

Mundipharma A/S  
Frydenlundsvej 30  
2950 Vedbæk

København, den 18. november 2019

## AFGØRELSE

**Vedr.: R-2019-4150, reklame vedr. Invokana.**

### **Baggrund:**

Granskningsmandspanelet udtog ovenstående reklame, anmeldt af Mundipharma A/S den 4. oktober 2019, til kontrol.

Granskningsmandspanelet vurderede på det foreliggende grundlag, at reklamen stred mod ENLI's regelgrundlag, jf. Lægemiddelindustriens kodeks vedrørende reklame mv. for lægemidler rettet mod sundhedspersoner (Reklamekodekset). Sagen blev derfor sendt i høring den 16. oktober 2019.

Mundipharma A/S har svaret i sagen den 6. november 2019.

### **Granskningsmandspanelets vurdering:**

Efter gennemført høring, har Granskningsmandspanelet vurderet sagen og fundet, at følgende regler er overtrådt:

- Reklamekodeksets § 4, stk. 2

### **Begrundelse:**

Ifølge Reklamekodeksets § 4, stk. 2, skal en reklame for et lægemiddel 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.

Det fremgår af vejledningen til Reklamekodeksets § 4, stk. 2, at:

*"Lægemiddelovens § 63 indeholder nogle grundlæggende krav til indholdet og udformningen af lægemiddelreklamer, jf. også vejledning til reklamebekendtgørelsen pkt. 3.1. Det følger heraf, at "Reklame skal for det første skal være fyldestgørende. Det betyder fx, at reklamen skal indeholde tilstrækkelig information til, at modtagerne af reklamen kan forstå og vurdere, hvornår og i hvilke situationer lægemidlet kan og bør anvendes, og hvornår det ikke bør anvendes. Fx er en reklame ikke fyldestgørende, hvis den indeholder så brede formuleringer, at den er egnet til at fremme forbruget af et lægemiddel, som det reelt ikke er særlig hensigtsmæssigt at anvende i den givne situation. Bestemmelserne om, at en reklame skal indeholde en række såkaldte pligtoplysninger, jf. punkterne 4.4 og 5.1, er funderet i kravet om, at lægemiddelreklame skal være fyldestgørende.*

*For det andet skal reklame være saglig. Det betyder, at lægemidler ikke må markedsføres lige så pågående og forbrugsstimulerende som almindelige forbrugsvarer. Lægemiddelreklame bør ikke sigte mod eller være egnet til at skabe et unødvendigt merforbrug af lægemidler. Reklamen skal i øvrigt være baseret på faglige og relevante oplysninger om lægemidlet. Det beror på en konkret vurdering af form og indholdet af en reklame, om den er i strid med saglighedskravet.*

...

*For det tredje må reklame ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Det betyder, at der ikke gennem en reklames udformning og indhold må bibringes medicinbrugere og personer, der ordinerer eller udleverer lægemidler, en fejlagtig opfattelse af lægemidlet, herunder af dets virkning, bivirkninger, pris, indhold osv., sygdom eller behandling. Reklamen må heller ikke stille lægemidlet i et gunstigere lys end andre tilsvarende og måske endda mere velegnede lægemidler. Reklame for et lægemiddel må hverken ved udformningen eller indholdet vildlede eller være egnet til at vildlede de personer, den er rettet imod.*

*For det fjerde skal oplysningerne i reklamen være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé. Produktresuméet indeholder bl.a. oplysninger om lægemidlets sammensætning, lægemiddelform, indikationer (anvendelsesområde), kontraindikationer, bivirkninger, forsigtighedsforanstaltninger, dosering og eventuelle advarsler. Det betyder, at reklamens faktuelle indhold ikke må stride mod produktresuméets indhold. Der er mulighed for – inden for saglighedskravets rammer – at anvende andre formuleringer end i produktresuméet. En reklame kan indeholde udsagn, som supplerer oplysninger i produktresuméet, såfremt disse udsagn bekræfter eller præciserer oplysninger i produktresuméet, og oplysningerne er forenelige med produktresuméet. Oplysningerne i reklamen må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Reklame for et lægemiddel må kun indeholde oplysninger om godkendte indikationer, som fremgår af det godkendte produktresumé.”*

Reklamen, der er udformet som en roll-up, indleder med udsagnet ”KARDIOVASKULÆR BESKYTTELSE”. Herefter fremgår yderligere to udsagn, som sammen med reklamens titel udgør reklamens primære budskaber og fremføres i stor iøjnefaldende skrifttypografi: ”14% risikoreduktion af 3p-MACE” med henvisning til en fodnote, der oplister delkomponenterne af det kompositte endepunkt og med reference til kilde (Neal et al. NEJM 2017); ”33% risikoreduktion af indlæggelse med hjertesvigt” under henvisning til ovenstående kilde samt en fodnote, der beskriver ”Reduceret risiko for indlæggelse med hjertesvigt er en yderligere fordel ved INVOKANA®, og er ikke en godkendt indikation INVOKANA® vs. placebo som tillæg til Standard of Care”.

I reklamens grafiske udtryk fremgår nederst, at ”INVOKANA® er indiceret til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion”. Under de anførte fodnoter beskrevet ovenfor fremgår ”Invokana® er ikke indiceret til behandling af kardiovaskulær sygdom.”

Granskningsmandspanelet bemærkede følgende i høringsbrevet af den 16. oktober 2019:

*”Det er overordnet Granskningsmandspanelet’s vurdering, at virksomheden i en reklameaktivitet kan orientere om det kardiovaskulære studie, og indholdet heraf, med afsæt i lægemidlets indikationsændring ved EMA af september 2018, jf. EMA’s dokument vedr. Invokana og proceduremæssige tiltag og videnskabelige oplysninger efter den initiale godkendelse, hvoraf fremgår at der er foretaget ”Modification of the indication in section 4.1 as well as update of sections 4.4, 4.8 and 5.1 of the SmPC in order to update the safety and efficacy information on cardiovascular events following final results from CANVAS Program”.*

*Lægemidlets indikation reflekterer herefter både glykæmisk kontrol og kliniske outcomes, hvilket er kongruent med konkurrerende lægemidler til terapiområdet, hvor der på lignende baggrund er foretaget revision af indikationsordlyden. Lægemidlets fulde indikation indbefatter således en specifik henvisning til kardiovaskulære data: ”Invokana is indicated for the treatment of adults with insufficiently controlled type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise: as monotherapy when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications; in addition to other medicinal products for the treatment of diabetes. For study results with respect to combination of therapies, effects on glycaemic control and cardiovascular events, and the populations studied, see sections 4.4, 4.5, and 5.1.”*

*Det er dog Granskningsmandspanelet’s vurdering, at reklamen er strid med Reklamekodeksets § 4, stk. 2 angående kravene til saglig og fyldestgørende reklame. Reklamens samlede udtryk vurderes særligt pågående, hvilket er i strid med saglighedskriteriet, især på baggrund af anvendelsen af udsagnet ”kardiovaskulær beskyttelse”, som er anført i en stor og iøjnefaldende typografi med en central position og dermed agerer reklamens blikfang. Herudover promoverer reklamen alene kardiovaskulære data. Opsætningen og helhedsindtrykket nuanceres ikke ved anvendelse af den forkortede indikationstekst, der er placeret afslutningsvist på en tydeligt mere neutral facon, og som i øvrigt ikke indeholder den for reklamen relevante specifikke henvisning til sektionen om kardiovaskulære hændelser.*

*Om end, som ovenfor anført, at der er mulighed for at orientere om udfaldet af lægemidlets kliniske udviklingsprogram CANVAS, må dette ikke forekomme på en pågående og usaglig facon, der er grænsende til indikationsudvidelse. At reklamen bl.a. på baggrund af de ovenstående iagttagelser besidder en stærk pågående facon, understøttes af virksomhedens anvendelse af disclaimer i reklamens fodnote-sektion: “[...] er ikke en godkendt indikation INVOKANA [...]” og ” Invokana® er ikke indiceret til behandling af kardiovaskulær sygdom.”*

*Det er deslige Granskningsmandspanelet’s vurdering, at reklamen ikke besidder et tilstrækkeligt fyldestgørende og udførligt informationsniveau, der tilgodeser modtagerens mulighed for en acceptabel oplyst og objektiv vurdering af lægemidlets behandlingsmæssige værdi. Reklamen mangler således supplerende oplysninger af betydning for fyldestgørende og retvisende reklame om studiets design, metodik og indhold, f.eks. i form af en udførlig studiebeskrivelse.*

*Det vurderes bl.a. vildledende i konteksten, at den relevante T2DM subpopulation, for hvem de anførte effekter er påvist, ikke fremgår af reklamen, idet subpopulationen i studiet besidder en anden baseline kardiovaskulær risikoprofil ift. standard T2DM populationen, jf. kildens metodeafsnit “[...] type 2 diabetes (glycated hemoglobin level,  $\geq 7.0\%$  and  $\leq 10.5\%$ ) and were either 30 years of*

*age or older with a history of symptomatic atherosclerotic cardiovascular disease or 50 years of age or older with two or more of the following risk factors for cardiovascular disease [...]"*.

*Endepunktet 'indlæggelse for hjertesvigt' er et eksplorativt endepunkt, hvorfor de øvrige trin-højere endepunkter og udfaldene heraf burde være belyst, jf. ENLIs guide om informationsmateriale og dokumentation pkt. 7.2, hvoraf fremgår, at "[...] der er mulighed for differentiering på f.eks. sekundære eller tertiære endepunkter [...] Det vil ofte indebære, at der implementeres en kort redegørelse af studiet, dets endepunkter og resultatet heraf (en kort studiebeskrivelse) for at reklamen kan anses for fyldestgørende [...] Det anses for væsentligt, at der i den oplyste studiebeskrivelse tillige anføres data for udfaldet af de(t) øvrige trin-højere endepunkter."*

*Det fremgår endvidere af ENLIs guide om informationsmateriale og dokumentation pkt. 7.1, at "Data i reklamen om en relativ risikoreduktion på X% bør sættes i kontekst af den absolutte risiko", hvorfor absolutte eventrater/risiko skal implementeres i reklamen mhp. at nuancere de relative mål. I øvrigt bør der anvendes yderligere gængse statistiske mål i effekt-fremhævelsen for at bidrage til et objektivt datagrundlag.*

*Reklamen vurderes overordnet i strid med Reklamekodeksets § 4, stk. 2 hvoraf fremgår, 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", jf. endvidere Reklamekodeksets § 7, stk. 3 hvori det bl.a. anføres, at alle oplysninger skal være fyldestgørende, saglige og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets behandlingsmæssige værdi."*

Mundipharma A/S anfører i høringsvaret af den 6. november 2019 følgende:

*"Høringsvaret er inddelt i to hovedafsnit, som i det væsentlige vedrører 1) saglighed og godkendt indikationsområde og 2) reklamens informationsniveau.*

*1) Reklamen er pågående, usaglig og grænsende til indikationsudvidelse særligt på grund af anvendelsen af udtrykket "Kardiovaskulær Beskyttelse" og inklusion af supplerende information om indikationsområdet i det grafiske udtryk og fodnoterne*

*Granskningsmandspanelet anfører i sin høringskrivelse, at anvendelsen af udtrykket "Kardiovaskulær Beskyttelse" er i strid med saglighedskriteriet, idet reklamen alene promoverer kardiovaskulære data på en "facon, der er grænsende til indikationsudvidelse".*

*Som påpeget af Granskningsmandspanelet reflekterer den godkendte indikation for Invokana® i produktresumeets afsnit 4.1 både glykæmisk kontrol og kliniske outcomes, hvorunder hører den i CANVAS-programmet påviste og i produktresumeets afsnit 5.1 beskrevne reduktion versus placebo i "risikoen for at opleve en alvorlig kardiovaskulær bivirkning (MACE), defineret som bestående af kardiovaskulær død, ikke-dødeligt myokardieinfarkt og ikke-dødeligt slagtilfælde" - defineret som "3-punkts MACE". Ligeledes er det anført i produktresumeets afsnit 5.1, at "Canagliflozin reduce-*

rede risikoen for hjertesvigt, der kræver indlæggelse sammenlignet med placebo (HR: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87))".

Det er Mundipharmas opfattelse, at fremhævelse af den klinisk dokumenterede kardiovaskulære beskyttelse set ved brug af Invokana® og andre lægemidler i SGLT2i-klassen til behandling af voksne med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes mellitus som supplement til diæt og motion, er i fuld overensstemmelse med det for Invokana® godkendte indikationsområde, idet kardiovaskulær sygdom netop er en almindeligt forekommende behandlingskrævende komorbiditet i forbindelse med utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes mellitus.

Granskningsmandspanelet gør yderligere gældende, at den - ubestridt – iøjnefaldende placering af udsagnet "kardiovaskulær beskyttelse" er pågående og usaglig, idet det i reklamens fodnotesektion fremhæves, at "Invokana® er ikke indiceret til behandling af kardiovaskulær sygdom". Mundipharma stiller sig noget uforstående heroverfor, idet Invokana® retteligt ikke er godkendt til behandling af kardiovaskulær sygdom. Udsagnet bidrager dermed behørigt til at fremhæve den af det godkendte indikationsområdes helt nødvendige sondring imellem i) behandling af utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes mellitus og ii) behandling af kardiovaskulær sygdom. Det er således almindeligt kendt af både specialister og alment praktiserende læger, at hovedformålet med behandling af utilstrækkeligt kontrolleret type 2 diabetes mellitus er at reducere risikoen for diabetes relaterede co-morbiditeter, herunder kardiovaskulær sygdom, hvilket står i modsætning til generel behandling af eksisterende kardiovaskulær sygdom.

Denne forståelse af det godkendte indikationsområde er ligeledes reflekteret i "EMAs dokument fra september 2018 vedr. Invokana® og proceduremæssige tiltag og videnskabelige oplysninger efter den initiale godkendelse", hvoraf fremgår at "The wording in section 4.1 of SmPC has been amended, CHMP considered as adequate the enhancement of the wording of the indication by deleting ". . . to improve glycaemic control" from this section (as this restriction does no longer adequately reflect the demonstrated effects). The wording "treatment [of adults with insufficiently controlled] type 2 diabetes" was considered more relevant as it encompasses both glycaemic control and results of clinical outcomes such as cardiovascular complications, with a reference to section 5.1 of the SmPC." [Vores fremhævelse og tilføjelse]

Det er på baggrund heraf Mundipharmas opfattelse, at de dokumenterede og i produktresumeeet inkluderede kliniske effekter ved type 2 diabetes mellitus behandling med Invokana®, herunder reduktion af risikoen for udvikling af diabetesrelateret kardiovaskulær sygdom, er omfattet af det af EMA godkendte indikationsområde. Den i sagen omhandlede reklame opfylder således også kravet i artikel 87(2) i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, hvorefter alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de oplysninger, der er anført i resumeeet af produktets egenskaber.

Mundipharma er derfor uenig i, at anvendelsen af udtrykket "Kardiovaskulær Beskyttelse" samt de i reklamen angivne oplysninger om risikoreduktion af 3-punkts MACE og indlæggelse med hjertesvigt i tillæg til den i fodnoterne supplerende nuancering af det godkendte indikationsområde skulle være udtryk for, at reklamen er grænsende til indikationsudvidelse, usaglig og pågående.



2) Reklamen promoverer alene kardiovaskulære data og besidder ikke et fyldestgørende og udførligt informationsniveau, der giver mulighed for objektiv vurdering af lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

Mundipharma er enig i, at den heri omhandlede roll-up - isoleret set - ikke indeholder et fyldestgørende og tilstrækkeligt udførligt informationsniveau omkring lægemidlet. Roll-up'en udgør imidlertid en enkelt delkomponent af et standområde, hvori indgår en række 120x228 cm store roll-ups indeholdende hvert sit emnemæssigt afgrænsede område, herunder også en roll-up som beskriver de glykæmiske effekter. Roll-up'en er dermed udformet med henblik på at skulle indgå som en del af en helhed, der samlet set besidder et fyldestgørende og udførligt informationsniveau, der giver mulighed for en objektiv vurdering af lægemidlets behandlingsmæssige værdi.

Mundipharma har på foranledning af ENLIs høringsskrivelse indskærpet i sine interne procedurer, at reklamekomponenter, der er tiltænkt anvendelse i kombination med en flerhed af øvrige komponenter, fremover ikke må indberettes individuelt, men alene under en enkelt anmeldelse.

Mundipharma noterer sig endvidere det anførte i ENLIs nye Guide om Informationsmateriale, hvorefter der i tilfælde af reklamemæssig differentiering på subsidære (eksplorative) endepunkter bør implementeres en kort redegørelse af studiet, dets endepunkter og resultatet heraf med beskrivelse af data for udfaldet af de(t) øvrige trin-højere endepunkter for at reklamen kan anses for fyldestgørende. Eksistensen af denne nye anbefaling var ikke på tidspunktet for reklamens udarbejdelse Mundipharma bekendt.

Det af Granskningsmandspanellet anførte giver endvidere anledning til yderligere at bemærke, at det er korrekt, at endepunktet "indlæggelse for hjertesvigt" statistisk betegnes som et eksplorativt endepunkt, idet der ikke opnåedes statistisk signifikans for det trin-højere endepunkt, "død af en hvilken som helst årsag" (all cause mortality). Mundipharma har i sin sagligheds- og objektivitetsvurdering af udsagnet tillagt det betydning, at EMAs regulatoriske og lægefaglige eksperter ikke har fundet det relevant at inddrage betragtninger omkring hierarkisk testning i forbindelse med inkludering af endepunktet i produktresumet.

Forholdene omkring hierarkisk testning er i produktresumet beskrevet således:

"Det primære endepunkt i CANVAS-programmet var tiden frem til første forekomst af en MACE. Sekundære endepunkter inden for en sekventiel, betinget hypoteseprøvning var død af en hvilken som helst årsag og kardiovaskulær død." Endvidere angives det som nævnt senere i produktresumet at, "Canagliflozin reducerede risikoen for hjertesvigt, der kræver indlæggelse sammenlignet med placebo (HR: 0,67; 95 % CI (0,52; 0,87))."

I den i sagen omhandlede reklame er disse oplysninger fra produktresumet formuleret sådan, at Invokana® resulterede i en "33% risikoreduktion af indlæggelse med hjertesvigt."

De i ENLIs Guide om Informationsmateriale indeholdte anbefalinger medfører således – noget overraskende - at opfyldelse af kravet om et fyldestgørende og udførligt informationsniveau ikke

kan opnås ved formidling af de i SPC'et anførte relevante oplysninger, men forudsætter at der skal suppleres med yderligere oplysninger, som ikke kan genfindes i produktresumeeet.

I øvrigt bemærkes, at denne nye anbefaling ej heller synes fuldt erkendt af flere øvrige af lægemiddelindustriens aktører. Særligt bemærkes det, at andre aktører fortsat og igennem en årrække har fremhævet reduktion i risikoen for kardiovaskulær død - et endepunkt for hvilket der ej heller opnåedes signifikans i de trindhøjere endepunkter.

Såfremt Granskningsmandspanelet måtte opretholde det synspunkt, at de i produktresumeeet angivne endepunkter ikke kan videreformidles som angivet deri uden tillæg af supplerende oplysninger fra andre kilder, vil dette selvsagt - uagtet ovenstående betragtninger – blive indarbejdet i Mundipharmas fremadrettede reviewprocedurer.

#### Relativ & absolut risikoreduktion

Endelig har Granskningspanelet påpeget, at det følger af ENLis Guide om Informationsmateriale, at relativ risikoreduktion bør sættes i kontekst af den absolutte risiko. Hertil bemærkes, at de i sagen omhandlede data stammer fra to kliniske studier, CANVAS og CANVAS-R. Henset hertil samt det forhold, at patienter inkluderet i CANVAS blev behandlet længere tid end i CANVAS-R med deraf følgende højere antal events, er endepunkterne udsat for en integreret statistisk analyse, som alene mandede ud en beregning af relativ risikoreduktion samt antallet af events pr. 1000 patient-år. Det er således ikke muligt på baggrund af den gennemførte analyse at angive absolut risikoreduktion i procent. Med henblik på at kunne bibringe yderligere nuancer til de anførte statistiske data, vil Mundipharma fremadrettet i tillæg til den relative risikoreduktion inkludere antal events per 1000 patient år for begge arme.

- 0 -

Som følge af at de påpegede ufuldstændigheder, der i det væsentlige udspringer af utilstrækkelig opmærksomhed om og rette forståelse af de nye retningslinjer i ENLis Guide om Informationsmateriale fra maj 2019, har Mundipharma trukket den i sagen omhandlede reklame tilbage med henblik på tilpasning af materialet i overensstemmelse Guidens anvisninger. Vi opfordrer høfligst Granskningsmandspanelet til, at dette forhold samt Guidens nylige dato og nogen grad af uklarhed på disse områder tages i betragtning ved en eventuel sanktionsfastsættelse.”

Efter gennemført høring, har Granskningsmandspanelet genvurderet sagen.

#### Ad helhedsindtryk og kontekst

Granskningsmandspanelet bemærker i høringsbrevet af den 16. oktober 2019, at Mundipharma A/S overordnet kan informere om CANVAS-studiet og dets resultater i markedsføringsmæssig kontekst, idet lægemidlets produktresumé er revideret betydeligt, hvad angår indikationsordlyden samt implementering af studieinformationer og resultater i produktresuméets pkt. 5.1, jf. endvidere høringsbrevet. Den fornyede (bredere) indikationsordlyd reflekterer således både glykæmisk kontrol og kliniske outcomes, ligesom der er implementeret en konkret henvisning: “[...] (For studieresultater i relation til kombineret af behandling, indvirkning på glykæmisk kontrol og kardiovaskulære hændelser, samt de undersøgte populationer se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.)” – det vurderes derfor ikke ud fra indikationsordlyden, at lægemidlet decideret er indiceret til forebyggelse af CV events hos den generelle T2DM-population, jf. endvidere den kardiovasku-

lære risikoprofil for den undersøgte subpopulation. Dette forhold medfører således afledte restriktioner og behov, hvad angår bl.a. reklamens udformning, helhedsindtryk og informationsniveau.

Granskningsmandspanelet har i høringen anfægtet reklamens overordnede udtryk som værende "grænsende til indikationsudvidelse", hvilket primært har sit afsæt i anvendelsen af udtrykket "KARDIOVASKULÆR BESKYTTELSE", der endvidere fremstår som blikfang med stor og iøjnefaldende typografi og en central position. Reklamens overordnede udtryk forstærkes sideløbende af, at reklamen alene fremhæver kardiovaskulære data (herunder uden uddybende informationer om relevante studieaspekter, som f.eks. subpopulationen for hvem effekten er påvist), samt at angivelsen af indikationsområdet i reklamens kontekst fremføres på en forholdsmæssig underspillet og ikke-iøjnefaldende facon, og samtidig udelader den for reklamen relevante henvisning til '*kardiovaskulære hændelser samt de undersøgte populationer*'.

Som beskrevet i høringsbrevet fandt Granskningsmandspanelet, at behovet for at anvende disclaimer i reklamens fodnote-sektion ("*Reduceret risiko for indlæggelse med hjertesvigt [...] er ikke en godkendt indikation INVOKANA [...]*" og "*Invokana® er ikke indiceret til behandling af kardiovaskulær sygdom*") var betinget af et samlet set pågående reklameudtryk. Granskningsmandspanelet bemærker, at i en balance-ret, saglig og fyldestgørende reklame vil der ikke være "behov" for at disclame fremhævelsen af CV-data.

Mundipharma A/S pointerer i høringssvaret, at denne roll-up var en "*[...] enkelt delkomponent af et standområde, hvori indgår en række 120x228 cm store roll-ups indeholdende hvert sit emnemæssigt afgrænsede område, herunder også en roll-up som beskriver de glykæmiske effekter. Roll-up'en er dermed udformet med henblik på at skulle indgå som en del af en helhed, der samlet set besidder et fyldestgørende og udførligt informationsniveau, der giver mulighed for en objektiv vurdering af lægemidlets behandlingsmæssige værdi.*"

Granskningsmandspanelet skal indledningsvist til dette punkt bemærke, at det er det faktiske anmeldte materiale, som er genstand for en vurdering, jf. ENLI's Sagsbehandlingsreglers § 7 samt vejledningen til Reklamekodeksets § 21, stk. 4. Granskningsmandspanelet har ikke i forbindelse med anmeldelsen været forelagt materiale mhp. en mere kontekstuel vurdering af reklameaktiviteten. Det vurderes dog som en overordnet lempende omstændighed, hvis en reklame er bragt i en større helhed med øvrige informationer om lægemidlet og dets virkning.

Det bemærkes, at der generelt vil være forbehold for, hvad der kan anses som egentlige delkomponenter, eller som "sammenhængende materialer", på en stand. Således vil f.eks. tre konsekutive roll-ups, eller tre standervægge, placeret side om side umiddelbart kunne anses som værende sammenhængende, mens f.eks. en standvæg, roll-ups placeret adspredt på hver sin side af standen samt digitalt fremført materiale på skærme ikke nødvendigvis kan anses som værende direkte sammenhængende. Det er således som udgangspunkt gældende, at en reklame (isoleret set) skal være i overensstemmelse med Reklamekodekset, herunder kravene til saglig og fyldestgørende reklame, om end der naturligvis udvises fleksibilitet i relation til fortløbende præsentation af oplysninger i materiale(r), der kan anses som sammenhængende.

#### Ad fyldestgørende og objektivt informationsgrundlag



Det fremgår af Mundipharma A/S' hørings svar, at reklameaktiviteten indbefattede flere "[...] roll-ups indeholdende hvert sit emnemæssigt afgrænsede område [...]". Det antages derfor, at der ikke forefindes elementer, der kan anses som sammenhængende med indeværende roll-up, hvad angår kardiovaskulære data og nuancering samt informationstyngden heraf.

Som beskrevet i høringsbrevet, men ikke kommenteret på i Mundipharma A/S' hørings svar, besidder reklamen ikke et tilstrækkeligt fyldestgørende og udførligt informationsniveau angående den relevante T2DM subpopulation, for hvem de anførte effekter er påvist, jf. kildens metodeafsnit samt produktresuméets gennemgang af de inkluderede patienter.

Mundipharma A/S pointerer dog i høringsbrevet, hvad angår eksplorative endepunkter, at "[...] EMAs regulatoriske og lægefaglige eksperter ikke har fundet det relevant at inddrage betragtninger omkring hierarkisk testning i forbindelse med inkludering af endepunktet i produktresuméet." Der henvises i øvrigt til, at der i lægemidlets produktresumé pkt. 5.1 om kardiovaskulære hændelser fremgår, at "Det primære endepunkt i CANVAS-programmet var tiden frem til første forekomst af en MACE. Sekundære endepunkter inden for en sekventiel, betinget hypoteseprøvning var død af en hvilken som helst årsag og kardiovaskulær død."

Granskningsmandspanelet finder derfor, at der i lægemidlets produktresumé indgår nuancering af studiets metodik med de forbehold i fortolkningen, det kan indebære, og dermed implicit fremhæves, at endepunktet indlæggelseskrævende hjertesvigt er af mere eksplorativ karakter (på trods af, at dette forhold ikke nævnes direkte i forbindelse med anførsel af endepunktets risikoreduktion og statistiske data i produktresuméet).

Granskningsmandspanelet er derfor ikke enig i Mundipharma A/S' videre argumentation om, at "[...] opfyldelse af kravet om et fyldestgørende og udførligt informationsniveau ikke kan opnås ved formidling af de i SPC'et anførte relevante oplysninger, men forudsætter at der skal suppleres med yderligere oplysninger, som ikke kan genfindes i produktresuméet". Det skal bemærkes, at nærværende reklames udsagn om både MACE og indlæggelseskrævende hjertesvigt er dokumenteret med kildehenvisning til det publicerede studie (Neal et al. NEJM 2017), mens selve argumentationen i Mundipharma A/S' hørings svar tager udgangspunkt i produktresuméet. Uagtet kildevalg i denne situation, henviser Granskningsmandspanelet til den etablerede praksis om, at "Reklamen skal indeholde en efter forholdene i enhver henseende korrekt, fyldestgørende og veldokumenteret information, der ikke er vildledende (ved udeladelse, flertydighed eller lignende)", ligesom "Det vil ikke altid være tilstrækkeligt, at en reklame baseres på oplysningerne i det godkendte produktresumé", jf. nærmere herom i vejledningen til Reklamekodeksets § 4, stk. 2 samt ENLIs guide om informationsmateriale og dokumentation.

#### Ad relativ og absolut risikoreduktion

Granskningsmandspanelet påpegede i høringsbrevet under henvisning til ENLIs guide om informationsmateriale og dokumentation pkt. 7.1, at der i tillæg til den relative risikoreduktion anført i reklamen, fandtes behov for implementering af absolutte eventrater/risiko mhp. nuancering af de relative mål.

Det fremgår af Mundipharma A/S' høringsbrev, at det med afsæt i analysen ikke er muligt, at "[...] angive absolut risikoreduktion i procent. Med henblik på at kunne bibringe yderligere nuancer til de anførte stati-

ske data, vil Mundipharma fremadrettet i tillæg til den relative risikoreduktion inkludere antal events per 1000 patient år for begge arme.”. Granskningsmandspanelet skal i denne forbindelse bemærke, at der ved denne praksis ikke stilles krav om en angivelse af den absolutte risikoreduktion, men blot at relative risikoreduktioner nuanceres med absolutte mål – udgangspunktet er det anvendte absolutte mål i den givne kilde, hvorfor antal events pr. 1.000 patient år (som anvendt i Neal et al. NEJM 2017) vil opfylde dette nuanceringsbehov.

### Konklusion

Det er fortsat Granskningsmandspanelet vurdering, efter genvurdering af reklamen i lyset Mundipharma A/S' hørings svar, at reklamens helhedsindtryk er pågående og usaglig, hvilket er i strid med Reklamekodeksets § 4, stk. 2. Dette er særligt på baggrund af udsagnet *”kardiovaskulær beskyttelse”*, på trods af, at reklamen indgår i en større sammenhæng, hvor andre relevante effekter i terapiområdet som f.eks. glykæmisk effekt indgår. I vurdering af sagligheden indgår også forholdet om, at reklamen ikke besidder et tilstrækkeligt fyldestgørende og udførligt informationsniveau, der tilgodeser modtagerens mulighed for en acceptabel oplyst og objektiv vurdering af lægemidlets behandlingsmæssige værdi, hvilket selvstændigt udgør en overtrædelse af Reklamekodeksets § 4, stk. 2.

De forhold, der vurderes i strid med kravet om fyldestgørende reklame omfatter: at den relevante T2DM subpopulation, for hvem de anførte effekter er påvist, ikke fremgår af reklamen, jf. kildens metodeafsnit samt produktresuméets gennemgang af studiepopulationen; at angivelsen af indikationsområdet udelader den for reklamen relevante henvisning til *’kardiovaskulære hændelser samt de undersøgte populationer’*, idet dette forhold bidrager til modtagerens forståelse af anvendelse af lægemidlet i den kardiovaskulære kontekst; at der på en markant facon differentieres på et eksplorativt endepunkt uden inklusion af oplysninger om det trindhøjere endepunkt; samt at der subsidiært ikke er inkluderet absolutte mål mhp. en nuancering af de angivne relative risikoreduktioner.

### **Afgørelse:**

Mundipharma A/S findes således at have overtrådt Reklamekodeksets § 4, stk. 2 og pålægges som følge heraf sanktioner.

### **Sanktion:**

- Pålæg om ikke at benytte reklamen i dens foreliggende form, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 1.
- Bøde på kr. 50.000 kr. (+ moms) for overtrædelse af Reklamekodeksets § 4, stk. 2, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4, stk. 1, litra e).

### **Ankevejledning:**

Afgørelsen kan ankes til Ankenævnet, jf. Sagsbehandlingsregler for ENLI § 11, stk. 1.

Anke skal ske inden 21 arbejdsdage og sker online via anmeldersitet på [www.enli.dk](http://www.enli.dk). Fristen regnes fra den dag, afgørelse afsiges, og den pågældende dag tæller som 1. dag. Weekend- og helligdage medregnes ikke.

Anken skal indeholde en redegørelse for de synspunkter og oplysninger, som anken støttes på.

Der pålægges et gebyr på 6.000 kr., for at anke en afgørelse truffet af Granskningsmandspanelet, jf. Sanktions- og gebyrregulativets § 7, stk. 8.

En anke har som udgangspunkt ikke opsættende virkning.

Kopi af den endelige afgørelse vil blive fremsendt til Lægemiddelstyrelsen til orientering.

Med venlig hilsen

Kasper Hasseriis Andersen  
Lægefaglig granskningsmand