

København, den 12. februar 2020

AFGØRELSE

Afgørelse vedr. KO-2019-5152 – reklamemateriale vedrørende Tecfidera® (dimethylfumarat)

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

Klager: Sanofi A/S
Vibenshuset
Lyngbyvej 2
2100 København Ø

og

Indklagede: Biogen Danmark A/S
Stationsparken 37, 3.
2600 Glostrup

Vedrørende: reklamemateriale udarbejdet af indklagede.

Resumé:

Biogen Danmark A/S findes at have overtrådt reglerne i Reklamekodeksets § 4, stk. 2, og § 8, stk. 1.

Baggrund:

Sanofi A/S [Sanofi] indsendte den 5. december 2019 en klage over reklamemateriale udarbejdet af Biogen Danmark A/S [Biogen], med henblik på en vurdering af, hvorvidt reklamen/arrangementet er i strid med Reklamekodekset.

Sammenfattende klager Sanofi over, at den pågældende reklame fra Biogen er udtryk for reklameaktivitet, der ikke overholder Reklamekodekset, idet:

1. Reklamens indhold ikke er i overensstemmelse med produktresuméet
2. Der benyttes RDW studie som primær reference
3. Reklamen udgør en overtrædelse af saglighedskravet og vildledningsforbuddet ved sammenlig-

nende reklame.

Sanofi anfører følgende i deres klage:

"1. Indledning

Sagen vedrører Biogens brug af reklamer, der fremlægges som bilag 1 og 2, herunder den reklamemæssige brug af følgende udsagn:

- 1: "Tecfidera® (dimethylfumarat) reducerer attackraten med 42% i forhold til teriflunomid"*
- 2: "Baseret på det danske scleroseregister"*

Det er sammenfattende Sanofis synspunkt, at Biogens anvendelse af disse reklameudsagn som led i markedsføringen af Biogens lægemiddel Tecfidera strider mod reglerne om reklame for lægemidler over for sundhedspersoner, herunder Lægemiddelindustriens kodeks vedrørende reklame mv. for lægemidler rettet mod sundhedspersoner ("ENLI's Reklamekodeks" eller blot "Reklamekodekset"), herunder § 4, stk. 2, § 5, stk. 1, § 7, stk. 1-3 og § 8 i Reklamekodekset.

Idet både Sanofi og Biogen er medlemmer af Lægemiddelindustriforeningen ("Lif") og dermed underlagt ENLIs kompetence på området for reklame for lægemidler rettet mod sundhedspersoner, indbringes nærværende klage for ENLIs Granskningsmandspanel.

2. Sagsfremstilling

Ovennævnte udsagn benyttes af Biogen i en ganske intens reklamekampagne for Biogens lægemiddel Tecfidera rettet mod sundhedspersoner. Udsagn 1 og 2 ovenfor som gengivet i annoncen i bilag 1 er blandt andet blevet trykt som helsidesreklame i tidsskriftet Best Practice – Psykiatri/neurologi nr. 46/2019, september 2019 og nr. 47/2019, november 2019. Udsagnene er også bragt på MS Tidsskrifts hjemmeside (www.mstidsskrift.dk) som en bannerreklame, som gengivet i bilag 2.

Det præcise omfang af Biogens brug af reklamerne kendes ikke, og Sanofi opfordrer derfor Granskningsmandspanelet til at anmode Biogen om at oplyse den samlede brug af udsagnene og reklamerne i bilag 1 og 2 samt eventuelt andre reklameaktiviteter, hvor udsagnene har været anvendt.

Reklamerne i bilag 1 og 2 er alene baseret på studiet, som er angivet som reference i reklamerne, nemlig "Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate" fra Neurology® 2019;92:1-10 (Published Ahead of Print d. 15. marts 2019). Artiklen for studiet fremlægges som bilag 3.

Studiet, som udgør hele det videnskabelige grundlag for Biogens reklamer i bilag 1 og 2, er et såkaldt registerstudie. Dette studie baserer sig på real world data (RWD), der er karakteriseret ved ikke at have så højt evidensniveau som randomiserede kliniske studier (RCT) (eller det godkendte produktresumé (SPC)).

I reklamerne i bilag 1 og 2 fremgår kun data fra dette RWD-studie, hvor de fremhævede reklameudsagn er uden reference til RCT-data eller sammenhæng med SPC. Sanofi mener derfor ikke, at dokumentationskravet for at anvende disse udsagn i de nævnte reklamer er opfyldt. Det er endvidere Sanofis opfattelse, at reklameudsagnet "Tecfidera (dimethylfumarat) reducerer attackraten med 42% i forhold til teriflunomid" udgør en direkte sammenligning med Sanofis lægemiddel Aubagio® (teriflunomid). De godkendte produktresuméer for Tecfi-

dera og Aubagio fremlægges som bilag 4 og 5. I produktresuméerne forefindes ikke data om head-to-head studier mellem Tecfidera og Aubagio.

3. Sanofis synspunkter

Det er Sanofis opfattelse, at Biogens brug af ovennævnte reklameudsagn udgør en klar og alvorlig overtrædelse af Reklamekodekset, herunder ved bl.a. at være i strid med kravet om, at lægemiddelreklamer skal stemme overens med produktresuméet, kravet til gyldig dokumentation for oplysninger om lægemidler og kravene til sammenlignende reklame samt saglighedskravet og vildledningsforbuddet i øvrigt. Dette uddybes i de følgende afsnit.

3.1 I overensstemmelse med produktresuméet

Det gøres gældende, at Biogens reklamer i bilag 1 og 2 udgør en overtrædelse af kravet om, at lægemiddelreklamen skal stemme overens med produktresuméet, jf. § 4, stk. 2 i ENLIs reklamekodeks.

Reklamekodeksets § 4, stk. 2 foreskriver, at oplysninger i lægemiddelreklame skal være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé, hvilket betyder, at lægemiddelreklamers faktuelle indhold ikke må stride mod produktresuméets indhold for det eller de pågældende lægemidler. Der er dog mulighed for – inden for saglighedskravets rammer – at anvende andre formuleringer end i produktresuméet. Det vil sige, at en reklame kan indeholde udsagn, som supplerer oplysninger i produktresuméet, såfremt udsagnene bekræfter eller præciserer oplysninger i produktresuméet, og oplysningerne er forenelige med produktresuméet.

Reklamerne er alene udarbejdet på baggrund af omtalte artikel vedrørende RWD-studiet. Intet sted i den reklamebærende del, er der data eller relevante informationer fra produktresuméerne. Dermed kan RWD ikke være et supplement til disse data, og Sanofi finder det væsentligt at påpege, at der ikke er lavet head-to-head RCT'er med Tecfidera vs. Aubagio.

3.2 Brug af RWD i reklame

Som angivet i ENLIs guide vedrørende Informationsmateriale og Dokumentation, jf. afsnit 6.4, bør data fra registerstudier, observationsstudier, kohortestudier, real world evidence/data o.l. anvendes med forsigtighed: "...når Real World Data (RWD) præsenteres i reklamemateriale, skal dette i overvejende grad sættes i en kontekst med data fra randomiserede kliniske studier (RCT). I forhold til et RCT-studie, er der, som nævnt ved et observationsstudie, ikke krav om kontrolgruppe, og dels kan inklusionen være i uoverensstemmelse med lægemidlets godkendte forhold. Man bør derfor basere sine anprisninger i en lægemiddelreklame på sit godkendte SPC og evt. RCT-studier (der opfylder dokumentationskravene), og kun anvende observationsstudier på informerende vis, og alene hvis dette ikke strider mod SPC'et. Dette medfører, at kildemateriale som SPC'et og RCT-studier bør benyttes som primær reference i reklamemateriale, mens observationelle studier/RWD ikke har samme evidensgrundlag og derfor kun bør anvendes oplysende, som en supplerende information".

De anvendte udsagn i reklamerne i bilag 1 og 2 er anvendt som den primære reference og dermed ikke som supplerende information. Det anvendte udsagn 1 er hverken underbygget af RCT-studier eller i SPC'erne for Tecfidera og Aubagio.

Reklameudsagnet i bilag 1 og 2 baserer sig således alene på en kilde, der ligger langt nede i evidenshierarkiet, som nødvendiggør yderligere oplysninger i reklamen for at sikre, at reklamen er fyldestgørende, saglig, nøjagtig, aktuel, kontrollerbar og tilstrækkelig til at modtagere

af reklamen kan danne sig en personlig mening om Tecfidera's behandlingsmæssige værdi. Der henvises også til afsnit 3.3 nedenfor.

3.3 Saglighedskravet og vildledningsforbuddet i øvrigt

Sanofi gør i tillæg til afsnit 3.1 og 3.2 ovenfor gældende, at Biogens reklamer i bilag 1 og 2 udgør en overtrædelse af saglighedskravet og vildledningsforbuddet, jf. § 4, stk. 2, i ENLIs Reklamekodeks.

Reklamekodeksets § 4 foreskriver, at lægemiddelreklame skal være fyldestgørende og saglig og ikke må være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Heri ligger bl.a., at lægemiddel-reklamen dels skal indeholde tilstrækkelig information til, at modtagerne af reklamen kan forstå og vurdere, hvornår og i hvilke situationer lægemidlet kan og bør anvendes, dels skal være baseret på faglige og relevante oplysninger om lægemidlet. I relation til vildledningsforbuddet betyder dette, at der ikke gennem en reklames udformning og indhold må bibringes modtagere af reklamen en fejlagtig opfattelse af lægemidlet, herunder af dets virkning og bivirkninger. Reklamen må heller ikke stille lægemidlet i et gunstigere lys end andre tilsvarende og måske endda mere velegnede lægemidler.

Af ENLIs guide vedrørende Informationsmateriale og Dokumentation, jf. side 29, fremgår: "Reklamer bør derfor afspejle evidensgraden (indplaceringen i evidenshierarkiet), både hvad angår anprisningernes formulering, og hvad angår det øgede behov for yderligere oplysninger om undersøgelsen, designet, begrænsningerne mv. Disse oplysninger skal gives direkte i forhold til reklamen – tæt på anprisningen, således at sundhedspersonen har mulighed for nemt at forstå anprisningen i forhold til evidensgraden af referencen.

'Observationelle studier, registerstudier o.l. (herunder real world data [RWD]) kan f.eks. anvendes i reklamesammenhæng. Anvendes sådanne studier som grundlag for anprisninger i reklamen, skal anprisningerne stå i forhold til datagrundlaget/evidenshierarkiet, hvorfor der i den reklamebærende del nærmere skal redegøres for relevante studieinformationer som f.eks. datagrundlaget, formålet med undersøgelsen, resultater samt væsentlige forbehold ved studiet'. Jf. Vejledningen til Reklamekodeksets § 7.

Af ENLIs guide fremgår endvidere, jf. side 29: "Oplysningerne skal fremgå af den reklamebærende del, hvis de er relevante for at kunne forstå baggrunden for de udsagn, der fremgår af reklamen. Hvis reklamen - uden oplysninger om studiedesign mv. – vil være vildledende, skal sådanne oplysninger således fremgå direkte af den reklamebærende del, det er ikke tilstrækkeligt, at oplysningerne er et klik væk. I bilag 2, er anført "klik her for pligtteksten og referencer."

I den reklamebærende del af reklamerne i bilag 1 og 2 er der ikke redegjort for relevante studieinformationer såsom studiedesign og væsentlige forbehold i det refererede registerstudie. I publikationen er bl.a. angivet et væsentligt forbehold, som ikke fremgår af den reklamebærende del, nemlig det forhold at ud af de i alt 4.227 behandlede patienter med dimethylfumarat og teriflunomid, er 1.991 patienter ekskluderet fra studiet.

I publikationen i bilag 3 fremgår det at: 'Of 4,227 patients treated with TFL or DMF, a total of 2,236 patients were eligible for inclusion, with 1,469 and 767 patients starting TFL and DMF, respectively (figure 1). Baseline characteristics are shown in the table. Patients treated with DMF tended to be younger, less treatment-naïve, and more often female. In accordance with the exclusion criteria, patients who were previously treated with DMT had received interfe-

rons or glatiramer acetate.'

Derudover fremgår det heller ikke i publikationen (bilag 3), hvor mange patienter, der er stoppet med deres behandling før første follow-up måling (dvs. inden for de første 3 måneder). Det fremgår heller ikke af reklamematerialet, at det bombastiske reklameudsagn alene er baseret på en sub-gruppeanalyse af de danske MS-patienter, der er indeholdt i det danske MS-register. I reklamerne står øverst blot udsagn 2 "Baseret på det danske scleroseregister".

Biogen søger hermed tydeligvis at gøre modtagere af reklamen opmærksomme på, at udsagnene i reklamen er baseret på det danske MS-register for at underbygge de bombastiske reklameudsagn og give disse troværdighed. Men man har imidlertid ikke ønsket at give modtageren af reklamen følgende oplysninger; at studiet i bilag 3 ikke er udarbejdet på baggrund af alle danske patienter, der indgår i det danske MS-register, og som er behandlet med Tecfidera eller Aubagio, samt andre relevante forhold, herunder fx studiedesign.

Det er på den baggrund Sanofis klare opfattelse, at reklamerne i bilag 1 og 2 er vildledende og ikke fyldestgørende, idet reklamerne er mangelfulde i forhold til studieoplysninger om såvel undersøgelsen, designet og begrænsningerne mv., samt at disse oplysninger bør angives i direkte tilknytning til anprisningen og den reklamebærende del.

Indholdet i artiklen i bilag 3 er også mere nuanceret, end Biogens reklamemateriale giver udtryk for, og Biogen fremsætter reklamemæssige udsagn, der ikke underbygges af de relevante produktresuméer.

På begge reklamer i bilag 1 og 2 fremhæves den forskel i attackraten (ARR), som artiklen i bilag 3 finder, med en større font og med en lilla farve (Tecfidera's brandfarve), hvorimod resten af udsagn 1 står med en hvid farve.

På baggrund af ovenstående er det Sanofis klare opfattelse, at reklamerne i bilag 1 og 2 ikke overholder det gældende Reklamekodeks, og at udsagn 1 ikke fremstår loyalt overfor konkurrentens (Sanofis Aubagio) lægemiddel, som man sammenligner sig med.

3.4 Der skal angives udtømmende nyere/relevante referencer offentliggjort i anerkendte tidsskrifter

I relation til sammenlignende reklame følger det bl.a. af ENLIs vejledning til Reklamekodekset, jf. side 36, at "I forbindelse med henvisninger til relevante studier må der ikke udvælges ét enkelt studie, der angiver positive resultater for virksomhedens lægemiddel, hvis det fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på området. Der skal angives udtømmende nyere/relevante referencer offentliggjort i anerkendte tidsskrifter."

I relation hertil kan Sanofi oplyse, at der foreligger følgende to nylige register-studier fra 2019 om samme emne, der ikke viser forskel i attackrate (ARR) og attacker mellem Aubagio (teriflunomid) og Tecfidera (dimethylfumarat):

1. Studiet Kalincik (MSBase) fra d. 13. januar 2019, som er behandlet i den videnskabelige artikel "Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis.", publiceret J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019;90:458–468. (Epub 2019 Jan 13). Artiklen fremlægges som bilag 6. Dette studie viser, i modsætning til bilag 3, at 'The mean ARR did not differ between patients treated with dimethyl fumarate (0.19, 95% CI 0.15 to 0.23) and teriflunomide (0.22, 95% CI 0.18 to 0.26, p=0.55, figure 2A). This observation

was confirmed by similar cumulative hazards of relapses in the two treatment groups (HR 0.86, 95% CI 0.64 to 1.14, $p=0.29$; figure 2C).', jf. side 3 i bilag 6.

2. Laplauds studie, som er gennemført af det franske MS-register, og som også undersøger effektiviteten mellem teriflunomid vs. dimethylfumarat i multipel sclerose. Studiet er behandlet i den videnskabelige artikel "Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis", publiceret i *Neurology*® 2019;93:1-12. (Published ahead of print d. 12. juli 2019) der fremlægges som bilag 7. Dette studie viser, i modsætning til bilag 3, ingen signifikant forskel i attacker (relapses): 'Clinical outcomes: No difference between TRF and DMF-treated patients. At 2 years, the results were similar as confounder-adjusted percentage of patients with at least one relapse was 30.4% (95% CI 26.9%–33.9%) in the TRF group vs 29.5% (95% CI 26.6%–32.2%) in the DMF group. The corresponding OR for patients treated with DMF vs TRF was 0.96 (95% CI 0.78–1.19, figure 3), confirming a nonsignificant difference on effectiveness in terms of relapses.', jf. side 4 i bilag 7.

Det bemærkes, at publiceringsdatoen for både bilag 6 og 7 ligger tidsmæssigt før Biogens reklame i bilag 1 (November-udgaven) og bilag 2. Herudover bemærkes det, at Laplauds data første gang blev præsenteret som e-poster på kongressen "European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis" (ECTRIMS) i oktober 2017. Omtalte e-poster fremlægges for god ordens skyld som bilag 8. I tillæg hertil blev de franske registerdata yderligere fremlagt som en mundtlig præsentation/abstract på kongressen ECTRIMS i oktober 2018. Denne præsentation, der fremlægges som bilag 9, lå i direkte forlængelse af og i samme session som den mundtlige præsentation, som forfatteren af bilag 3, Buron, havde af de danske data.

Det kan lægges til grund, at Biogen forud for offentliggørelsen af reklamerne i bilag 1 og 2 var fuldt ud bekendt med begge studier, som behandlet i bilag 6, 7, 8 og 9, samt deres modsatte resultater og konklusioner. Biogen var således på tidspunktet for offentliggørelsen af reklamen i bilag 1 og 2 klar over, at der ikke var videnskabelig konsensus om de resultater, som promoveres så bastant og pågående i Biogens reklamer.

Bilag 3 er et enkelt studie udvalgt af Biogen, fordi studiet indeholder positive resultater for Tecfidera®, som fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på MS-området (multipel sclerose).

3.4.1 RWD studier

Nedenfor er oplistet real world evidence (RWE) comparative effectiveness studier, hvor teriflunomid og dimethylfumarats effectiveness er blevet sammenlignet.

RW-studier der ikke viser forskel i ARR mellem teriflunomid og dimethylfumarat:

- 1) Kalincik et al. 2019 (januar): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30636699> (bilag 6)
- 2) Laplaud et al. 2019 (juli): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31300547> (bilag 7)
- 3) Guger et al. 2019 (april): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6767158/>
- 4) Zivadinov et al. 2019 (marts): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30870983> a. (sponsoreret af Sanofi Genzyme)
- 5) D'Amico et al. 2018 (december): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131312/>

RW-studier der viser forskel i ARR mellem teriflunomid og dimethylfumarat til fordel for sidst-

nævnte:

1) Buron et al. 2019 (marts): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30877188> (bilag 3)
2) Braune et al. 2018 (oktober): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30327931> a.
(sponsoreret af Biogen)

3) Ontaneda et al. 2018 (oktober)*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30368221> a.
(sponsoreret af Biogen) - kun 33% forskel i ARR

4) Boster et al. 2017 (februar)*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211024> a.
(sponsoreret af Biogen) - kun 23% forskel i ARR

* Boster et al. 2017 er et Biogen sponsoreret retrospective claims analysis based on data from the Truven MarketScan Commercial Claims Databases from 2012-2014. Ontaneda et al. 2018 (et andet Biogen sponsoreret studie) ser på en subgruppe af patienter, der har skiftet behandling, men benytter samme claims database, som Boster et al. 2017, hvilket betyder, at der må være et betydeligt overlap af patienter i de to studier.

RW-studier, hvor det er umuligt at sammenligne, da baselineværdierne for ARR har været meget forskellige:

1) Condé et al. 2019 (oktober): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30320947>
2) Zivadinov et al. 2019 (februar): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30754997>
a. (sponsoreret af Sanofi Genzyme)

I forhold til den samlede viden på MS-området fremgår det tydeligt af oversigten, at der findes flere studier, herunder to nyligt publicerede studier i bilag 6 og 7, der ikke kunne påvise en forskel i reduktion af attackraten mellem de to lægemidler. De Biogen-sponsorerede studier viser en forskel i reduktion af attackraten til Tecfideras fordel, men i to af studierne er reduktionen af attackraten væsentligt mindre (hhv. 33% og 23%) end de 42%, som er anført i reklamerne (bilag 1 og 2).

3.5 Sammenlignende reklame

Med udsagnet "Tecfidera (dimethylfumarat) reducerer attackraten med 42% i forhold til teriflunomid" sammenligner Biogen sit eget lægemiddel Tecfidera med Sanofis lægemiddel Aubagio (teriflunomid). Med henvisning til de foregående afsnit, gøres det gældende, at Biogens reklamer i bilag 1 og 2 udgør en overtrædelse af kravene til sammenlignende lægemiddelreklame, jf. § 8, stk. 1, 2 og 3 i ENLIs Reklamekodeks.

Reklamekodeksens § 8, stk. 2 foreskriver, at sammenlignende reklame skal udarbejdes på grundlag af oplysningerne i produktresuméerne for de lægemidler, som indgår i sammenligningen. Reklame-kodeksens § 8, stk. 3 foreskriver, at sammenligninger mellem lægemidler ikke må være vildledende.

Med henvisning til afsnit 3.1 og 3.2 ovenfor er det sammenlignende reklameudsagn "Tecfidera (dimethylfumarat) reducerer attackraten med 42% i forhold til teriflunomid", der genfindes i både bilag 1 og 2, ikke udarbejdet på grundlag af oplysningerne i produktresuméerne for Tecfidera og Aubagio, men på grundlag af oplysninger, der ikke er underbygget i produktresuméet og derfor er i direkte strid med kravet i § 8, stk. 2.

Med henvisning til afsnit 3.3 ovenfor gøres det ligeledes gældende, at det sammenlignende reklame-udsagn er vildledende, da det bygger på et studie, som ikke kan benyttes som gyldig

dokumentation for de pågældende udsagn, og derfor er i strid med kravet i § 8, stk. 3.

Endelig gøres det gældende i forhold til de specifikke krav til sammenlignende reklame, at det er åbenbart vildledende og usagligt, at Biogen kun udvælger én artikel baseret på et RWD-studie, idet resultaterne af dette studie, som anført ovenfor, fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på området. Endvidere er der ikke på noget sted i den reklamebærende del anvendt data fra SPC'erne. I relation til kravet om, at det tydeligt skal fremgå, hvilke lægemidler en sammenligning omfatter, jf. Reklamekodeksets § 8, stk. 1, bemærkes endvidere, at Biogen har valgt at benytte både handelsnavn og generisk navn for eget produkt men kun generisk navn for det sammenlignede lægemiddel, nemlig teriflunomid.

3.6 Øvrige overtrædelser

I reklamekodekset §5, stk. 1, nr. 12 fremgår det, at reklamer skal angive "Datoen hvor reklamematerialet sidst er skrevet/revideret". Datoen herfor fremgår ikke af bilag 1.

Endvidere fremgår det af vejledningen til Reklamekodeksets §5, stk. 1, nr. 3, at indikationen skal fremgå på den reklamebærende del, hvilket ikke er tilfældet i nogen af Biogens reklamer i bilag 1 og 2.

4. Sammenfattende

Biogens reklame over for sundhedspersoner i Danmark i bilag 1 og 2 er udtryk for reklameaktivitet, der er usaglig, ikke-fyldestgørende og vildledende, samt i strid med reglerne om sammenlignende reklame og gyldig dokumentation.

Det er Sanofis forventning, at ENLI's Granskningsmandspanel i lyset af ovenstående og de fremlagte bilag vil tage stilling til de af Sanofi fremførte klagepunkter og vil påbyde Biogen at ophøre med enhver reklamemæssig anvendelse af reklamerne i bilag 1 og 2 samt de refererede udsagn 1 og 2 overfor sundhedspersoner, samt pålægge Biogen passende sanktioner i overensstemmelse med ENLIs regelsæt herom.

Det bemærkes for en god ordens skyld, at nærværende klage samtidig med indgivelsen sendes til Biogen til orientering."

Sagen blev sendt i høring den 6. december 2019 hos Biogen, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 18. december 2019 havde Biogen følgende bemærkninger;

"Biogen (Denmark) A/S ("Biogen") fremkommer hermed med sine bemærkninger til Sanofis klage af 5. december 2019 over Biogens reklameaktiviteter for Tecfidera® som vist i bilag 1 og 2 med udsagnet "Tecfidera® (dimethylfumarat) reducerer attackraten med 42% i forhold til teriflunomid" (herefter blot benævnt "Reklamen").

Reklamen henviser til en artikel af Buron et al. med titlen "Comparative effectiveness of teriflunomide and dimethyl fumarate" publiceret i Neurology 2019, 92:1-10 ("Buron et al.").

Det er overordnet Biogens synspunkt, at Buron et al. opfylder dokumentationskravet i ENLIs reklamekodeks § 7, stk. 3 og 5, og at Reklamen er i overensstemmelse med reklamekodeksets § 4, stk. 2, og § 8.

Dette understøttes ikke mindst af det forhold, at ENLI flere gange har forhåndsgodkendt Reklamen, jf. FO-2019-1981 af Jesper Clausager Madsen (annonce) og FO-2019-3430 af Jesper

Clausager Madsen (bannere). Hertil kommer, at ENLI har forhåndsgodkendt en række andre af Biogens reklamer med nøjagtig samme udsagn og på baggrund af den samme reference. Det drejer sig om følgende reklamer:

- FO-2019-2286 af Jesper Clausager Madsen (animation – ikke taget i brug endnu)
- FO-2019-3304 af Jesper Clausager Madsen (roll-up)
- FO-2019-1940 af Kim Dalhoff (broadcast e-mail)
- FO-2019-2010 af Kasper Hasseriis Andersen (slide deck)
- FO-2019-1562 af Kasper Hasseriis Andersen (artikelomslag)
- FO-2019-1562 af Kasper Hasseriis Andersen (approved e-mail)
- FO-2019-1441 af Kim Dalhoff (slide deck)
- FO-2019-4575 af Kim Dalhoff (iPad-baseret præsentation)

Reklamens udsagn samt dokumentationsgrundlaget herfor er således blevet vurderet og forhåndsgodkendt af ENLI ti gange.

1. Reklamen er i overensstemmelse med reklamekodeksets § 4, stk. 2

Biogen bestrider overordnet Sanofis påstand om, at indholdet i Reklamen er i strid med reklamekodeksets § 4, stk. 2.

Sanofi hævder i klagen, at udsagnet i Reklamen ikke er i overensstemmelse med produktresuméet for Tecfidera®, fordi Reklamen alene støttes på et registerstudie. Dette bestrides.

I medfør af ENLIs reklamekodeks kræves det ikke, at samtlige udsagn i en lægemiddelreklame til sundhedspersoner skal fremgå af lægemidlets produktresumé eller udledes direkte heraf. Det betyder, at lægemiddelreklamer til sundhedspersoner gerne må indeholde supplerende oplysninger, så længe disse ikke er i strid med produktresuméet og kan dokumenteres, jf. reklamekodeksets § 7, stk. 5.

Det er korrekt, at randomiserede, kontrollerede undersøgelser (såkaldte RCT-studier) normalt anses for det primære supplerende kildemateriale til lægemidlets produktresumé. Det er imidlertid ikke ensbetydende med, at øvrige kilder, som fx registerstudier, ikke kan anvendes som dokumentation. Dette gælder så meget desto mere i tilfælde, hvor der ikke findes relevante RCT-studier.

Der henvises til ENLIs Guide vedrørende Informationsmateriale og Dokumentation, side 28-29, hvor det anføres, at der ikke gælder krav om, at man alene kan anvende RCT-studier som dokumentation for udsagn i lægemiddelreklame, og at der på mange terapeutiske områder er mangel på RCT-studier, hvorfor det kan være nyttigt at foretage sammenligninger på baggrund af eksempelvis Real World Data (RWD-studier).

Det er Biogens synspunkt, at udsagnet i Reklamen er fuldt ud i overensstemmelse med produktresuméet for Tecfidera® og den almene viden på området. Udsagnet dokumenteres af studiet i Buron et al., som der henvises loyalt til i direkte tilknytning til udsagnet sammen med en tydelig angivelse af, at udsagnet er baseret på data fra Det Danske Scleroseregister.

Buron et al. er publiceret på baggrund af et uafhængigt registerstudie – uden nogen form for involvering og finansiering fra Biogen (eller anden medicinalvirksomhed). Studiet er baseret på data fra danske sclerosepatienter (Real World Data), som er indrapporteret af alle danske scleroseklinikker til Det Danske Scleroseregister.

Buron et al. undersøger en klinisk relevant patientpopulation og endepunkter, der ligger inden for både Tecfidera®'s og Aubagio®'s godkendte indikationer. Reklamen er derfor i overensstemmelse med produktresuméet for Tecfidera®.

1.1. Reklamen er saglig og fyldestgørende

Sanofi anfører i klagen, at udsagnet i Reklamen er anvendt som den primære reference, samt at det ikke er underbygget af RCT-studier eller produktresuméerne for Tecfidera® og Aubagio®. Biogen er uenig heri.

Som nævnt er der ikke publiceret RCT-studier med Tecfidera® og Aubagio®, og det er ikke et krav, at supplerende information skal eller kun kan være underbygget af RCT-studier eller produktresuméet. Af denne grund, og idet udsagnet i Reklamen ikke er i strid med produktresuméet for Tecfidera®, kan referencen til Buron et al. stå alene uden henvisning til yderligere oplysninger i Reklamen. Der består et klinisk relevant behov for at differentiere Tecfidera® og Aubagio® for at supportere lægernes kliniske beslutningstagen for den individuelle patient. Der findes adskillige behandlingsmuligheder til multipel sklerose, og det kan derfor ikke forventes, at der gennemføres RCT-studier mellem de forskellige behandlinger.

Desuden er antallet af RWD-studier, der publiceres, steget markant de seneste år. Det skyldes, at myndighederne i større omfang opfordrer til gennemførelsen af RWD-studier (ofte for at dokumentere sikkerheden af et lægemiddel, men også for at bekræfte data fra randomiserede kliniske studier). Det er tillige blevet "nemmere" at få adgang til gode registre, der er mere fyldestgørende, såvel hvad angår antallet af patienter som indhold af data. Endelig er det - ved brugen af RWD-studier - muligt at belyse komplekse kliniske problemstillinger, der ikke er undersøgt tilstrækkeligt i forudgående randomiserede kliniske studier.

Data fra Det Danske Scleroseregister kan bidrage med relevant viden om effekten af lægemidlerne på danske patienter behandlet i henhold til det danske produktresumé og Medicinrådets behandlingsvejledning.

Konklusionen i Buron et al. er baseret på data fra et kvalitetsregister og med "state-of-the-art" statistisk metodologi. Buron et al. vurderer, at studiets evidensgrad er "Class II" (moderately low risk) i henhold til Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (bilag A). Class II gives til gode kvalitetskohortestudier, hvor risikoen for bias er reduceret.

I en editorial af Kalincik med titlen "Effectiveness of oral multiple sclerosis therapies in clinical context" ("Kalincik") fremhæves det til støtte for validiteten af studiet, at Buron et al. har anvendt en stringent statistisk metodologi og har minimeret risikoen for selektions- og indikationsbias (bilag B). Kalincik skriver følgende (vores understregning):

"The study used rigorous statistical methodology, incorporating 2 methods to mitigate indication bias: multivariable adjustment and inverse probability of treatment weighting. The model for estimating propensity scores was appropriately described. The study mitigated the risk of informed censoring for disability outcomes (but not relapse outcomes) using an intention-to-treat paradigm (including patients' information until the last recorded time point regardless of their treatment status). While this analysis favored dimethyl fumarate, this isolated result should be interpreted with caution. The study was unlikely to be affected by recall bias. One of the most prominent strengths of the Danish MS Registry is its almost complete capture of the Danish MS population, which minimizes selection bi-

as.”

Det primære eksempel på den stringente statistik anvendt i studiet er figur 2 i Buron et al. (bilag 3, side 5), som viser, hvordan IPTW matching-metoden (Inverse Probability of Treatment Weighted) sikrer, at de to grupper er vel-matched, dvs. alle kritiske baselinekarakteristika har en ”mean standardized difference” under 0,1.

Som det fremgår, fremhæver Kalincik også, at en af de store styrker ved studiet er ”the almost complete capture of MS patients”, som reducerer selektionsbias til et minimum.

På den baggrund gøres det gældende, at Buron et al. opfylder kravene til dokumentationsgrundlaget i reklamekodeksets § 7, stk. 3 og 5, samt at Reklamen er saglig og fyldestgørende og derfor i overensstemmelse med reklamekodeksets § 4, stk. 2.

1.2. Reklamens udsagn er ikke misvisende

Sanofi gør gældende, at Biogen har udvalgt Buron et al., fordi studiet angiver positive resultater for Tecfidera®, men at disse resultater fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på området for behandling af multipel sklerose. Dette er ikke rigtigt.

Konklusionen i Buron et al. er forenelige med den samlede viden på området, og er således ikke misvisende. Der findes ingen studier, der påviser, at konklusionen i Buron et al. er misvisende eller for den sags skyld, at Aubagio® skulle være overlegen i forhold til Tecfidera®.

Sanofi henviser imidlertid til en række andre RWD-studier, der angiveligt ikke skulle vise en forskel i attackraten mellem teriflunomid og dimethylfumarat. Disse RWD-studier er ikke-konklusive, hvilket betyder, at de ikke statistisk dokumenterer, at der er en videnskabelig relevant forskel mellem to sammenlignede produkter.

Det forhold, at studier er ikke-konklusive, og ikke kan dokumentere en forskel, kan have flere årsager. Studier baseret på internationale databaser kan have stor variabilitet blandt patienterne, produktresuméerne kan være forskellige fra land til land og med brede definitioner af outcomes.

En anden årsag kan være størrelsen af de sammenlignede populationer. Når studierne størrelsesmæssigt ikke er designet til at vise en forskel, vil en forskel ikke blive signifikant, på trods af at den numerisk er til stede.

Det er derfor videnskabeligt relevant at basere den samlede generelle viden på området på en række konklusive studier, der på flere effektparametre viser, at Tecfidera® er overlegen, og således bekræfter udsagnet i Reklamen.

I Kalincik (bilag B) fremhæves de seneste publicerede studier på området. Kalincik fremhæver primært et tysk studie, Braune et al. 2019, og anfører i den forbindelse, at attackraten for Tecfidera® er lavere end for Aubagio®. Derefter nævner Kalincik det franske studie, Laplaud et al. 2019 (bilag 7). Kalincik konkluderer overordnet ”... dimethyl fumarate was superior to teriflunomide at 2 years” (vores understregning).

Af figur 3 i Laplaud et al. (bilag 7, side 6) fremgår det, at Tecfidera® er overlegen på alle fem effektmål og signifikant forskellig på tre af disse:

[figur 3 udeladt]

Kalincik konkluderer følgende:

"A pattern has begun to emerge that suggests that patients with no prior exposure to MS immunotherapy tend to benefit more from dimethyl fumarate than teriflunomide."

Afsluttende bemærker Kalincik, at *"The relative effectiveness of MS treatments strongly depends on the context of prior treatment history and disease activity."*

Ovenstående konklusioner af Kalincik styrker relevansen af Buron et al., da dette netop er et studie baseret på data fra danske patienter, som er præ-specificeret for at gøre studiet klinisk relevant.

Den samlede viden på området er senest blevet undersøgt af Cutter et al. (ECTRIMS 2019 P1394) (bilag C), som har udført og for nyligt publiceret en netværks-metaanalyse ved Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) afholdt den 11-13. september 2019.

Analysen er baseret på et systematisk litteratur-review af alle RWD-studier publiceret siden 2010. Baseret på 105 publikationer kan forskellen i effekt estimeres, og ved at sammenligne Tecfidera® med øvrige behandlinger, konkluderer Cutter et al. følgende (vores understregning):

"These analyses suggest that, for RRMS patients, DMF is more effective than GA, IFNβ, and TERI with statistical significance in reducing ARR and delaying TTFR in the real-world setting. Compared to other therapies, the analyses showed DMF to be comparable to FTY, but not ALEM or NTZ in reduction of ARR and delay in TTFR. This NMA may have reduced the impact of confounding that is inherent to RWE by selecting robust, adjusted studies, which were supported by the sensitivity analyses."

Resultaterne refereret i Buron et al. er således ikke misvisende i forhold til den samlede generelle viden på området for behandling af multipel sklerose. Biogen anvender netop Buron et al., fordi det underliggende studie er baseret på data fra Det Danske Sclerose Register, og resultaterne baseret netop herpå er derfor yderst relevante for danske sundhedspersoner, der har indrapporteret den data, som studiet og resultaterne er baseret på.

Biogen gør på den baggrund gældende, at Biogen som bekræftet af ENLI ved forhåndsgodkendelserne har opfyldt kravene til dokumentationsgrundlaget i Reklamen, og at indholdet i Reklamen er fyldestgørende, sagligt og i overensstemmelse med produktresuméet for Tecfidera® samt den samlede generelle viden på området for behandling af multipel sklerose.

1.3. Reklamen er ikke vildledende

Sanofi gør gældende, at Reklamen er vildledende og ikke fyldestgørende, idet Reklamen ifølge Sanofi er mangelfuld i forhold til studieinformationer som studiedesign og væsentlige forhold i det refererede studie. Biogen er uenig heri.

Det fremgår tydeligt af den reklamebærende del af Reklamen, at udsagnet er baseret på data fra Det Danske Scleroseregister. Det forhold, at Biogen har gjort det klart for modtagerne af Reklamen (læger med speciale i neurologi), at der er tale om resultater baseret på data fra Det Danske Scleroseregister, gør modtagerne i stand til at gennemskue det datagrundlag, der

ligger til grund for Biogens udsagn i Reklamen, herunder især studiets kliniske relevans.

Sanofi hævder imidlertid, at Biogen ikke har ønsket at give modtagerne oplysninger om, at studiet ikke er udarbejdet på baggrund af alle danske patienter, der indgår i Det Danske Scleroseregister, og som er behandlet med Tecfidera® eller Aubagio®, samt andre forhold, herunder fx studiedesign.

Hertil bemærker Biogen, at det er fuldstændig sædvanligt og gennemskueligt for modtageren, at man i et registerstudie som det foreliggende har foretaget en præ-specifikation af sammenlignelige, relevante målgrupper for at gøre studiet og resultaterne klinisk relevante. Studiet ville ganske enkelt ikke være klinisk relevant eller repræsentativt, hvis det blev udarbejdet på baggrund af data fra alle danske patienter tilgængeligt i Det Danske Scleroseregister. Det er helt almindelig praksis på området.

Buron et al. tager udgangspunkt i Medicinrådets behandlingsvejledning, hvor Tecfidera® og Aubagio® begge er 1. linje-behandlinger. Buron et al. har på den baggrund præ-specificeret en række inklusions-/eksklusionskriterier for at definere den relevante kliniske patientpopulation bedst muligt.

Som Sanofi vil vide, er anvendelse af inklusions-/eksklusionskriterier en almindelig del af den videnskabelige proces for både RCT- og RWD-studier. Formålet er at sikre, at den population, der inkluderes i analysen, repræsenterer en klinisk relevant population, der er i overensstemmelse med produktresuméet.

Det er også relevant at nævne, at årlig attackrate (ARR) og "time to relapse" er de præ-specificerede primære endepunkter for studiet, samt at Reklamen ikke refererer til sekundære eller eksplorative endepunkter.

Ligeledes er der ikke tale om en subgruppe-analyse, som det ellers påstås af Sanofi, men derimod en analyse af en patientpopulation, som defineret af præ-specificerede inklusions-/eksklusionskriterier alene for at gøre studiet og resultaterne så klinisk relevante som muligt ud fra et dansk perspektiv.

Endeligt bemærkes, at Buron et al. som nævnt har anvendt en stringent statistisk metodologi og minimeret risikoen for selektions- og indikationsbias, jf. Kalincik (bilag B), og at evidensgraden for Buron et al. er vurderet til at være "Class II".

Der er således ikke noget behov for yderligere oplysninger om datagrundlaget og studiets indhold eller studiedesignet i øvrigt. På den baggrund kan Sanofis påstand om, at Reklamen er vildledende og ikke fyldestgørende, afvises.

2. Reklamen udgør ikke ulovlig sammenlignende reklame

Biogen bestrider, at Reklamen er i strid med reklamekodeksets § 8 om sammenlignende reklame. Til støtte herfor henvises i det hele til bemærkningerne ovenfor.

Sammenlignende reklame skal i sin helhed være fyldestgørende, korrekt, relevant og loyal. Sammenligningen skal endvidere være objektiv og relatere sig til dokumenterbare oplysninger. Det er tilladt at basere sammenlignende reklame på andre kilder end produktresuméet, så længe kravene til dokumentationsgrundlaget i reklamekodeksets § 7, stk. 5, er opfyldt.

Det følger af desuden af Ankenævnets praksis, at sammenlignende reklame, der alene er baseret på produktresuméer, ikke i alle situationer vil være lovlig. Foreligger der eksempelvis - som i dette tilfælde - yderligere eller nyere relevante data, vil kravene til fyldestgørende og veldokumenteret information ikke være opfyldt alene ved anvendelse af produktresuméer.

Det er derfor forkert, når Sanofi skriver, at Biogen har handlet i strid med reklamekodeksets § 8, stk. 2, fordi udsagnet i Reklamen ikke er udarbejdet på grundlag af oplysninger, der fremgår af produktresuméerne for Tecfidera® og Aubagio®.

På den baggrund gør Biogen gældende, at sammenligningen mellem Tecfidera® og Aubagio® i Reklamen er i overensstemmelse med reklamekodeksets § 8.

3. Øvrigt

For så vidt angår Sanofis påstand om, at Reklamen i bilag 1 ikke er dateret i overensstemmelse med reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 12, bemærkes, at det følger klart af ENLIs vejledning til reklamekodekset, at særskilt datering af annoncer i tidsskrifter ikke er nødvendig, hvis selve tidsskriftet er tydeligt dateret.

Eftersom Reklamen i bilag 1 er publiceret i Best Practice (Psykiatri / Neurologi – September 2019), der er tydeligt dateret, har Biogen ikke overtrådt reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 12. Sanofi påpeger desuden, at Tecfidera®'s fulde indikation ikke fremgår af den reklamebærende del af Reklamen, og gør på den baggrund gældende, at Biogen har overtrådt reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 3. Dette er ikke rigtigt.

Ifølge reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 3, skal reklame for et lægemiddel over for sundhedspersoner indeholde oplysninger om indikationsområde, således som dette fremgår af produktresuméet. Oplysningerne skal fremtræde så tydeligt, at den naturlige målgruppe for reklamen ubesværet kan læse dem. I ENLIs vejledning til reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 3, oplyses bl.a. følgende (vores understregning):

”Det bemærkes, at i øvrigt reklamemateriale bør den fulde indikation fremgå af den reklamebærende del, hvis der ellers er risiko for, at reklamen kan opfattes som vildledende eller ikke fyldestgørende i forhold til de øvrige udsagn i reklamen og reklamens opsætning. Væsentlige og nødvendige oplysninger af betydning for fyldestgørende og retvisende reklame kan derfor som udgangspunkt ikke adskilles fra den konkrete reklamebærende del.”

Idet Tecfidera®'s fulde indikation findes i pligtteksten til Reklamen, og der ikke er nogen risiko for, at Reklamen kan opfattes som vildledende eller ikke fyldestgørende, er Reklamen i overensstemmelse med reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 3.

4. Sammenfatning

Sammenfattende bestrider Biogen, at Reklamen er i strid med ENLIs reklamekodeks, herunder § 4, stk. 2 (om saglighedskravet og vildledningsforbuddet), § 7, stk. 3 og 5 (om dokumentation til lægemiddelreklame) og § 8, stk. 1 (om sammenlignende reklame).

Biogen bestrider desuden, at Reklamen er i strid med reklamekodeksets § 5, stk. 1, nr. 12 (om datering) og § 5, stk. 1, nr. 3 (om angivelse af indikation i reklamen).

På baggrund af ovenstående er det tværtimod Biogens klare opfattelse, at Reklamen i sin

helhed, herunder de enkelte udsagn, fremstår som en saglig, loyal og fyldestgørende fremhævelse af dokumenterede fordele ved lægemidlet Tecfidera® sammenlignet med teriflumid (Aubagio®)."

Den 23. december 2019 fremsendte Sanofi følgende supplerende bemærkninger til klagen:

"Sanofi A/S (herefter "Sanofi") har efter indsendelse af klagen (j.nr. KO-2019-5152) til Etisk Nævn for Lægemiddelindustrien ("ENLI") over Biogen (Denmark) A/S ("Biogen") reklameaktiviteter for Tecfidera® rettet mod sundhedspersoner i Danmark observeret en ny og efter Sanofi's opfattelse endnu grovere og mere pågående udgave af reklamen.

Ifølge Reklamekodekset §4 stk. 2 og vejledning må lægemidler ikke markedsføres lige så pågående og forbrugsstimulerende som almindelige forbrugsvarer.

I en artikel udsendt via MS Tidsskrift's nyhedsbrev d. 9. december 2019 med titlen "Regionerne klar til at løfte indsatsen for progressiv MS", som må formodes at have stor interesse for sundhedspersoner, var hele venstre panel opfyldt af en "levende" reklame med de "42%" som blinkende blikfang, hvilket fremgår af vedhæftede filer.

Sanofi finder, at denne nye udgave af den tidligere anmeldte reklame er endnu mere pågående og derfor en skærpende omstændighed ift. den allerede indsendte klage, og at Biogen bør pålægges passende sanktioner i overensstemmelse med ENLI's regelsæt herom."

På baggrund af Sanofis bemærkninger af 23. december 2019 har Biogen i høringssvar af 3. januar 2020 oplyst, at de ikke havde yderligere bemærkninger til sagen.

Biogens høringssvar af 18. december 2019 blev sendt i høring den 30. december 2019 hos Sanofi, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 21. januar 2020 havde Sanofi følgende bemærkninger;

"Det er fortsat sammenfattende Sanofis synspunkt, at Biogens anvendelse af reklamerne i bilag 1 og 2 i klagen af 5. december 2019, samt reklamen med de 42% som blinkende blikfang sendt til ENLI d. 23. december (fremover benævnt bilag 10), herunder anvendelsen af de refererede reklameudsagn, som led i markedsføringen af Biogens lægemiddel Tecfidera®, strider mod reglerne om reklame for lægemidler over for sundhedspersoner, herunder Lægemiddelindustriens kodeks vedrørende reklame mv. for lægemidler rettet mod sundhedspersoner ("ENLI's Reklamekodeks" eller blot "Reklamekodekset").

1. SUPPLERENDE SAGSFREMSTILLING

Sanofi skal gøre opmærksom på den opfølgning på klagen, som blev sendt til ENLI d. 23. december 2019. I denne gjorde Sanofi opmærksom på observationen af en ny og efter Sanofis opfattelse endnu grovere og mere pågående udgave af reklamen (bilag 10).

Ifølge Reklamekodekset § 4 stk. 2 og den tilhørende vejledning (jf. s. 20) må lægemidler ikke markedsføres lige så pågående og forbrugsstimulerende som almindelige forbrugsvarer.

I en artikel udsendt via MS Tidsskrifts nyhedsbrev d. 9. december 2019 med titlen "Regionerne klar til at løfte indsatsen for progressiv MS", som må formodes bl.a. at være målrettet og have stor interesse for sundhedspersoner, var hele venstre panel opfyldt af en "levende" reklame

med de "42%" som blinkende blikfang (bilag 10), hvilket fremgår af tidligere fremsendte filer.

Sanofi finder, at denne nye udgave af den tidligere anmeldte reklame er endnu mere pågående og derfor en skærpende omstændighed ift. den allerede indsendte klage, og at Biogen bør pålægges passende sanktioner i overensstemmelse med ENLI's regelsæt herom.

Sanofi bemærker, at Biogen i sit høringssvar ikke oplyser om anvendelsen af reklamen med blinkende tal i den samlede brug af reklamematerialet samt eventuelt andre reklameaktiviteter, hvor udsagn 1 og/eller 2 har været anvendt. Det fremgår ikke af Biogens høringssvar, om omfanget af brugen af reklamen begrænser sig til de reklamer, som Biogen har oplistet som værende sendt til forhåndsgodkendelse, eller om omfanget reelt er større. Henset alene til Biogens oplistning af reklamer, der har været sendt til forhåndsgodkendelse, kan det lægges til grund, at Biogens anvendelse af reklamen har været omfangsrig. Granskningsmandspanelet opfordres imidlertid fortsat til at få Biogen til at oplyse den samlede og specifikke anvendelse af udsagnene og reklamer i bilag 1, 2 og 10 samt eventuelt andre reklameaktiviteter, hvor udsagnene har været anvendt. Det bemærkes i den forbindelse, at netop omfanget af overtrædelserne af ENLI's Reklamekodeks er afgørende for ENLI's eventuelle sanktionering, jf. § 1, stk. 3 i ENLI's sanktions- og gebyrregulativ.

I relation til de af Biogen omtalte forhåndsgodkendelser fra ENLI bemærkes, at det ifølge § 6, stk. 2 i Sagsbehandlingsregler for ENLI er virksomhedens ansvar at tilvejebringe den nødvendige og retvisende information i forbindelse med anmodningen, således at Granskningsmandspanelet kan træffe afgørelse om forhåndsgodkendelse på et oplyst grundlag.

Såfremt Biogen ikke har medsendt nødvendig og retvisende dokumentation i forbindelse med forhåndsgodkendelserne, er ENLI ikke blevet fuldt oplyst i sagen. Det gentages i den forbindelse, at det anvendte Real World Data (RWD) studie, som reklamerne baserer sig på, blot er et ud af mange, der sammenligner teriflunomid (TRF) og dimethylfumarats (DMF) effectiveness. Som oplistet i klagen af 5. december 2019 findes der fem RW-studier, der ikke viser forskel i ARR (annualized relapse rate), fire, der viser forskel i ARR til fordel for DMF (hvoraf de to kun viser forskel på hhv. 23% og 33%), og endelig to studier, hvor sammenligning ikke er mulig. På baggrund af Biogens høringssvar er det Sanofis opfattelse, at materialet og informationerne, der ligger til grund for forhåndsgodkendelserne, har været mangelfulde, og at ENLI derfor kan se bort fra forhåndsgodkendelserne i nærværende sag.

Biogen nævner i deres høringssvar, at flere af de nævnte RW-studier er ikke-konklusive, men som Biogen udmærket ved, betyder det ikke, at et studie kan ignoreres, hvis der ikke er statistisk signifikant forskel. Tværtimod bidrager det til den samlede viden på området. Biogen henviser derudover til, at forskelle mellem studierne kan skyldes, at det er internationale databaser, hvilket kan skabe stor variabilitet mellem patienterne, og at produktresuméerne kan være forskellige, men som Biogen også ved, er tre af de fem studier, der ikke finder forskel mellem DMF og teriflunomid, fra EU-lande hhv. Frankrig, Italien og Østrig, hvis produktresuméer er identiske med det danske. Samtidig er både det franske OFSEP (brugt i Laplaud et al. 2019) og det internationale MS base register (brugt i Kalincik et al. 2019), som heller ikke finder forskel mellem Tecfidera® og Aubagio®, en del af "the big 5" scleroseregistre, der regnes for de bedste i verden sammen med det danske, svenske og italienske register, og som tilsammen udgør Big Multiple Sclerosis Data (BMSD) Network.

Biogen har således udvalgt netop ét enkelt RWD studie, der angiver det mest positive resultat for virksomhedens lægemiddel, på trods af at det fremstår misvisende i forhold til den samle-

de viden på området. Endvidere skal det bemærkes, at tre af de fire studier, der viser en forskel til fordel for DMF, er sponsoreret af Biogen.

2. SANOFIS SUPPLERENDE SYNSPUNKTER

Biogen anfører i sit høringssvar, at "udsagnet i Reklamen er fuldt ud i overensstemmelse med produktresuméet for Tecfidera® og den almene viden på området". Dette må afvises.

Sanofi fastholder de tidligere fremsendte klagepunkter for reklamematerialets udsagn ("Tecfidera® (dimethylfumarat) reducerer attackraten med 42% i forhold til teriflunomid"), herunder bl.a. at dette udsagn alene baseres på publikationen af Buron et al. I dette RWD studie er den årlige attackrate for teriflunomid 0,19 (0,16-0,21), hvorimod den årlige attackrate for dimethylfumarat er 0,11 (0,09-0,14) – altså en forskel på 0,08. Disse årlige attackrater nævnes ikke i flere af Biogens reklamer – herunder heller ikke i den "levende" reklame med de 42% som blinkende blikfang.

Biogen henviser i deres høringssvar gentagne gange til en editorial af Kalincik (bilag B) med titlen "Effectiveness of oral multiple sclerosis therapies in clinical context". For det første kan editorials ikke umiddelbart bruges som dokumentation, jf. § 7, stk. 5 i ENLIs Reklamekodeks (mere herom på side 5 nedenfor). I høringssvaret nævner Biogen Kalincik's editorial ikke mindre end 11 gange, og Biogen har flere steder udvalgt citater, der netop passer ind i Biogens argumentation. Biogen nævner dog ikke følgende indledende og overordnede bemærkning fra Kalincik's editorial om resultaterne, som giver et helt andet billede, der sætter de af Biogen fremhævede citater i perspektiv:

"The compared patients had substantial prior disease activity (annualized relapse rate 0.8–1.0), and a large proportion were previously treatment-naïve (dimethyl fumarate 36%, teriflunomide 66%). Both therapies were associated with very low relapse frequency, and dimethyl fumarate showed a marginally lower annualized relapse rate than teriflunomide (absolute difference 0.08 relapses per year)."

Sanofi mener ikke, at modtagere af Biogens reklamer har mulighed for at vurdere, at det bombastiske udsagn om de 42% reduktion i attackrate ift. teriflunomid reelt set grunder sig på en marginalt lavere attackrate end teriflunomid (absolut forskel 0,08 attacker per år).

Det følger af ENLIs Reklamekodeks §7, stk. 3, at alle oplysninger i lægemiddelreklame bl.a. skal være fyldestgørende. Således nævnes det også i ENLI's Guide vedr. Informationsmateriale og Dokumentation (herefter "ENLIs Dokumentationsguide") side 15, at "Data i reklamen om en relativ risikoreduktion på X% bør sættes i kontekst af den absolutte risiko."

Samtidig fremgår det af ovenstående citat fra Kalincik's editorial, hvilket også er nævnt i Sanofis klage, at de to populationer, der sammenlignes, er forskellige. Kun 36% af dimethylfumarat (Tecfidera®) patienterne var behandlingsnaive, hvorimod det samme var gældende for 66% af teriflunomid patienterne. Eftersom Biogen i høringssvaret fremhæver at "The relative effectiveness of MS treatments strongly depends on the context of prior treatment history and disease activity." bør denne information om væsentlig forskel i behandlingshistorik (herunder andelen af behandlingsnaive patienter) for de to produkter, der sammenlignes, være af høj relevans for læseren.

Ovennævnte afgørende forhold, som også iht. ENLI's regelsæt anses for at være væsentlige,

fremgår ikke af reklamerne, og modtagerne af reklamerne sættes således ikke på rimeligvis i stand til at tage disse afgørende forhold i betragtning.

I henhold til ENLIs Dokumentationsguide side 7 er det "som udgangspunkt altid SPC'et, der skal anvendes som reference. Hvis der i reklamemateriale indgår oplysninger om det pågældende lægemiddel, som ikke fremgår af produktresuméet, kan man anvende videnskabelige undersøgelser der opfylder (ovenstående) kriterier. Sådanne oplysninger skal således bekræfte eller præcisere indholdet i produktresuméet og dermed være forenelige med dette."

Videre anføres det i samme guide på side 7, at det "som udgangspunkt heller ikke er acceptabelt at fremhæve en enkelt undersøgelse med positiv omtale af eget præparat, hvis dette strider imod den samlede viden på området. At et studie er peer-reviewed og publiceret i et tidsskrift, der formelt set opfylder dokumentationskravene i Reklamekodeksets § 7, stk. 5, er ikke ensbetydende med, at referencen kan anvendes helt ukritisk. Hvis referencen f.eks. indeholder oplysninger om

forhold, der strider mod SPC'et, vil referencen som udgangspunkt ikke kunne anvendes, selv om den opfylder § 7, stk. 5, da den samtidig strider mod andre bestemmelser i reklamereglerne."

Sanofi mener ikke, at forskellen på den årlige attackrate, der er anført i reklamen, er forenelig med det godkendte produktresumé for Tecfidera® og ej heller bekræfter eller præciserer det, da der intetsteds i produktresuméet står noget om forskellen i attackrate mellem DMF og TRF. I produktresuméet for Tecfidera® oplyses det alene, at der i de kliniske studier DEFINE og CONFIRM er fundet en årlig attackrate på hhv. 0,172 og 0,224, hvorimod der i publikationen af Buron et al., som reklamen anvender som reference og dokumentation, blev fundet en årlig attackrate på 0,11 (0,09-0,14).

Biogen argumenterer i sit høringssvar af 18. december 2019 under henvisning til ENLIs Dokumentationsguide side 28-29, Q/A nr. 33: "Kan RWD-studier anvendes til at sammenligne effekt eller andre endepunkter mellem lægemiddel A og B?" Imidlertid citerer Biogen kun den første del af ENLI's Q/A nr. 33, hvoraf det fremgår, at der ikke gælder et krav om kun at anvende RCT-studier som dokumentation, og at det under visse omstændigheder kan være nyttigt at foretage sammenligninger på RWD-data. Videre i samme Q/A skriver ENLI dog: "Anprisninger kan imidlertid ikke være "lige så direkte", som når de er baseret på RCT'er, og oplysningerne i sammenligningen bør være mere udførlige – således at de står i forhold til evidensgraden af studiet. Reklamen bør endvidere ikke være baseret alene på RWD-studiet. Reklamer bør derfor afspejle evidensgraden (indplaceringen i evidenshierarkiet), både hvad angår anprisningernes formulering, og hvad angår det øgede behov for yderligere oplysninger om undersøgelsen, designet, begrænsningerne mv. Disse oplysninger skal gives direkte i forhold til reklamen – tæt på anprisningen, således at sundhedspersonen har mulighed for nemt at forstå anprisningen i forhold til evidensgraden af referencen."

Biogens udsagn i reklamerne er direkte, og der forefindes ikke udførlige oplysninger om studiet som led i sammenligningen. Den eneste anførte oplysning om studiet er sætningen "Baseret på det danske scleroseregister". Sanofi fastholder derfor, at reklamerne er vildledende og ikke fyldestgørende, idet de er mangelfulde ift. studieoplysninger om såvel undersøgelsen, designet og begrænsninger, samt at disse oplysninger burde være angivet i direkte tilknytning til anprisningen og den reklamebærende del.

Biogen angiver, at referencen til Buron et al. kan stå alene i reklamen uden yderligere oplys-

ninger om eksempelvis studiet. Det er Sanofi uenig i, og der henvises til ENLIs Reklamekodeks §§ 4, stk. 2 og 7, stk. 3, herunder ovennævnte Q/A nr. 33 samt afsnit 6.4 i ENLIs Dokumentationsguide. Af disse referencer fremgår det entydigt, at der for kilder såsom Buron et al., der er udarbejdet på baggrund af et registerstudie, der baserer sig på RWD, og som dermed ligger lavt i evidenshierarkiet, er behov for yderligere information i reklamen for at sikre, at oplysningerne er fyldestgørende, saglige, nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtagere af reklamerne kan danne sig en personlig mening om lægemidlets behandlings-mæssige værdi.

Endvidere finder Sanofi det bemærkelsesværdigt, at Biogen argumenterer ved alene at citere den del af Q/A, der er i Biogens favør.

Biogen bruger adskillige sider i deres høringssvar på at omtale andre studier i forsøget på at argumentere for, at resultaterne i Buron et al. ikke er misvisende ift. den samlede viden på området. De to anvendte kilder lever end ikke op til kravene til dokumentation, idet Biogen citerer en editorial (Kalincik) og en poster (Cutter et al.), så denne argumentation må anses som useriøs. Det bemærkes, at disse kilder jo ikke er indeholdt som referencer i de påklagede reklamer, men blot omtales i høringssvaret.

Posteren af Cutter et al., som Biogen henviser til i høringssvaret, og som Biogen tillige nævner er baseret på 105 publikationer, som argument for den samlede viden på området, viser sig ovenikøbet 1) at være fra september 2019 (altså lang tid efter Biogens reklameaktiviteter, der startede tilbage i maj), 2) at have Biogen som medforfatter og sponsor af studiet (inkl. writing og editorial support), 3) ikke at være baseret på 105 publikationer, men derimod kun 6 studier, hvoraf flere af referencerne til studierne, der indgår i sammenligningen mellem Tecfidera® og Aubagio®, udelukkende er præsenteret på kongresser og således ikke peer-reviewed. Endvidere fremhæver Biogen under omtalen af editorial fra Kalincik Figur 3 i Laplaud et al., og Biogen postulerer, at det af Figur 3 fremgår, "at Tecfidera er overlegen på alle fem effektmål og signifikant forskellig på tre af disse". For det første er det udelukkende effektmålet med attacker, der er relevant for indeværende klagesag. For det andet er de første to af de fem effektmål (herunder attacker), som Biogen fortolker som overlegne, nærmest identiske med en odds ratio på 0,96 (konfidensinterval 0,74-1,236) for attacker, og 0,96 (konfidensinterval 0,72-1,265) for EDSS forøgelse. Af Laplaud et al. 2019 publikationen fremgår det ligeledes øverst på side 6 under omtalen af Figur 3: "[...] confirming the absence of significant difference between the treatments."

Biogen forsøger således at manipulere med en lødig kilde.

På baggrund af Biogens høringssvar må Sanofi desværre konstatere, at Biogen gang på gang udvælger og fremhæver de data og udsagn, der tjener deres formål bedst, uden hensyntagen til den samlede viden på området og den sammenhæng og kontekst de udvalgte data og udsagn reelt set indgår i.

Udsagnet i reklamerne fremhæver overfor læseren ganske tydeligt en forskel ("reducerer attackraten med 42%") til fordel for Tecfidera® sammenlignet med Aubagio®.

I en så direkte sammenligning, hvor lægemidlet, der reklameres for, Tecfidera®, holdes op imod ét specifikt konkurrerende lægemiddel, Aubagio®, er det åbenlyst, at modtagere af reklamematerialet forstår udsagnet således, at Tecfidera® har en bedre effekt end Aubagio®.

Sanofi anser det for afgørende, at det grundlæggende sagligheds- og dokumentationskrav håndhæves, herunder forbuddet mod vildledning, og at der skrides ind over for så spekulative og fordrejende virkemidler i lægemiddelreklamer. Sanofi vurderer, at det vil være en ganske usikker retstilstand og uhensigtsmæssig præcedens, der skabes, hvis Biogens argumentation accepteres, og de åbenlyse ikke-fuldstændige reklameudsagn tillades.

Idet Sanofi fastholder sine synspunkter om, at Biogens reklamemateriale i bilag 1, 2 og 10 udgør en ulovlig sammenlignende reklame, henvises til pkt. 3 i Sanofis klage af 5. december 2019 samt supplerende klage af 23. december 2019.

I Biogens høringssvar er der flere klagepunkter, Biogen ikke har forholdt sig til. På reklamerne i bilag 1, 2 og 10 fremhæves forskellen i attakraten med en større font og med en lilla farve (Tecfidera's brandfarve), hvorimod resten af udsagn 1 står med en hvid farve.

3. SAMMENFATTENDE

Sanofi fastholder således, at Biogens reklamer, herunder bl.a. reklamerne i bilag 1, 2 og 10, er udtryk for reklameaktivitet, der er usaglig, ufuldstændig, illoyal og vildledende samt i strid med reglerne om sammenlignende reklame. ENLI anmodes om også at vurdere, om de øvrige reklamer, som Biogen har bekræftet, indeholder tilsvarende reklameudsagn, og som dermed også er omfattet af nærværende klagesag, ligeledes er i strid med Reklamekodekset. Som bemærket har Biogen gentagne gange i reklamematerialerne for Tecfidera® overfortolket på studieresultater og forbrudt sig mod reklamereglerne ved vildledende og illoyal sammenlignende reklame."

Sanofi's høringssvar af 21. januar 2020 blev sendt i endelig høring den 22. januar 2020 hos Biogen, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af 30. januar 2020 havde Biogen følgende bemærkninger;

"Sanofis indlæg af 23. december 2019 og 21. januar 2020 giver ikke Biogen anledning til at ændre sin sagsfremstilling eller synspunkter, som redegjort for i Biogens høringssvar af 18. december 2019, og disse fastholdes derfor.

Sanofis indlæg giver dog anledning til at fremkomme med følgende bemærkninger:

1. Reklame i MS Tidsskriftets nyhedsbrev af 9. december 2019

Sanofi anfører, at Biogen har bragt en ny udgave af Reklamen i MS Tidsskriftets nyhedsbrev af 9. december 2019 (bilag 10), og påstår, at denne skulle være endnu grovere og mere pågående end Reklamen (bilag 1 og 2).

Dette er ikke korrekt.

Reklamen i MS Tidsskriftets nyhedsbrev er ikke en ny udgave af Reklamen. Den var også genstand for ENLIs forhåndsgodkendelse i FO-2019-3430 (Jesper Clausager Madsen). Reklamen i MS Tidsskriftets nyhedsbrev er således - ligesom de andre reklamer indeholdende det omtvistede udsagn - forhåndsgodkendt af ENLI.

Sanofi fremkommer desuden med en række irrelevante bemærkninger om Reklamens placering, som alle – under ét – må afvises som ubegrundede og uden betydning for behandlingen af Sanofis klage. Biogen har ikke anmodet MS Tidsskrift om nogen særlig placering af Reklamen eller i øvrigt haft indflydelse på, hvor eller i hvilken sammenhæng Reklamen skulle place-

res og bringes.

Biogen har loyalt og uopfordret medvirket til at oplyse om omfanget af reklamer indeholdende det omtvistede udsagn. Samtlige reklamer er blevet forhåndsgodkendt af ENLI, jf. opstillingen af forhåndsgodkendelser i Biogens høringssvar af 18. december 2019.

Sanofis synspunkt om, at der foreligger skærpede omstændigheder, må derfor afvises som åbenlyst grundløse.

2. Forhåndsgodkendelser af Reklamen

Sanofi fremsætter endvidere en grov og udokumenteret påstand om, at Biogen ikke skulle have fremsendt nødvendig og retvisende dokumentation til ENLI i forbindelse med forhåndsgodkendelserne af udsagnet i Reklamen.

Som det vil være alle ENLI-medlemmer bekendt, er det virksomhedernes ansvar at tilvejebringe nødvendig og retvisende information i forbindelse med en anmodning om forhåndsgodkendelse af en reklame, således at ENLI kan vurdere lovligheden af reklamen på et oplyst grundlag.

I overensstemmelse hermed har Biogen derfor naturligvis også fremsendt al relevant information og materiale til ENLI, og det kan derfor lægges til grund, at ENLI har været behørigt oplyst i behandlingen af de forhåndsgodkendelser, der er relevante for denne sag. Der er ej heller noget grundlag for at betvivle ENLIs sagshåndtering, idet det bemærkes, at sagerne er behandlet af erfarne og kompetente granskningsmænd. Sanofis påstand om det modsatte fremstår uden hold i virkeligheden.

At Sanofi end forfalder til at sætte spørgsmålstegn ved, om Biogen har fremsendt relevant information og materiale til ENLI i forbindelse med behandlingen af forhåndsgodkendelserne, er stødende og underminerer den tillid, der bør være mellem ENLIs medlemmer.

ENLI skal naturligvis ikke se bort fra forhåndsgodkendelserne af reklamerne indeholdende det omtvistede udsagn, som oplyst af Biogen i høringssvaret af 18. december 2019.

3. Reklamen er i overensstemmelse med reklamekodeksets § 4, stk. 2

Biogen fastholder overordnet, at Reklamen er fyldestgørende og saglig og dermed i overensstemmelse med reklamekodeksets § 4, stk. 2. Til støtte herfor henvises i det hele til Biogens høringssvar af 18. december 2019 og Biogens supplerende bemærkninger nedenfor.

3.1 Reklamen er ikke i strid med produktresuméet for Tecfidera® eller Aubagio®

Biogen fastholder, at Reklamen ikke er i strid med produktresuméet for hverken Tecfidera® eller Aubagio®. Tværtimod supplerer og nuancerer oplysningerne i Reklamen de pågældende produktresuméer, hvilket ikke er i strid med i ENLIs reklamekodeks.

Sanofi forsøger imidlertid at skabe et billede af, at alle oplysninger i en lægemiddelreklame skal kunne udledes af produktresuméet. Det er der ingen holdepunkter for i hverken ENLIs reklamekodeks eller praksis.

I behandlingen af denne sag er det vigtigt at holde sig for øje, at der ikke gælder et krav om, at alle oplysninger i en lægemiddelreklame skal være indeholdt i det pågældende produktresumé. Oplysninger i lægemiddelreklamer må gerne supplere og nuancere produktresuméet. Det følger derimod af ENLIs praksis, at sammenlignende reklame, der alene baserer sig på produktresuméer, ikke altid vil være fyldestgørende og saglig. Det er fx tilfældet, hvis der - som i denne sag - foreligger yderligere eller nyere relevante data, der kan supplere produktresuméet, jf. fx AN-2012-2713.

Biogen har derfor ikke handlet i strid med reklamekodeksets § 4, stk. 2, ved at anvende nyere og relevante data (Buron et al.) som dokumentation for det omtvistede udsagn i Reklamen.

Det er således forkert, når Sanofi påstår, at oplysningerne om forskellen på den årlige attackrate, der anvendes i Reklamen, ikke er forenelige med det godkendte produktresumé for Tecfidera® og ej heller bekræfter eller præciserer oplysningerne heri, da der ikke i produktresuméet står noget om forskellen i attackrate mellem de to produkter.

Reklamen er derfor ikke i strid med produktresuméet for hverken Tecfidera® eller Aubagio®, men supplerer og nuancerer i stedet de to produktresuméer med relevante og nyere kliniske data, der er indrapporteret til Det Danske Scleroseregister af danske sundhedspersoner.

3.2 Buron et al. og Det Danske Scleroseregister

Det omtvistede udsagn i Reklamen dokumenteres ved publikationen Buron et al. (bilag 3).

Buron et al. er som nævnt publiceret på baggrund af et uafhængigt registerstudie – uden nogen form for involvering og finansiering fra Biogen (eller andre medicinalvirksomheder). Registerstudiet er baseret på data indrapporteret til Det Danske Scleroseregister.

Det Danske Scleroseregister blev etableret i 1956. Registeret indeholder data om alle danskere, som har fået stillet diagnosen efter 1921, og som var i live i 1948 eller har fået stillet diagnosen og er blevet indberettet siden. Registeret modtager indberetninger fra alle neurologiske afdelinger på danske sygehuse, fra praktiserende neurologiske speciallæger samt fra sclerosehospitalet i Ry og Haslev. Scleroseregisteret sammenkøres årligt med Det Centrale Personregister (CPR), Dødsårsagsregisteret og Landspatientregisteret (bilag D).

Registeret anses for at være et af de mest komplette registre over sclerosepatienter i hele verden. Der henvises bl.a. til omtalen af Det Danske Scleroseregister i en artikel på Dagens Medicins hjemmeside af 12. september 2019 (bilag E), hvor klinisk lektor, Melinda Magyari fra Dansk Multipel Sclerose Center, Neurologisk Klinik på Rigshospitalet, udtaler:

”De fleste studier af multipel sklerose er kliniske studier, som strækker sig over et, tre eller måske fem år, men sklerose er en livslang sygdom, og derfor er vi også nødt til at have data på livslang sigt for helt at forstå, hvordan sygdommen påvirker de mennesker, som lider af den. Det Danske Skleroseregister er i den sammenhæng helt unikt, fordi det er så gammelt. Samtidig er det komplet med så godt som alle sklerosepatienter fra de seneste 60 år, og så er de danske sklerosepatienter også i behandlingsøjemed en homogen gruppe, fordi vi i Danmark kun behandler på 14 centre, hvor ekspertisen er samlet.”

Data fra Det Danske Scleroseregister er således yderst relevant, fordi den kan bidrage med relevant klinisk viden om effekten af de to lægemidler på danske patienter behandlet i henhold

til de danske produktresuméer for de to produkter.

Sanofi gør gældende, at Biogen ikke i Reklamen har fremhævet, at de to populationer, der sammenlignes i registerstudiet i Buron et al., er forskellige. Dette er ikke korrekt.

Som redegjort for i Biogens høringssvar af 18. december 2019, er der taget højde herfor i Buron et al. ved brug af IPTW matching metoden, jf. figur 2 i Buron et al. (bilag 3, side 5). De to populationer er vel-matched, og der er derfor ikke grund til at fremhæve noget herom i selve Reklamen. På trods heraf fremhæves brugen af IPTW matching metoden i Reklamen i bilag 1.

Sanofi forsøger forgæves at miskreditere Buron et al.'s videnskabelige værdi, men faktum er, at registerstudiet i Buron et al. er af høj videnskabelig - og statistisk værdi. Der henvises til afsnit 1.1 og 1.2 i Biogens høringssvar af 18. december 2019.

3.3 Relativ og absolut risikoreduktion

Biogen er uenig i Sanofis påstand om, at den relative risikoreduktion (42 %) ikke sættes i kontekst af den absolutte risiko (0,08), og at modtagerne af Reklamen ikke har mulighed for at vurdere, at de 42 % er baseret på en relativ forskel på 0,08.

Den absolutte forskel på 0,08 er nævnt i Reklamen i bilag 1 (annonce). Det er alene i Reklamen i bilag 2 og 10 (banner), at den absolutte forskel ikke fremgår eksplicit. Hertil kommer, at målgruppen for Reklamen er danske læger med speciale i neurologi, som på baggrund af Reklamen netop vil være i stand til at gennemskue og forholde sig til den relative risikoreduktion. I øvrigt bemærkes, at den relative forskel i attackraten på 42 % ikke er udregnet af Biogen selv på baggrund af den absolutte forskel, men fremgår tydeligt af Buron et al., der henvises til i Reklamen.

Målgruppen (danske læger med speciale i neurologi) har således på baggrund af oplysningerne i Reklamen mulighed for at gennemskue den relative risikoreduktion på 42 %.

Der er ikke nogen risiko for, at målgruppen, der selv har indrapporteret den underliggende data for det omtvistede udsagn til Det Danske Scleroseregister, bliver vildledt eller får fejlagtig opfattelse af lægemidlerne.

3.4 Yderligere studieoplysninger i Reklamen

Det er Biogens synspunkt, at Reklamen ikke er mangelfuld i forhold til studieoplysninger og derfor ikke er vildledende. Reklamen er derimod fyldestgørende og saglig. Der henvises i det hele til afsnit 1.3 i Biogens høringssvar af 18. december 2019.

Som nævnt i Biogens høringssvar af 18. december 2019, fremgår det tydeligt af den reklamebærende del af Reklamen, at udsagnet er baseret på data fra Det Danske Scleroseregister.

Allerede derfor vil det stå klart for målgruppen (danske læger med speciale i neurologi), der som nævnt selv har indrapporteret den underliggende data, der ligger til grund for det omtvistede udsagn, til Det Danske Scleroseregister, at der er tale om resultater baseret på data fra Det Danske Scleroseregister.

Målgruppen vil på den baggrund være i stand til at forstå datagrundlaget og eventuelle standardmæssige begrænsninger ved registerstudier, og der er som følge heraf ikke behov for yderligere oplysninger om datagrundlaget eller studiet i Reklamen.

3.5 Den samlede viden på området

Sanofi fastholder, at Biogen har udvalgt resultaterne af ét registerstudie, der er misvisende i forhold til den samlede viden på området. Dette synspunkt må afvises som udokumenteret og forkert.

Biogen har dokumenteret, at resultaterne præsenteret i Buron et al., der anvendes som grundlag for udsagnet i Reklamen, ikke er misvisende i forhold til den samlede viden på området. Der henvises til afsnit 1.2 i Biogens høringssvar af 18. december 2019.

Det er vigtigt at slå fast, at henvisningen til publikationen Kalincik (bilag B) og Cutter et al. (bilag C) samt de andre registerstudier i Biogens høringssvar af 18. december 2019 alene skyldes Sanofis ubegrundede påstand om, at resultaterne præsenteret i Buron et al. er misvisende i forhold til den samlede viden på området.

Biogen forsøger ikke at dokumentere udsagnet i Reklamen ved henvisning til hverken Kalincik, Cutter et al. eller de andre fremhævede publikationer og registerstudier, men anvender alene disse til at vise, at resultaterne i Buron et al. ikke er misvisende i forhold til den samlede viden på området. Sanofis kommentarer om de pågældende publikationers (manglende) videnskabelige værdi og publikationsdatoer forekommer derfor overflødige og uden nogen relevans for denne sag.

Faktum er, at konklusionerne i Buron et al. ikke er misvisende i forhold til den samlede viden på området, og dette støttes netop af de fremhævede publikationer, som Sanofi selv (uprovokeret) har introduceret i denne sag.

Sanofi har ikke endnu fremlagt dokumentation, der påviser, at resultaterne i Buron et al. er misvisende, eller at Tecfidera® ikke er overlegen i forhold til Aubagi®.

Det omtvistede udsagn i Reklamen er således ikke misvisende i forhold til den samlede viden på området.

3. Reklamen udgør ikke ulovlig sammenlignende reklame

Biogen fastholder, at Reklamen ikke udgør ulovlig sammenlignende reklame i strid med reklamekodeksets § 8. Til støtte herfor henvises til Biogens høringssvar af 18. december 2019.

4. Sammenfattende

Sammenfattende gør Biogen således gældende, at Reklamen er fyldestgørende og saglig og dermed er i overensstemmelse med reklamekodeksets § 4, stk. 2, samt at Reklamen opfylder dokumentationskravet i reklamekodeksets § 7.

Herudover er det Biogens synspunkt, at Reklamen ikke udgør ulovlig sammenlignende reklame i strid med reklamekodeksets § 8.”

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

Granskningsmandspanelets vurdering og afgørelse:

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

Sanofi har efter indsendelse af klagen ENLI observeret en ny elektronisk udgave af reklamen.

Sanofi dokumenterer dette ved fremsendelse af video fra en artikel udsendt via MS Tidsskrifts nyhedsbrev d. 9. december 2019 med titlen "Regionerne klar til at løfte indsatsen for progressiv MS". I den venstre side var hele venstre panel opfyldt af en "levende" reklame med de "42%" som blinkende blikfang, hvilket fremgår af tidligere fremsendte filer.

Biogen gør opmærksom på at Reklamen i MS Tidsskriftets nyhedsbrev ikke er en ny udgave af Reklamen og anfører, at den var "genstand for ENLIs forhåndsgodkendelse i FO-2019-3430". Biogen mener dermed, at reklamen i MS Tidsskriftets nyhedsbrev blev forhåndsgodkendt af ENLI.

Granskningsmandspanelet skal bemærkes, at det fremsendte materiale til godkendelse, var statisk og ikke en dynamisk præsentation, som vist via MS Tidsskrift nyhedsbrev. Den dynamiske præsentation indgik derfor ikke i forhåndsvurderingen.

Ad punkt 1 (Reklamens indhold er ikke i overensstemmelse med produktresuméet)

Ifølge vejledningen til Reklamekodeks § 4, stk. 2, gælder:

"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 over-drive lægemidlets egenskaber. Reklame for et lægemiddel må kun indeholde oplysninger om godkendte indikationer, som fremgår af det godkendte produktresumé".

Sidstnævnte er yderligere suppleret med artikel 87 (2) i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, der lyder: "Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de oplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber". I en præjudiciel afgørelse har EU-Domstolen den 5. maj 2011 udtalt, at artikel 87 (2) må forstås som et forbud mod oplysninger, der er i strid med produktresuméet, men ikke et krav om, at alle oplysninger er indeholdt i produktresuméet eller kan udledes af det. En reklame må indeholde oplysninger, der supplerer produktresuméet, på betingelse af, at disse oplysninger bekræfter eller afklarer – og er kompatible med – information i produktresuméet og ikke er vildledende, og at de er i overensstemmelse med kravene i artikel 87 (3) og 92 (2) og (3) i direktivet. Sidstnævnte krav ses også af lægemiddellovens kapitel 7, samt reklamebekendtgørelsen § 13, stk. 2 og 3.

Jævnfør ovenstående er det tilladt at foretage sammenligninger af lægemidler, eksempelvis som det er tilfældet i Buron et al, så længe at sammenligningen er kompatibel med informationen i produktresuméet.

I den pågældende reklame fra Biogen sammenlignes attackraten ved behandling med henholdsvis Tecfidera (dimethylfumarat) og Aubagio (Teriflunomid). Dette vurderes at være i overensstemmelse med de pågældende produkters indikation som for Dimethylfumarat er indiceret til behandling af voksne patienter med attackvis (recidiverende-remitterende) multipel sklerose (MS).

Granskningsmandspanelet vurderer dermed, at der er overensstemmelse mellem produktresuméet og reklamens indhold.

Sanofi gives dermed ikke medhold i klagepunkt 1.

Ad punkt 2 (RWD Studie som primær reference)

I den pågældende annonce anføres øverst, at data er "Baseret på det danske scleroseregister".

I en fremhævet del nederst på siden står: *"In this nationwide population-based observational study directly comparing efficacy outcomes between 2 DMTs commonly used as initiating therapy in Denmark, DMF showed a superior effect in reducing ARR compared with TFL", med henvisning til Buron et al."*

Sanofi gør opmærksom på, at reklamematerialet er baseret på en sub-gruppe analyse af de danske MS-patienter, der er indeholdt i det danske MS-register.

Biogen anfører, at der ikke er publiceret RCT-studier med Tecfidera og Aubagio, hvilket legitimerer anvendelse af RDW-studier.

Biogen anfører endvidere, at der i studiet er anvendt en *"IPTW matching-metoden (Inverse Probability of Treatment Weighted)"* [der] sikrer, at de to grupper er vel-matched, dvs. alle kritiske baselinekarakteristika har en *"mean standardized difference" under 0,1*, samt at det er blevet fremhævet at *"en af de store styrker ved studiet er the almost complete capture of MS patients", som reducerer selektionsbias til et minimum*".

Granskningsmandspanelet vurderer, at den benyttede matching i artiklen af Buron et al minimerer selektionsbias, hvilket vurderes at være en væsentlig styrke ved studiet.

Det medgives Sanofi, at studieoplysninger om såvel undersøgelsen, designet og begrænsninger, samt at disse oplysninger burde være angivet i direkte tilknytning til anprisningen og den reklamebærende del.

Sanofi gives dermed medhold i, at reklamen kan fremstå vildledende og ikke tilstrækkelig fyldestgørende.

Der er dermed tale om en overtrædelse af Reklamekodeksets § 4, stk. 2. Det bemærkes, at Granskningsmandspanelet burde have krævet dette i forbindelse med behandlingen af forhåndsvurderingen, hvorfor Biogen ikke sanktioneres for denne overtrædelse.

Ad punkt 3 (Sagslighedskrav og vildledningsforbud ved sammenlignende reklame)

Sanofi anfører, at Biogen baserer de i reklamen fremførte punkter på et enkelt studie udvalgt af Biogen, fordi studiet indeholder positive resultater for Tecfidera®. Dette mener Sanofi fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på MS-området (multipel sclerose).

Sanofi oplyser, at der foreligger følgende to nylige register-studier fra 2019 om samme emne, der ikke

viser forskel i attackrate (ARR) og attacker mellem Aubagio (teriflunomid) og Tecfidera (dimethylfumarat), og som begge er publiceret før Biogens reklame.

Sanofi henviser til en række real world evidence (RWE) comparative effectiveness studier, hvor teriflunomid og dimethylfumarats effectiveness er blevet sammenlignet. Nogle RW-studier har ikke vist forskel i ARR mellem teriflunomid og dimethylfumarat, andre RW-studier har vist forskel i ARR mellem teriflunomid og dimethylfumarat til fordel for dimethylfumarat og ved andre RW-studier har det ikke været muligt at sammenligne, da baselineværdierne for ARR har været meget forskellige.

Ifølge Vejledningen til Reklamekodeksets § 8, stk. 1, vedrørende sammenlignende reklame gælder, at "*forbindelse med henvisninger til relevante studier må der ikke udvælges ét enkelt studie, der angiver positive resultater for virksomhedens lægemiddel, hvis det fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på området. Der skal angives udtømmende nyere/relevante referencer offentliggjort i anerkendte tidsskrifter.*"

Sanofi gives medhold i at "*en så direkte sammenligning, hvor lægemidlet, der reklameres for, Tecfidera®, holdes op imod ét specifikt konkurrerende lægemiddel, Aubagio®, er det åbenlyst, at modtagere af reklamematerialet forstår udsagnet således, at Tecfidera® har en bedre effekt end Aubagio®.*"

Selv om resultaterne i Buron et al isoleret set ikke vurderes misvisende, giver Granskningsmandspanelet imidlertid Sanofi medhold i, at udsagnene, der fremføres i reklamen, ikke alene kan baseres på én artikel (Buron et al), når der foreligger studier som har vist forskellige resultater. Læseren af reklamematerialet kan dermed mistolke udsagnet således, at Tecfidera® har en bedre effekt end Aubagio®, selv om billedet er mere nuanceret.

Sanofi gives dermed medhold i klagepunkt 3, idet Granskningsmandspanelet finder det illoyalt at sammenligne Tecfidera® med Aubagio® på den anførte måde, hvor sammenligningen foretages på baggrund af én artikel, på trods af, at det viser sig, at der foreligger andre studier med resultater, der ikke stemmer overens med det i reklamen fremførte. Biogen findes dermed at have udført illoyal sammenlignende reklame i strid med Reklamekodeksets § 8, stk. 1.

Bortfald af forhåndsgodkendelse:

Det bemærkes, at Granskningsmandspanelet har vurderet FO-2019-3304 på baggrund af det af Biogen fremsendte materiale. Af dette fremgik ikke, at der forelå yderligere studier end den fremlagte artikel af Buron et al. Granskningsmandspanelet har således alene vurderet reklamens indhold i forhold til den fremlagte artikel.

Ifølge sagsbehandlingerne fra ENLI gælder følgende vedr. forhåndsgodkendelser, jf. § 6, stk. 2: "*Det er virksomhedens ansvar at tilvejebringe nødvendig og retvisende information om aktiviteten, så Granskningsmandspanelet kan træffe afgørelse om forhåndsgodkendelse på et fuldstændig oplyst grundlag*", og § 6, stk. 4: "*Bliver Granskningsmandspanelet efterfølgende bekendt med information, som ikke var kendt, da aktiviteten blev forhåndsgodkendt, og som indikerer et brud på Reglerne, bortfalder forhåndsgodkendelsen, og Granskningsmandspanelet har kompetence til at indlede en sag på det foreliggende grundlag.*"

På baggrund af de fremkomne informationer om andre studier fra Sanofi, vurderes det, at Granskningsmandspanelet ikke har fået nødvendig og retvisende information til at træffe en afgørelse på oplyst grundlag i den pågældende sag om forhåndsvurdering, jf. § 6, stk. 4, og dermed bortfalder forhåndsgodkendelsen.

Afgørelse:

Biogen Danmark A/S findes således at have overtrådt Reklamekodeksets § 4, stk. 2, samt § 8, stk. 1, og pålægges som følge heraf følgende sanktioner. Som anført ovenfor pålægges ikke sanktioner for overtrædelsen af Reklamekodeksets § 4, stk. 2:

Sanktion:

- Biogen Danmark A/S pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form, jf. ENLI's Sanktions- og gebyrregulativ § 1, stk. 1, litra b).
- Biogen Danmark A/S pålægges endvidere en bøde på kr. 60.000 + moms for overtrædelse af Reklamekodeksets § 8, stk. 1, i henhold til ENLI's Sanktions- og gebyrregulativ § 4, stk. 1, litra h).

Kopi af nærværende skrivelse sendes til klager hhv. indklagede og til Lægemiddelstyrelsen til orientering, når sagen er endelig.

Med venlig hilsen

Kim Dalhoff
Lægefaglig granskningsmand