer, at der er påvist 26% relativ risikoreduktion vs. placebo hos type2-diabetes patienter med høj CV-risiko på 3P-MACE endepunktet, og at resultatet er baseret på et non-inferiority studie. Det er dermed foretaget en passende nuancering af informationerne, ligesom det fremstår tydeligt for læserne af reklamematerialet, hvori de "*kardiovaskulære behandlingsfordele*" består.

### **Ankenævnets afgørelse**

Granskningsmandspanelet's afgørelse af 2. februar 2019 stadfæstes.

Boehringer Ingelheim pålægges et ankegebyr på 6.000 kr. + moms, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 7, stk. 8.