

København, den 2. februar 2019

AFGØRELSE

Afgørelse vedr. KO-2018-5081 – reklamemateriale vedrørende Ozempic (semaglutid)

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

Klager: Boehringer Ingelheim Danmark A/S
 Strødamvej 52
 2100 København Ø

og

Indklagede: Novo Nordisk Scandinavia AB
 Arne Jacobsens Allé 17 9
 2300 København S

Vedrørende: Reklamemateriale udarbejdet af indklagede.

Resumé:

Novo Nordisk Scandinavia AB findes at have overtrådt reglerne i Reklamekodeksets § 7, stk. 4.

Novo Nordisk Scandinavia AB findes ikke at have overtrådt reglerne i Reklamekodeksets § 4, stk. 2.

Baggrund:

Boehringer Ingelheim Danmark A/S [Boehringer] indsendte den 5. december 2018 en klage over reklamemateriale udarbejdet af Novo Nordisk Scandinavia AB [Novo Nordisk], med henblik på en vurdering af, hvorvidt reklamen er i strid med Reklamekodekset.

Boehringer klager over:

1. Vildledning omkring den kardiovaskulære sikkerhed
2. Uklarhed om patientpopulation
3. Ulovlig brug af figur

Boehringer anfører følgende i deres klage:

”Boehringer Ingelheim Danmark A/S (BI) indgiver hermed en klage over brochure (bilag A) og

annonce (bilag B) for Ozempic fra Novo Nordisk Scandinavia AB (NN), som vi ikke mener lever op til ENLI's Kodeks.

BI har været i dialog med NN for at indgå et kompromis uden indblanding af ENLI. Dette er desværre ikke lykkedes, jævnfør vedlagte korrespondance (bilag C).

Klagepunkt 1: Vildledning omkring den kardiovaskulære sikkerhed

Hovedpunktet i denne klage omhandler anvendelse af claimet 'kardiovaskulære behandlingsfordele'. Baggrunden for dette claim stammer fra Sustain-6 studiet (bilag D). Dette studie adskiller sig afgørende fra f.eks. Leader (Victoza CV outcome studie) og EMPA-REG OUTCOME (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.

I annoncens nuværende form vildledes læseren til at tro, at Ozempic er superior, da 'kardiovaskulære behandlingsfordele' fremhæves.

I Sundhedsstyrelsens (IRFs) præparatanmeldelse (bilag E) for Ozempic står der blandt andet:

- "Testen for om Ozempic® var bedre end placebo (superiority) blev lavet efter studiets afslutning (post hoc) og uden korrektion for flere statistiske analyser (ikke justeret for multiplicitet), som det normalt bør gøres [10]. Derfor kan der ikke med sikkerhed konkluderes at Ozempic® er bedre end placebo."
- "På et sammensat kardiovaskulært endepunkt (død af hjertekarsygdom, ikke-fatalt myocardiinfarkt og ikke-fatal apopleksi) sås at Ozempic® ikke var ringere end placebo."
- "Det er IRF's samlede vurdering at Ozempic® er 1. valget i GLP-1 klassen til patienter uden kardiovaskulær sygdom og uden diabetisk retinopati i doseringen 1 mg ugentligt."

BI har konsulteret en uafhængig statistiker, hvis konklusion er enslydende med den fra IRF (Bilag F).

BI mener ud fra dette, at NNs reklamer overdriver og vildleder om Ozempics effekt på kardiovaskulær risikoreduktion:

Bilag A (brochure) er en præsentation af SUSTAIN 6 studiet, hvor risikoen for kardiovaskulære komplikationer med Ozempic undersøges.

1. På forsiden står der med store bogstaver: "Signifikant reduktion af kardiovaskulær risiko påvist inden for 2 år" uden henvisning til, at dette er et non-inferiority studie, der ikke er powered til at vise superiority. Derved har læseren ikke mulighed for selv at vurdere udsagnet.
2. I reklamens afsnit 'Konklusion' har NN præcist gengivet artiklens konklusion/sidste afsnit, bortset fra at de har slettet de sidste tre vigtige ord 'which confirmed noninferiority'. Dette mener BI er både usobert og vildledende.

[Billeder udeladt af Granskningsmandspanelet]

Bilag B (annonce):

BI mener ikke, at NN kan skrive "Dokumenterede kardiovaskulære behandlingsfordele" ud fra de to nævnte referencer (Sustain-6 artiklen og Ozempic SPC).

I artiklen tages der forbehold for superiority testning og der konkluderes non-inferiority (se ovenfor).

I SPC'et er angivet en numerisk reduktion på 26% og konfidensinterval, men ingen angivelse af post-hoc signifikant p-værdi ($p=0.02$ for superiority) eller udsagn om superiority for reduktion af CV-hændelser (hverken i teksten side 13 eller i figur 2 og 3 side 13-14). Derfor er angivelse af en reduktion på 26% i SPC ikke ensbetydende med, at det kan anvendes som et superiority claim i en reklame.

Dette er i modsætning til de tre nuværende antidiabetika med dokumenterede CV-fordele (empagliflozin, liraglutid og canagliflozin). I deres gældende SPC'er, i sektion 5.1 (CV-effekt afsnit der refereres til i indikationen), omtales effekt på reduktion af CV-hændelser. Dette dokumenteres med henvisning til superioritet og/eller signifikant p-værdi, der refererer til præspecificeret superiority test.

- Empagliflozin: "Empagliflozin var superiort i forhold til placebo med hensyn til at reducere det primære sammensatte endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt eller ikke-dødelig apopleksi)". Tabel 10 inkluderer signifikant p-værdi for primært endepunkt.
- Liraglutid: "Liraglutid var bedre end placebo til at forhindre MACE" og både non-inferior og superior p-værdi angives i tilhørende fig 1.
- Canagliflozin: signifikant p-værdi for superioritet ses i fig 2.

Klagepunkt 2: Uklarhed om patientpopulation

I annoncen (bilag B) fremgår det ikke tydeligt, hvilken patientpopulation dette claim gælder for: "En ugentlig GLP-1 behandling med kardiovaskulære behandlingsfordele^{1,3}"

Læsere villedes til at tro, at dette claim gælder for alle patienter med type 2-diabetes (nævnt i overskriften), og ikke kun den subgruppe, patienter med høj kardiovaskulær risiko, som var inkluderet i Sustain-6.

Derudover er vi uenige i, at der også her claimes 'behandlingsfordele', jævnfør klagepunkt 1.

Klagepunkt 3: Ulovlig brug af figur

BI mener ikke, at figuren øverst på siden kaldet 'Resultater' i bilag A overholder ENLIs regler. Den originale figur 1A i artiklen (bilag C) ser således ud, indeholdende 'dobbeltgraf' og 'No. at Risk'-oplysninger[...] I den tilsvarende figur i reklamen er kun den forstørrede graf taget med og 'No. at Risk' er fjernet.

[Billeder udeladt af Granskningsmandspanelet]

Sammenfatning

BI mener, at reklamerne fra NN er en overtrædelse af ENLI's Kodeks. Læsere bliver vildledt til at tro, at Ozempic er bedre end placebo til at nedsætte risikoen for kardiovaskulære risici, i reklamerne omtalt som 'kardiovaskulære behandlingsfordele'. Dette kan ikke med sikkerhed konkluderes ud fra hverken SPC eller SUSTAIN 6-studiet. Vi anerkender, at der i SPC'et nævnes

de 26%, men dette resultat kan ikke kommunikeres stærkere end hvad Sustain-6 studiet kan konkludere – hvilket er non-inferiority.

BI anmoder venligst om Granskningsmandspanelet's vurdering af reklamerne, og ikke mindst af, om NN bør ændre den måde, de omtaler Ozempics effekt på kardiovaskulære hændelser.”

Sagen blev sendt i høring den 6. december 2018 til Novo Nordisk, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 19. december 2018 havde Novo Nordisk følgende bemærkninger;

”Under henvisning til e-mail modtaget den 6. december 2018 fremsendes Novo Nordisks høringssvar til klagepunkterne rejst af Boehringer Ingelheim Danmark A/S (BI).

BI anfægter, at Novo Nordisk må anvende udsagnet ”kardiovaskulære behandlingsfordele” og har fremsendt en kopi af en annonce for Ozempic® (klagens Bilag B), hvor dette udsagn bruges.

Forud for produktets lancering var den påklagede annonce blevet forhåndsgodkendt af ENLI. Ved brev af 8. maj 2018 (Novo Nordisk Bilag 1), meddelte ENLI, at Granskningsmandspanelet kunne give tilsagn om forhåndsgodkendelse, idet reklamen fandtes at være i overensstemmelse med Reklamekodekset [...] ENLI har således bekræftet, at Novo Nordisk har tilstrækkeligt dokumentationsgrundlag for at anvende udtrykket ”kardiovaskulære behandlingsfordele”. Novo Nordisk har indrettet sig i tillid til dette tilsagn, og er derudover af den klare opfattelse at have tilstrækkeligt dokumentationsgrundlag for at anvende materialerne.

Ifølge ENLI's sagsbehandlingsregler, § 6, stk. 3, er en forhåndsgodkendelse gældende med mindre virksomheden ændrer i format, indhold el.lign. af den forhåndsgodkendte aktivitet. Den af BI anfægtede udgave af annoncen (klagens Bilag B) er identisk med den annonce, der blev resultatet af en særdeles grundig gennemgang og dialog med ENLI's Granskningsmandspanel.

Det bemærkes, at forhåndsgodkendelsen alene omfattede annoncen, men eftersom de samme elementer og anprisninger er anvendt i klagens Bilag A, mener Novo Nordisk, at principperne anvendt ved forhåndsgodkendelsen af klagens Bilag B også bør tillægges betydning for dette materiale.

Bemærkninger til BIs tre klagepunkter

1. Vildledning omkring den kardiovaskulære sikkerhed:

BI anfører i sin klage til annoncen (klagens Bilag B), at denne ”foranlediger læseren til at tro, at Ozempic er superior, da ’kardiovaskulære behandlingsfordele’ fremhæves.” Som grundlag herfor anfører BI, at SUSTAIN 6 studiet ikke var et præ-specificeret superioritets-studie, hvorfor Novo Nordisk alene kan anprise non-inferiority.

Som støtte herfor henviser BI til Ozempic® præparat-anmeldelsen fra Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF) (klagens Bilag E) samt en udtalelse fra en ”uafhængig statistiker” (klagens Bilag F), ”hvis konklusion er enslydende med den fra IRF.” Novo Nordisk's bemærkninger hertil er følgende:

Det følger af Reklamekodeksets § 4, stk. 2, at: ”Reklame for et lægemiddel skal være fyldest-

gørende og saglig, og den må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Oplysninger i reklamen skal være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé.”

Endvidere følger det af Vejledningens side 34, at det er ”Granskningsmandspaneletts vurdering, at oplysninger om lægemidlets egenskaber, herunder effekt og sikkerhedsprofil alene bør ske med reference til godkendt SPC eller videnskabelige studier”. Novo Nordisk kan konstatere, at for Ozempic®’s vedkommende er disse krav efterlevet.

I henhold til Ozempic® produktresuméet (Novo Nordisk Bilag 2) er de terapeutiske indikationer:

”Ozempic er indiceret som et supplement til kost og motion til voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret

- som monoterapi, når metformin anses for uhensigtsmæssigt på grund af intolerance eller kontraindikationer*
- som supplement til andre lægemidler til behandling af diabetes.*

For forsøgsresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmiske kontrol og kardiovaskulære hændelser og de undersøgte populationer henvises til pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.”

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”.

Der er i produktresuméet inkluderet to figurer, hvoraf estimat på hazard-ratio og konfidensintervallet fremgår. Det følger af figurerne, at den øvre grænse for konfidensintervallet er < 1.0, hvorved der er tale om superioritet for det primære endepunkt.

Det er korrekt, når BI observerer, at SUSTAIN 6 studiet var designet som et non-inferiority studie, samt at superioritets-testning er foretaget ved en post-hoc analyse.

Ifølge princippet om ”closed testing” (som beskrevet af Lesafre 2008) er der ikke behov for at justere for multiplicitet ved testning for superioritet på det primære endepunkt.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) under Det Europæiske Medicinagentur (EMA) vurderede ift. Ozempic® i deres Assessment Report (EMA/CHMP/715701/2017, side 91-92), at:

”The CVOT was not intended to conclusively demonstrate cardiovascular safety nor benefits in favour of semaglutide. Thus, a non-inferiority hypothesis with a margin of 1.3 followed by a test for superiority was not part of the pre-specified statistical testing strategy in the protocol. Nevertheless, evidence for cardiovascular risk reduction emerged from the trial. Events had onset throughout the entire observation period, with no clustering of events over time, assessed from time of randomisation. The semaglutide and placebo curves separated around week 16 and the lines continued to separate throughout the trial, suggestive of a constant treatment effect, as seen from the Kaplan-Meier plot for time to first MACE (Figure 23).”

EMA vurderede de indberettede data for Ozempic® for valide og anerkendte således post-hoc

analysens konklusion vedrørende superioritet og inkluderede det i produktresuméet for Ozempic®.

Dette element fremhævedes ligeledes af Granskningsmandspanelet i forhåndsgodkendelse af annoncen.

Resultaterne fra SUSTAIN 6 studiet er ydermere inkluderet i den direkte kommunikation til patienterne i indlægssedlen for Ozempic® (Novo Nordisk Bilag 3), som oplyser at: "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."

BIs indhentede partsindlæg i form af en udtalelse fra en "uafhængige statistiker" er ej relevant for denne sag, idet en sådan enkelt statistikers holdning ikke kan underkende Ozempic®'s produktresumé.

IRF leverer rådgivning og information målrettet læger i almen praksis, og er en enhed under Sundhedsstyrelsen, der har som erklæret formål at fremme brug af de lægemidler, der:

- har størst effekt,
- har færrest og mindst alvorlige bivirkninger og
- har den laveste pris.

Ifølge Reklamekodeksets § 7, stk. 5, samt Vejledningen til selvsamme (side 35), kan IRFs præparat-anmeldelser "anvendes som reference ved faktuelle oplysninger i en reklame, når oplysningerne ikke anvendes til at beskrive noget om lægemidlets egenskaber eller til at sammenligne lægemidlet – direkte eller indirekte – med andre lægemidler."

Retskildeværdien af IRFs præparat-anmeldelser som selvstændigt grundlag er yderst lav, som det også fremgår af ENLIs egen oversigt af dokumentationsgrundlag. Her ligger IRFs udtalelser (i bedste fald) helt i bunden, hvorfor det ikke bør anses for at have en videnskabelig værdi, der kan modsige peer-reviewed publikationer på randomiserede kliniske studier, i det konkrete tilfælde SUSTAIN 6 studiet samt lægemidlets produktresumé.

[Billede udeladt af Granskningsmandspanelet]

I direkte modsætning til IRF's udtalte holdning, har flere faglige organisationer indenfor diabetologi og hjertekarsygdom anerkendt Ozempic®'s superioritets-data fra SUSTAIN 6 studiet; og dermed dets kardiovaskulære behandlingsfordele (se nedenfor).

Begge de ledende diabetes organisationer ADA (American Diabetes Association) og EASD (European Association for the Study of Diabetes) har anerkendt validiteten af superioritets-data fra SUSTAIN 6 studiet i rapporten "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)" (Novo Nordisk Bilag 4). Specifikt er der anført, om Ozempic®'s CV-risikoreduktion ("proven cardiovascular benefit"):

"Among patients with type 2 diabetes who have established ASCVD, SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists with proven cardiovascular benefit are recommended as part of glycemic management (Figs. 2 and 3) (...) Taken together, it appears that among patients with established CVD, some GLP-1 receptor agonists may provide cardiovascular benefit, with the evidence of benefit strongest for liraglutide, favorable for semaglutide, and less

certain for exenatide.”

Ligeledes har ESC (European Society of Cardiology) i deres position paper “Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy” (Novo Nordisk Bilag 5) fremhævet at:

“So far, the SGLT2 inhibitors empagliflozin and canagliflozin, and the GLP-1 RAs liraglutide and semaglutide reduced cardiovascular events in adequately powered studies with contemporary concomitant cardiovascular treatment in patients with established CVD[...].”

Sammenfatning af 1. klagepunkt:

På baggrund af ovenstående gennemgang er det Novo Nordisks klare opfattelse, at annoncen for Ozempic® overholder Reklamekodeksets bestemmelser, herunder § 4, stk. 2. Annoncens prisninger er baseret på produktresuméet for Ozempic®.

Det er således fuldt ud i overensstemmelse med produktresuméet at kommunikere kardiovaskulær risikoreduktion på 26 % samt semantisk; metodisk og videnskabeligt korrekt at anvende ordet “behandlingsfordele”, da risikoreduktionen er inkluderet i såvel produktresuméet for Ozempic® samt tillige i den peer-reviewed publikation om SUSTAIN 6 studiet “Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2-diabetes”.

Novo Nordisk henviser afslutningsvist til Granskningsmandspanelet's forhåndsgodkendelse, hvor ovenstående netop blev fremhævet som basis for at godkende annoncen.

2. Uklarhed om patientpopulation:

Bl anfører i sin klage, at det ikke fremgår tydeligt, hvilken patientpopulation følgende udsagn (i klagens Bilag B) gælder for: “En ugentlig GLP-1 behandling med kardiovaskulære behandlingsfordele.” Det er Bls synspunkt, at læseren vildledes til at tro, at udsagnet gælder alle patienter med type 2-diabetes, og ikke kun patienter med høj kardiovaskulær risiko.

Bl bemærker i samme klagepunkt igen, at de er uenige i, at Novo Nordisk kan fremhæve “behandlingsfordele”. For denne del henvises til redegørelsen under pkt. 1.

Fsva. patientpopulationen bemærkes, at:

- i. Indikationen for Ozempic® er formuleret forholdsvist bredt og omfatter hele type 2-diabetes gruppen, og ikke blot del-populationer heraf.*
- ii. Det fremgår med tilstrækkelig klarhed af annoncen, at denne er målrettet patienter med “type 2-diabetes”, samt at de kardiovaskulære behandlingsfordele er baseret på SUSTAIN 6 studiet, hvor de inkluderede patienter havde høj kardiovaskulær risiko. Dette fremgår tydeligt af fodnoterne († og ‡) på annoncen. Yderligere specificeres – ret centralt i annoncens hovedtekst - at Ozempic® blev sammenlignet med placebo til lagt standardbehandling.*

Granskningsmandspanelet har da også i sin forhåndsgodkendelse bekræftet at: “Der anføres endvidere en relevant studiepopulation”, hvorfor det ifølge Novo Nordisks opfattelse må stå tilstrækkeligt klart, hvilken patientpopulation Ozempic® er målrettet til samt i hvilken subpopulation en kardiovaskulær risikoreduktion er demonstreret.

3. Ulovlig brug af figur:

BI anfører i sidste klagepunkt, at figuren på side 4 kaldet "Resultater" i klagens Bilag A ikke overholder ENLIs regler (ej specificeret). Novo Nordisk bemærker følgende:

Figuren er tro mod den originale figur, men er blevet grafisk bearbejdet af Novo Nordisk. Ved en fejl er der imidlertid ikke påført en specifikation under figuren af, at "Figuren er udarbejdet af Novo Nordisk på basis af den originale figur". Novo Nordisk tilretter gerne denne del af materialet, såfremt ENLI måtte finde det nødvendigt.

Det er korrekt, når BI skriver, at Novo Nordisk har udeladt "Numbers at risk" fra figuren. Novo Nordisk anerkender, at "Numbers at risk"-tabellen kan anses som en integreret del af den pågældende figur i kildematerialet, dog mener Novo Nordisk ikke, at denne del af figuren - og udeladelsen deraf - udgør nogen som helst positiv eller negativ markedsføringsmæssig værdi. Udeladelsen er udelukkende sket ud fra et ønske om at holde materialet så visuelt simpelt som muligt, for dermed at styrke fokus på konklusionen, idet Novo Nordisk har vurderet denne information mest relevant for målgruppen.

I det pågældende materiale fremgår populationens størrelse samt fordeling i randomiseringsgrupper tydeligt på side 2 i klagens Bilag A, hvorfor der ingen tvivl er om den samlede populations størrelse og fordeling samt studiets varighed, når materialet betragtes i sin helhed. Således er det forventningen, at læseren (HCP'en) uproblematisk kan danne sig sit eget indtryk af studiets samlede power.

BI anfægter at Novo Nordisk har gengivet SUSTAIN 6 studiets konklusion korrekt, da ordene "Which confirmed noninferiority", der afslutter konklusionsafsnittet, er udeladt. I forhold til om SUSTAIN 6 studiet var et non-inferiority studie og om dette burde have været nævnt, henvises til argumentationen ovenfor i pkt. 1. På side 2 i klagens Bilag A under "Formål" er anført: "Formålet med dette studie var at vurdere non-inferioriteten af Ozempic® sammenlignet med placebo i forhold til kardiovaskulær sikkerhed hos patienter med type 2-diabetes." Ligeledes fremgår det på side 4 under fodnote * at "Testning for superioritet for det primære effektmål var ikke specificeret på forhånd", hvorved læseren af annoncen ikke kan være i tvivl om dette forhold.

Det er derfor Novo Nordisks opfattelse, at det loyalt og tydeligt er fremhævet, at SUSTAIN 6 studiet var et non-inferiority studie.

Der er derfor ikke tale om hverken usober eller vildledende gengivelse af artiklen, idet det inkluderede citat i konklusionen (på side 5 i klagens Bilag A) er i overensstemmelse med det endelige SUSTAIN 6 studie-resultat.

4. Konklusion:

Det er Novo Nordisks opfattelse, at det påklagede reklamemateriale for Ozempic® opfylder samtlige krav i ENLIs reklamekodeks og er udarbejdet helt i overensstemmelse med produkt-resuméet for Ozempic®."

Sagen blev sendt i supplerende høring den 20. december 2018 til Boehringer, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I supplerende høringssvar af 4. januar 2019 havde Boehringer følgende bemærkninger;

Svar på primært klagepunkt:

Det centrale i dette klagepunkt omhandler, hvorvidt det er muligt at anprise et produkt som

værende bedre end komparator på et endepunkt i et studie, hvor superioritet ikke er præspecificeret, men er et post-hoc fund. Der er forskel på validiteten af et statistisk signifikant resultat fundet post-hoc og på superioritet fundet i et studie designet til at vise superioritet.

NN henviser til, at EMA anerkender superioritet. Dette er ikke tilfældet. NN refererer til side 91/92 i EPAR'en*, hvor studiedesignet omtales som et non-inferioritetsstudie uden en præspecificeret superioritetsanalyse. I dette afsnit vurderes det statistisk signifikante resultat på CV-events – en hypotese om at der er en effekt – men uden anerkendelse af superioritet:

“The CVOT was not intended to conclusively demonstrate cardiovascular safety nor benefits in favour of semaglutide. Thus, a non-inferiority hypothesis with a margin of followed by a test for superiority was not part of the pre-specified statistical testing strategy in the protocol. Nevertheless, evidence for cardiovascular risk reduction emerged from the trial. Events had onset throughout the entire observation period, with no clustering of events over time, assessed from time of randomisation. The semaglutide and placebo curves separated around week 16 and the lines continued to separate throughout the trial, suggestive of a constant treatment effect, as seen from the Kaplan-Meier plot for time to first MACE (Figure 23).”

Det er ene og alene NNs vurdering, at EMA her anerkender superioritet, da dette afsnit alene beskriver de foretagne analyser. I direkte modstrid med NNs udlægning ses EMAs endelige konklusion af CV-outcomes på side 97, hvilket NN har undladt at gøre opmærksom på. Her fremgår tydeligt, at superioritet ikke er nævnt i SPC'et, og det er netop denne tekst, der er væsentlig for en fyldestgørende vurdering: *“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.”*

Superioritet er heller ikke anerkendt i Ozempic SPC'et. Det er korrekt, når NN beskriver, at SPC'et gengiver estimat af hazard ratio og konfidensintervallet. Væsentlig er det dog, at disse er identisk for hhv non-inferioritets- og superioritetstestning, som anført i den oprindelige klage. Det punkt forholder NN sig ikke til i deres svar. Der er netop ikke angivet den respektive p-værdi for post-hoc testning for superioritet ($p=0.02$), hvorfor det ikke kan konkluderes, at SPC omtaler superioritet.

BI henviser til en uvildig statistiker samt til IRFs konklusion, da disse er eksperter i statistiske analyser og begge konkluderer, at et statistisk signifikant resultat fundet post-hoc er og bliver hypotesedannende og ikke en bevist superioritet. NN nævner i deres svar, at IRF kun har *“ringe videnskabelig værdi”* som dokumentationsgrundlag til anprisninger i reklamematerialer. Vi er enige i, at IRF/statistiker ikke kan bruges som reference til et claim, men vil fremhæve, at IRFs kernekompetence er vurdering af videnskabelig evidens.

Selvom BI ikke finder guidelines relevante for denne diskussion om statistisk signifikans post-hoc versus bevist superioritet, vil vi gerne kommentere på NN's henvisning til bl.a. ADA/EASD Consensus Report. Også her konkluderer NN, at superioritet er anerkendt. Dette mener vi ikke er tilfældet, da der i formuleringen differentieres mellem dokumentationen for liraglutid (hvor

superioritet var præspecificeret i LEADER-studiet) og for semaglutid. "...strongest for liraglutide, favorable for semaglutide..."

Sammenfatning af primært klagepunkt

BI mener, at dette klagepunkt omkring superioritet og reduktion af CV-risiko er af principiel vigtig karakter. Anprisninger i reklamematerialer bør begrænse sig til, hvad der konkluderes i dertil designede studier. SUSTAIN-6 konkluderer udelukkende non-inferioritet. EMA konkluderer i EPAR, at der ikke er superioritet, hvilket ligeledes fremgår af SPC'et for Ozempic. På denne baggrund fastholder BI, at der ikke kan påstås CV-behandlingsfordele i reklamemateriale for Ozempic.

Svar på sekundære klagepunkter

BI er ikke enig i, at figuren er tro mod den originale figur. ENLIs lægelige granskingsmænd har på flere kurser, bl.a. på MCA3 ('Reklame for lægemidler rettet mod sundhedspersoner - udvidet kursus') den 17. april 2018 understreget, at det ikke er acceptabelt at slette 'No. at Risk' i figurer. Modsat NN (som ikke mener, at denne udeladelse har betydning) mener BI, at det er vigtigt for læseren at kunne se, hvor mange patienter der indgik i studiet over tid, for at kunne vurdere data korrekt.

BI finder det fortsat kritisk, at den fulde konklusion ikke er korrekt gengivet i brochuren på den side, der netop hedder 'KONKLUSION'. Man vil som læser forvente, at hele konklusionen er med, især på den måde teksten er gengivet, startende med prikker, der indikerer et citat. BI mener, at oplysningen om non-inferioritet er væsentlig for konklusionens samlede budskab, og at det derfor ikke er tilstrækkeligt, at oplysningen om non-inferioritet står på andre sider i brochuren.

Første gang man læser om 'kardiovaskulære behandlingsfordele' i Ozempic-annoncen er til højre for billedet i anden bullet ("Den eneste ugentlige..."). BI mener fortsat, at det her bør fremgå eksplicit, at dette claim udelukkende gælder for patienter, der både har type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko.

Sammenfatning

På baggrund af ovenstående mener BI fortsat, at reklamematerialerne for Ozempic på en række punkter ikke lever op til reklamekodekset.

Vi er uenige i NNs udlægning af informationerne om CV-outcomes i EPAR dokumentet, først og fremmest i kontrasten mellem NNs udlægning af teksten på side 91/92 i EPAR og EMA's egentlige konklusion på side 97. Sidstnævnte er det væsentligste afsnit i EPAR omhandlende manglende anerkendelse af superioritet."

Sagen blev sendt i supplerende høring den 8. januar 2019 til Novo Nordisk, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I andet høringssvar af 21. januar 2019 havde Novo Nordisk følgende bemærkninger;

Boehringer Ingelheim (BI) fastholder i sit høringssvar, at Novo Nordisk ikke kan anprise en kardiovaskulær behandlingsfordel for Ozempic®, herunder at Novo Nordisk ikke kan anvende "superioritet".

Som korrekt anført af BI, indgår ordet 'superiority' ikke i EPAR, Ozempic® produktresumé eller ADA/EASD Consensus Report vedr. Ozempic®. Novo Nordisk anvender af samme årsag ikke ordet "superioritet" i reklamematerialerne for Ozempic®. I overensstemmelse med produktre-

suméet og SUSTAIN-6 publikationen fremhæves i reklamematerialerne, at Ozempic® har dokumenterede, kardiovaskulære behandlingsfordele i form af en signifikant kardiovaskulær risikoreduktion på 26 % hos patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko sammenlignet med placebo tillagt standardbehandling.

BI fremhæver flere steder i sit høringssvar ordlyden af EPAR'en for Ozempic®. EPAR'en er en sammenfatning af de medicinske betragtninger forud for godkendelsen af en ny behandling. Grundlaget for et lægemiddels anprisning skal ifølge reklamekodeks imidlertid være i overensstemmelse med produktresumé/publikationer. Novo Nordisk har taget afsæt i ordlyden i produktresuméet og SUSTAIN-6 som grundlag for reklamematerialet for Ozempic®. Der henvises til 1. høringssvar for den konkrete ordlyd.

BI bemærker i sit høringssvar, at der ikke er angivet den respektive p-værdi ($p=0.02$) for post-hoc testning for superioritet i produktresuméet for Ozempic®. Novo Nordisk pointerer, at et konfidensinterval er mere informativ for læseren end en p-værdi, hvorfor dette er oplyst i stedet. Det bemærkes, at idet den øvre grænse for 95 % konfidensintervallet for Ozempic® er <1 , er p-værdien således per definition mindre end 0.05 og et statistisk signifikant resultat opnået. Som nævnt i 1. høringssvar er studie-multiplacitetsjustering unødvendig i denne sag.

Novo Nordisk fastholder, at reklamematerialet for Ozempic® overholder Reklamekodeksets bestemmelser, samt at reklamematerialet er udarbejdet helt i overensstemmelse med produktresuméet. Således også forhåndsgodkendt af ENLIs Granskningsmandspanel (vedhæftet denne korrespondance med Novo Nordisk's fremhævelser af vurderinger af de komparative udsagn, data vedr. kardiovaskulær risiko, non-inferiority studie samt patientpopulationen). Novo Nordisk henholder sig i øvrigt til 1. høringssvar.

Sekundære klagepunkter:

Novo Nordisk har udarbejdet en loyal gengivelse af figuren, og har anset "No. at Risk" som en specifikation af figuren og ej en integreret del af denne. Det er derfor Novo Nordisks opfattelse, at dette element kan udelades; særligt da det samlede patientantal er inkluderet i bilag A (under "Studiedesign" på side 1).

BI oplyser, at ENLIs lægefaglige granskningsmænd på et kursus afholdt 17. april 2018 er blevet præciseret, at "No. at Risk" skal inkluderes. Novo Nordisk var ikke til stede på det pågældende kursus, og da denne præcisering ikke er kommunikeret ud til ENLIs tilsluttede virksomheder, anser Novo Nordisk ikke dette for bindende.

Det skal igen bemærkes, at det ved en fejl ikke blev anført, at figuren var udarbejdet af Novo Nordisk. Novo Nordisk har således valgt at trække Bilag A og vil snarest fremsende en tilrettet version til forhåndsgodkendelse af ENLI. Dette punkt giver ikke anledning til nye bemærkninger.

Det fremgår af annoncen, at den pågældende risikoreduktion er opnået hos "patienter med type 2-diabetes og høj kardiovaskulær risiko". Derudover henvises til Novo Nordisks 1. høringssvar, herunder, at ENLI i forhåndsgodkendelsen har vurderet, at patientpopulationen er veldefineret.

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

Granskningsmandspanelets vurdering og afgørelse:

I forhold til de anførte klagepunkter, har Granskningsmandspanelet lavet følgende vurdering:

Ad punkt 1 - den kardiovaskulære sikkerhed

Hovedpunktet i denne klage vedrører anvendelsen af udsagnet *"kardiovaskulære behandlingsfordele"*, som er funderet i SUSTAIN-6 studiet forfattet af Marso et. al, New England Journal of Medicine, 2016. Klager henviser til to materialer udarbejdet af indklagede: Bilag A, som udgør en brochure, der er udformet som en gennemgang af SUSTAIN-6 studiet, samt bilag B, som udgør en annonce, der indeholder en række udsagn baseret på lægemidlets kliniske udviklingsprogram, herunder angående den glykæmiske kontrol, vægttab samt kardiovaskulære data.

Klager fremhæver indledningsvist og overordnet, at indklagedes reklamer (bilag A og bilag B) overdriver og vildleder om lægemidlets effekt på kardiovaskulær risikoreduktion, idet indklagedes udsagn er funderet i et non-inferiority studie med post-hoc superioritetstestning uden multipliktetsjustering.

Indklagede påpeger overordnet, at reklamerne efterlever reglerne, og at lægemidlets produktresumé overordnet støtter udtalelserne på trods af studiedesignet i SUSTAIN-6.

Granskningsmandspanelet skal indledningsvist bemærke, at bilag B (annonce) har været genstand for forhåndsvurdering og er godkendt i det foreliggende udtryk, som er genstand for nærværende klage. Denne sag behandles derfor som en revurdering af udsagnet i lyset af de fremsatte argumenter fra hhv. klager og indklagede.

I annoncen indgår udsagnet *"Dokumenterede kardiovaskulære behandlingsfordele"* som ét af reklamens væsentlige kommercielle budskaber. Udsagnet er dokumenteret med henvisning til lægemidlets produktresumé samt Marso et. al, Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes, N Engl J Med. 2016;375:1834-1844. Det omtalte udsagn underbygges umiddelbart nedenfor 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, udover de anførte referencer, en fodnote henvisning, som beskriver *"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 (henvisning til produktresumé)"*.

Granskningsmandspanelet kan bekræfte, at SUSTAIN-6 er et non-inferiority event-drevet studie, hvor testning af superioritet for det primære kompositte endepunkt ikke var præ-specificeret eller justeret for multipliktet, som anført i artiklens metode afsnit. I artiklens resultat afsnit fremføres på første linje data for det primære kompositte endepunkt, hvor både det statistiske resultat for non-inferiority og superiority fremlægges, hvilket også er gældende for den relaterede figur 1A og resultattabellen. Granskningsmandspanelet anerkender klagers stillingtagen til de eventuelle forbehold for superioritetsanalysen som en na-

turlig konsekvens af den statistiske analysemetode, hvilket (naturligvis) omtales i publikationens diskussionsafsnit. Granskingsmandspanelet bekræfter endvidere, at der i lægemidlets EPAR samt anden videnskabelig litteratur diskuteres selvsamme for(be)hold. Hvad angår indklagedes beføjelser til kommerciel kommunikation, forholder Granskingsmandspanelet sig imidlertid til den endelige vurdering og vægtning af lægemidlets kliniske værdi i relation til kardiovaskulært outcome, som fremgår af markedsføringsgodkendelsen udstedt af EMA. Granskingsmandspanelet bemærker, som anført af indklagede, at lægemidlets indikation indeholder en konkret henvisning til kardiovaskulære data "[...] *For forsøgsresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmiske kontrol og kardiovaskulære hændelser og de undersøgte populationer henvises til pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.*". Lægemidlets produktresumé indeholder i pkt. 5.1 bl.a. en gennemgang af SUSTAIN-6 studiet, der strækker sig over ca. 1-1,5 side inkl. en forrestplotfigur indeholdende bl.a. det primære kompositte endepunkt og dets enkeltkomponenter samt en kaplan-meier figur. Af figurerne fremgår konfidensintervaller samt hazard ratio. Det fremgår afslutningsvist i afsnittet om kardiovaskulære hændelser, at *"Det samlede antal primære sammensatte MACE-endepunkter var 254, herunder 108 (6,6%) med semaglutid og 146 (8,9%) med placebo. Se figur 3 vedrørende resultater for primære og sekundære kardiovaskulære endepunkter. 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. Det samlede antal kardiovaskulære dødsfald, ikke-fatale tilfælde af myokardieinfarkt og ikke-fatale tilfælde af apopleksi var henholdsvis 90, 111 og 71, inklusive henholdsvis 44 (2,7%), 47 (2,9%) og 27 (1,6%) med semaglutid (figur 3). Risikoreduktionen i det primære sammensatte endepunkt skyldtes især fald i raten af ikke-fatal apopleksi (39%) og i ikkefatal myokardieinfarkt (26%) (figur 2).*" [Granskingsmandspanelet understregning]

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

Granskingsmandspanelet finder det ikke vildledende, at indklagede i deres reklamemateriale kommunikerer *"Dokumenterede kardiovaskulære behandlingsfordele"*, idet udsagnet i nær relation 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 tilgrundliggende publikation.

Klager gives ikke medhold i klagepunktet. Granskingsmandspanelet fastholder derfor tilsagnet om forhåndsgodkendelse efter revurdering i lyset af det forelagte sagsmateriale.

Ad punkt 2: patientpopulation

Klager påpeger, at udsagnet *"En ugentlig GLP-1 behandling med kardiovaskulære behandlingsfordele"* (med reference til produktresuméet samt Marso et. al, NEJM, 2016) er vildledende, da subgruppen (T2DM med høj kardiovaskulær risiko) ikke er indeholdt i selve udsagnet.

Indklagede påpeger, at det fremgår med tilstrækkelig klarhed af annoncen, at de kardiovaskulære behandlingsfordele vedrører type 2 diabetes patienter med høj kardiovaskulær risiko.

Granskningsmandspanelet kan bekræfte, at dette udsagn fremgår i midten af annoncens højre side. Det bemærkes endvidere, at reklamens øvrige udsagn vedrørende kardiovaskulære data, som behandlet i klagepunkt 1, fremgår umiddelbart nedenfor (med større og mere iøjnefaldende typografi samt grafik). Som redegjort for i behandlingen af klagens punkt 1, fremgår der både i følgeteksten samt fodnoten, at den kardiovaskulære risikoreduktion hidrører type 2- diabetes patienter med høj kardiovaskulær risiko.

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

Granskningsmandspanelet finder, at reklamen i sin helhed tilvejebringer en tilstrækkelig fyldestgørende og iøjnefaldende angivelse af den relevante subpopulation for hvem risikoreduktionen er påvist.

Klager gives ikke medhold i klagepunktet. Granskningsmandspanelet fastholder derfor tilsagnet om forhåndsgodkendelse efter revurdering i lyset af det forelagte sagsmateriale.

Ad punkt 3: brug af figur

Dette klagepunkt vedrører brochuren (bilag A), som ikke har været underlagt forhåndsvurdering.

Klager påpeger, at den anvendte figur i reklamematerialet ikke i tilstrækkeligt omfang tilsvare figuren i originalpublikationen. Klager fremhæver primært, at der er udeladt væsentlige oplysninger i form af No. at risk samt at indklagede alene præsenterer den 'zoomede' figur fra originalfigurens 'dobbeltgraf'.

Indklagede påpeger, at No. at risk ikke nødvendigvis anses som en integreret del af originalfiguren, ligesom at udeladelsen ikke påvirker den markedsføringsmæssige værdi. Det fremhæves i øvrigt, at der i materialet fremgår tilstrækkelig oplysninger om den undersøgte populations størrelse samt studiets varighed.

Det fremgår af vejledningen til Reklamekodeksets § 7, stk. 4, at figurer og tabeller skal gives loyalt i forhold til originalreferencen. Det fremgår endvidere, at virksomheder må tilpasse figurer og tabeller, såfremt det er uden væsentlige faglige udeladelser eller fordrejninger.

Det er Granskningsmandspanelet vurdering, at udeladelsen af No. at risk i en virksomheds figurgivning betragtes som en væsentlig udeladelse af (integreret) information, idet No. at risk bidrager til forståelsen af den absolutte risiko på forskellige tidspunkter i et studies varighed. Granskningsmandspanelet finder endvidere, at en virksomhed ikke kan udvælge den 'zoomede' figur, når originalfiguren er opbygget som et figure-in-figure design, hvor 'hovedfiguren' indeholder den grafiske kaplan-meier kurve med y-akse fra 0-100% af undersøgte patienter og hvor den 'zoomede' figur gengiver 0-10% af undersøgte patienter. Dette med afsæt i, at den grafiske præsentation uden 'hovedfiguren' fremstår fordrejet og kurvedeviationerne relativt amplificeres.

Klager gives medhold i klagepunktet, da figurgengivelsen med ovenstående udeladelser vurderes at være i strid med Reklamekodeksets § 7, stk. 4.

Afgørelse:

Novo Nordisk Scandinavia AB findes således ikke at have overtrådt Reklamekodeksets § 4, stk. 2, (bilag B; annonce), men at have overtrådt Reklamekodeksets § 7, stk. 4 (bilag A; brochure), og pålægges som følge heraf følgende sanktion(er):

Sanktion:

- Novo Nordisk Scandinavia AB pålægges at ophøre med at anvende reklamen (bilag A; brochure) i dens foreliggende form.
- Novo Nordisk Scandinavia AB pålægges endvidere en bøde på kr. 30.000,- + moms for overtrædelse af Reklamekodeksets § 7, stk. 4, 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