

København, den 18. februar 2014

**Afgørelse vedr. KO-2013-4293 - Reklamemateriale.**

Granskningsmandspanelet har dags dato truffet følgende afgørelse imellem parterne:

Klager: GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Nykær 68  
Sektion for Lægemidler  
2605 Brøndby

og

Indklagede: AstraZeneca A/S  
Roskildevej 22  
2620 Albertslund

Vedrørende:  
Reklame for Symbicort (budesonid/formoterol) af indklagede.

**Resumé:**

AstraZeneca A/S findes at have overtrådt følgende regler i Lægemiddelindustriens kodeks vedrørende reklame mv. for lægemidler rettet mod sundhedspersoner (reklamekodekset) § 7 stk.1,3, 4 og 5 , samt § 8 stk.1 og 3

**Baggrund:**

GlaxoSmithKline Pharma A/S (GSK) indsendte den 09. september 2013 en klage over reklamemateriale udarbejdet af AstraZeneca A/S.

GSK har knyttet følgende kommentar til klagen:

GSK er kommet i besiddelse af en reklame for Symbicort (budesonid/formoterol), som efter GSK's opfattelse er i strid med ENLI's reklamekodeks på en række punkter. GSK anmoder derfor om, at ENLI pålægger AstraZeneca A/S at ophøre med at anvende materialet.

#### **GlaxoSmithKline Pharma A/S klager over:**

1. Reklamens primære illustration samt udsagnet "*Choice of treatment matters*" er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.
2. Flere relevante forskelle mellem Symbicort og Seretide, der sammenlignes med i reklamen, er udeladt, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 8, stk. 1.
3. Der anvendes abstract som reference, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.
4. Der mangler oplysninger om, hvorvidt reklamens primære illustration er gengivet fra referencen eller udarbejdet af AstraZeneca, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 4.

#### **Ad 1: Reklamens primære illustration samt udsagnet "*Choice of treatment matters*" er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området.**

GSK har anført følgende til støtte for sin klage:

Reklamen er generelt udformet som en sammenlignende reklame, hvor Symbicort sammenlignes med Seretide. I illustrationen på reklamens side 3 med overskriften "COPD EXACERBATIONS" fremgår det, at Symbicort er signifikant bedre end Seretide på alle fem effektmål. Ligeledes fremgår på reklamens bagside udsagnet "*Choice of treatment matters*" ledsaget af underteksten "*Patients treated with Symbicort Turbuhaler experienced significantly fewer moderate to severe exacerbations than patients treated with Seretide Diskus.*"

Illustrationens dominerende fremtoning og det absolutte udsagn "*Choice of treatment matters*", giver indtryk af, at der er endegyldig evidens for, at Symbicort er bedre end Seretide, når det gælder reduktion af forekomsten af KOL-eksacerbationer. Denne påstand er imidlertid i modstrid med den samlede viden på området.

Reklamen refererer udelukkende til PATHOS-studie, som er et retrospektivt registerstudie (evidens C) udført i Sverige. Sådanne observationsstudier kan ikke danne grundlag for kategoriske konklusioner, men er udelukkende hypotesegenererende.

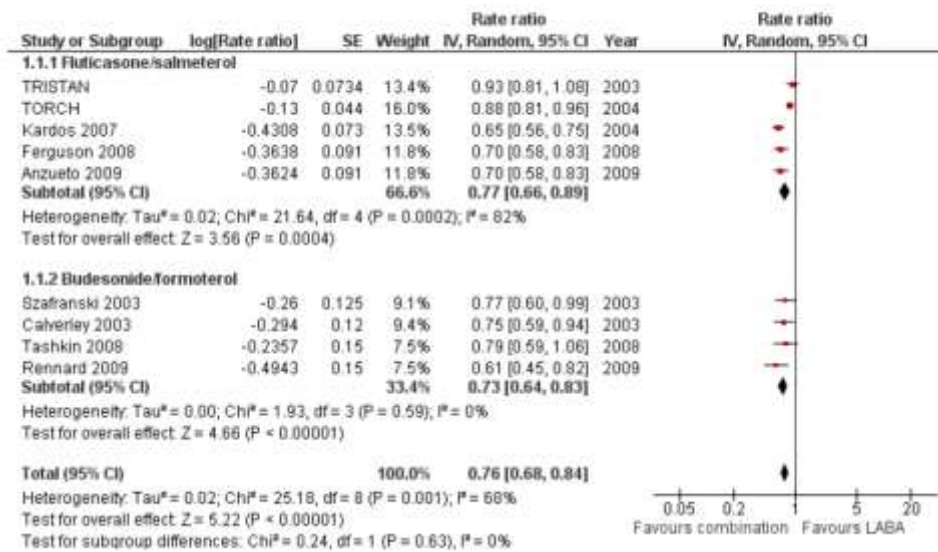
Eksempelvis er der i Sverige forskelle i udskrivningspraksis for anvendelse af Symbicort og Seretide ved KOL, hvilket kan give anledning til systematiske skævheder i patientgrupperne. Baseret på informationer, der er offentliggjort i studiet, er det vanskeligt at konkludere, om der er tilstrækkeligt korrigeret for

forskelle mellem patientgrupperne – f.eks. fremgår det ikke om der er korrigeret tilstrækkelig for patienternes sværhedsgrad af KOL, som er helt essentiel for senere registrerede endepunkter og konklusioner i studiet. Forskellen i effektmålene mellem Symbicort og Seretide kan således muligvis tilskrives forskelle i patientpopulationen og ikke forskelle i behandlingen.

Konklusionerne fra PATHOS-studiet strider imidlertid mod den samlede viden på området. Den samlede viden på området er undersøgt i to nyere Cochrane-analyser, der sammenligner Symbicort og Seretide med hensyn til effekt på reduktion af KOL-eksacerbationer.

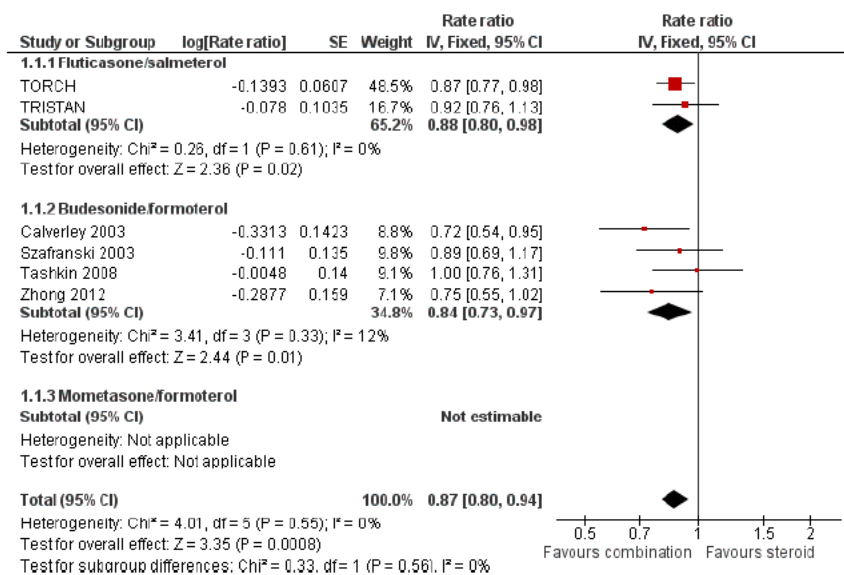
I den ene Cochrane-analyse (Nannini et al. 2013, bilag 2), der sammenligner ICS/LABA kombination med LABA, indgår 9 prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier (evidens A-B). Analysen konkluderer, at der ikke er forskel mellem Symbicort og Seretide i effekten på KOL-eksacerbationer.

**Figure 4. Forest plot of comparison: I Combined inhalers versus long-acting beta<sub>2</sub>-agonists (primary outcomes), outcome: I.1 Exacerbation rates (combined treatment versus beta<sub>2</sub>-agonist).**



I den anden Cochrane-analyse (Nannini et al. 2013, bilag 3), der sammenligner ICS/LABA kombination med ICS, indgår 6 prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier (evidens A-B). Analysen konkluderer, at der ikke er forskel mellem Symbicort og Seretide i effekten på KOL-eksacerbationer.

**Figure 3. Forest plot of comparison: I All Combined Inhalers- Primary Outcomes, outcome: I.1 Exacerbation rates (exacerbations requiring oral corticosteroids).**



GSK finder det således godt gjort, at der er solid evidens for, at der ikke er forskel mellem Symbicort og Seretide i effekten på KOL-eksacerbationer, idet to Cochrane-analyser med henholdsvis 9 og 6 studier (evidens A-B) med rette mål kunne betragtes som værende væsentlig mere tungtvejende end den enkeltstående retrospektive registeranalyse, PATHOS (evidens C). GSK finder således, at reklamens primære illustration samt udsagnet "Choice of treatment matters" strider mod ENLI's reklamekodeks §7, stk. 5.

**Ad 2: Flere relevante forskelle mellem Symbicort og Seretide, der sammenlignes med i reklamen, er udeladt.**

I reklamen indgår en oversigt over forskelle mellem Seretide og Symbicort. Imidlertid er sammenligningen forsøgt forherliget til fordel for Symbicort, idet flere væsentlige forskelle er udeladt:

- Der er ikke redegjort for, at Seretide har en bredere indikation end Symbicort til behandling af KOL (KOL-patienter med FEV<sub>1</sub> <60% af forventet for Seretide vs. FEV<sub>1</sub> <50% af forventet for Symbicort). Der er kun redegjort for forskelle i indikationen for behandling af astma, hvor denne forskel er fremhævet til fordel for Symbicort (vedligeholdelses- og behov behandlingsprincippet).
- Det er ikke redegjort for forskelle i pakningsstørrelser.
- Det er ikke redegjort for forskelle i dispenseringsform (Seretide findes både som pulverinhalator og inhalationsspray mens Symbicort kun findes som pulverinhalator)

GSK finder således, at reklamens sammenligningskema strider mod ENLI's reklamekodeks § 8, stk. 1.

### **Ad 3: Der anvendes abstract som reference**

Udsaget *“Choice of treatment matters”* samt underteksten *“Patients treated with Symbicort Turbuhaler experienced significantly fewer moderate to severe exacerbations than patients treated with Sere-tide Diskus.”* er ledsaget af henvisning til reference 4.

Reference 4 (Stallberg B et al. Effectiveness of fixed ICS/LABA combination in COPD – A population based register linkage study. Eur Respir J 2012; 40, Suppl, 56: P740.) er et abstract, hvilket ikke lever op til ENLI's dokumentationskrav (bilag 4).

GSK finder således, at reklamens reference 4 strider mod ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.

### **Ad 4: Der mangler oplysninger om, hvorvidt reklamens primære illustration er gengivet fra referencen eller udarbejdet af AstraZeneca.**

Under reklamens primære illustration er der anført en reference (Larsson et al. 2013). Den viste figur kan imidlertid ikke genfindes i publikationen, og der mangler således information om illustrationens oprindelse.

GSK finder således, at den manglende information om illustrationens oprindelse strider mod ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.

Som dokumentation vedlagde GSK følgende referencer:

1. Reklame for Symbicort (genstand for klagen)
  2. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 5.
  3. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 8
  4. Stallberg B et al. Effectiveness of fixed ICS/LABA combination in COPD – A population based register linkage study. Eur Respir J 2012; 40, Suppl, 56: P740.
- De anførte niveauer for evidens (A-D) er defineret i: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Revised 2013).

Sagen blev sendt i høring hos AstraZeneca den 13.09.2013, jf. ENLI's sagsbehandlingsregler § 8.

**Granskningsmandspanelet har i det efterfølgende valgt at medtage samtlige indlæg fra såvel klager som indklagede i uredigeret form, da dette vurderes relevant for den samlede forståelse.**

**I høringsvar af 26. september 2013 havde AstraZeneca A/S følgende bemærkninger i relation til klagen fra GSK:**

AstraZeneca, vil gerne fremhæve at indholdet i reklamen (GSK bilag 1) er baseret på publicerede studier i videnskabelige tidsskrifter, offentliggjort information fra videnskabelige selskaber samt andre verificerbare kilder, hvilket efter vores mening gør indholdet korrekt, men med nogle (ad 3 & ad 4) korrekturfejl. AstraZeneca anvender ikke længere det anviste materiale i Danmark og restlageret er destrueret.

Som dokumentation vedlagde AstraZeneca følgende referencer:

1. Larsson K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013 Jun;273(6): 584-94.
2. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Issue 8.
3. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Issue 5.
4. Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther* 2010; 32: 1320–8.
5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129137.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf)
6. Assessing Drug Effectiveness – Common Opportunities and Challenges for Europe. Post Conference Booklet, 29. July 2009. <http://www.lakemedelsverket.se/english/overview/About-MPA/EU-Presidency-2009/Meetings/Assessing-Drug-effectiveness/>
7. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, et al. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Resp J*. 2008; 32:1433–1442
8. Michael Rawlins, De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet*. 2008 Dec 20;372(9656):2152-61.
9. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; 70: 41–55.
10. Perkins SM, Tu W, Underhill MG, Zhou XH, Murray MD. The use of propensity scores in pharmacoepidemiologic research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9: 93–101.
11. Russell D, Stalhammar J, Bodegard J, Hasvold P, Thuresson M, Kjeldsen SE. Cardiovascular events in subgroups of patients during primary treatment of hypertension with candesartan or losartan. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13: 189–97.
12. Dansk Lungemedicinsk Selskab 2012. KOL-guidelines. [www.lungemedicin.dk](http://www.lungemedicin.dk)
13. Salgskvantiteter af definerede døgndoser (DDD) i Danmark 2011-2012. Statens Serum Institut. Data ekstraheret september 2013. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

**Ad 1: Reklamens primære illustration samt udsagnet “Choice of treatment matters” er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området.**

**Den samlede viden på området:**

AstraZeneca er uenig med GSKs konklusion i at viden fra PATHOS studiet strider imod den samlede viden om inhalerede kombinationsbehandlinger til patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Den omtalte brochure beskriver resultaterne fra PATHOS studiet som er et nyligt publiceret observationelt studiet (1). Frem til dags dato er der ikke publiceret nogen prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier som sammenligner effekten af Seretide og Symbicort. AstraZeneca er bekendt med begge de systematiske Cochrane analyser skrevet af Nannini et al, som undersøger effekten og sikkerheden af inhalationsterapi til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (2,3). AstraZeneca ønsker dog at gøre opmærksom på at begge meta-analyser havde til formål at sammenligne inhalations kombinationsterapi med deres respektive monokomponenter. De havde ikke til formål at sammenligne Seretide med Symbicort, som forfatterne da også selv anerkender og påtaler: “Comparing the results from Seretide and Symbicort trials may give misleading results as we cannot be sure that the ascertainment of pneumonia, severity of COPD, duration of treatment and other factors are comparable between the trials” (2).

Ikke desto mindre bygger viden fra PATHOS studiet videre på allerede kendt klinisk viden om Seretide og Symbicort. Resultaterne er i overensstemmelse med en voksende mængde af klinisk viden indenfor området herunder den korrekte fortolkning af systemiske oversigtsartikler og metaanalyser af randomiserede, kliniske studier samt observationelle studier. Men forfatterne af metaanalyse studierne har fokus på at der er brug for studier som direkte sammenligner Seretide og Symbicort i den samme population over en lang årrække "Evidence from head-to-head comparisons is needed to assess the comparative risks and benefits of the different combination inhalers."(3), og "For robust comparisons as to their relative effects, long-term head-to-head comparisons are needed."(2). PATHOS studiet sammenligner Seretide og Symbicort i den samme population med ti års opfølgning (1), og fundene i PATHOS studiet støttes tillige af et Canadisk observationelt studie af Blais et al som også sammenligner Seretide og Symbicort i den samme population, men med kortere opfølgning (4).

Brochuren redegør for ny evidens på det lungemedicinske forskningsområde, indenfor hvilket GSK og AstraZeneca løbende kommunikerer viden til sundhedspersonale. Figuren på side 3 i brochuren visualiserer resultaterne fra PATHOS studiet med det sammensatte exacerbations-effekt mål og de inkluderede variable Observationelle studier og randomiserede, kliniske studier

AstraZeneca er uenig i GSKs syn på observationelle studier. Den videnskabelige evidens er i overensstemmelse hermed når den beskriver at randomiserede, kliniske studier og metaanalyser på effektsammenligning og observationelle effektivitetsstudier skal ses som supplerende dele af den samlede viden på et forskningsområde, da de to studieformer besvarer forskellige spørgsmål.

Observationelle studier undersøger effektiviteten og sikkerheden i blandede populationer og giver supplerende viden som kan kompensere for nogle af de begrænsninger som randomiserede kliniske studier har. Observationelle studier bliver i stigende grad anerkendt af faglige selskaber, medicinske fagfolk og beslutningstagere. European Regulatory Authorities (EMA) accepterer og anerkender blandt andet observationelle studier som gode studieredskaber til at undersøge effekt og sikkerhed efter medicinske produkter er kommet på markedet med det mål at samle information om de medicinske produkter i brug (5). Vigtigheden af observationelle studier blev yderligere debatteret på en europæisk konference med 27 deltagerlande i 2009 og opsummeret af direktøren for MPA således: "We cannot emphasize strongly enough the importance of developing cooperation on monitoring of medicines in everyday clinical use. A better understanding of how drug treatments work in everyday clinical use would benefit patients, pharmaceutical company, government agencies and society as a whole".(6) Vigtigheden af observationelle studier indenfor det lungemedicinske forskningsområde er også anerkendt, blandt andet i Bruxelles deklARATIONEN om astma (7). Desuden argumenterer Sir Michael Rawlins (formand for bestyrelsen i National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) 1999-2013) "randomised controlled trials should be replaced by a diversity of approaches that involve analyzing the totality of the evidence-base" (8)

Forskelle i udskrivningspraksis i patientgrupper PATHOS er et populationsbaseret, retrospektivt, observationelt registerstudie. Data blev sammenført fra 76 svenske primær sektor sundhedscentre med et patientopland svarende til 8 % af den svenske population fra januar 1999 til december 2009. Journaler blev sammenført med data fra obligatorisk nationale svenske registre (det svenske cpr register, det svenske dødsårsagsregister og den svenske medicinprofil (et register med oversigt over udskreven medicin i Sverige)). Sammenførelsen af data blev foretaget af den svenske socialstyrelse og databasen med de sammenførte data opbevares og analyseres ved Institut for folkhälso- och vårdvetenskap ved Uppsala universitet. (1) Propensity score matching er en udbredt statistisk metode i observationelle og pharmaco-epidemiologiske studier. Den bruges til at afstemme studiegrupper for at minimere bias og reducere effekten af potentielle confounders, når randomisering ikke er muligt. (9-11)

I PATHOS studiet blev patienterne matched I par (1:1) ud fra en lang række af indikatorer for sværhedsgraden af kronisk obstruktiv lungesygdhed indsamlet for de to år før index datoen (den dato hvor patienten for første gang fik udskrevet Seretide eller Symbicort efter at være blevet diagnosticeret med kronisk obstruktiv lungesygdhed). Efter matching blev der ikke fundet nogen vigtige forskelle i forhold til demografi, de målte variable ved baseline, komorbiditet eller variable relateret til kronisk obstruktiv lungesygdhed mellem de

to behandlingsgrupper. Enhver forskel i udskrivningspraksis eller andre forskelle før index mellem Seretide og Symbicort patientgrupperne er der derfor korrigeret for ved propensity score matchingen. PATHOS studiet er blevet grundigt gennemgået af en uafhængig statistiker og efterfølgende publiceret i et internationalt peer reviewed tidsskrift med høj impact factor, nemlig Journal of Internal Medicine. (1)

### **I høringsvar af 15.oktober 2013 havde GSK følgende bemærkninger til høringsvaret fra Astra Zeneca:**

Som dokumentation vedlagde GSK følgende 5 referencer:

#### **Referencer:**

- 1.Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 5.
2. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 8
3. Weidinger P, Nilsson JL, Lindblad U. Adherence to diagnostic guidelines and quality indicators in asthma and COPD in Swedish primary care. Pharmacoepidemiol Drug Saf.18(5); 2009: 393-400.
4. Arne M, Lisspers K, Ställberg B et al. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? Respir Med. 2010;104(4):550-6.
5. Löfdahl CG, Tilling B, Ekström T et al. COPD health care in Sweden - A study in primary and secondary care. Respir Med. 2010;104(3):404-11.

#### **Ad 1: Reklamens primære illustration samt udsagnet "Choice of treatment matters" er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området.**

GSK er i princippet ikke uenig i AstraZenecas synspunkt med hensyn til, at prospektive, randomiserede, dobbeltblindede sammenlignende studier mellem Seretide og Symbicort kunne være værdifulde. GSK er i princippet heller ikke uenig i AstraZenecas synspunkter vedrørende den generelle værdi af observationelle studier.

Derimod finder GSK det fortsat i modstrid med den samlede viden på området, og dermed en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5, at basere absolutte udsagn som "Choice of treatment matters" samt den tilhørende illustration på én enkelt reference – særligt når der er tale om et retrospektivt registerstudie:

**Ad 1.a)** GSK fastholder at resultaterne fra PATHOS-studiet, som AstraZeneca fremhæver i reklamen for Symbicort, afviger fra den samlede viden på området. To nyere Cochrane-analyser (1,2) med henholdsvis 9 og 6 prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier, opsummerer den samlede viden på området med hensyn til effekten på reduktion af KOL-eksacerbationer med Symbicort og Seretide. I den ene Cochrane-analyse skriver forfatterne vedrørende forskellen i eksacerbationer mellem Seretide (benævnt FPS) og Symbicort (benævnt BDP) at:

"No significant difference in the effect on exacerbation rates was found between the results from studies using FPS or BDF (test for subgroup differences:  $\text{Chi}^2 = 0.24$ ,  $\text{df} = 1$  ( $P = 0.63$ ))."

Ligeledes i diskussionens afsnit vedrørende analysens primære effektmål afslutter forfatterne med: "*No significant differences were found between results of studies comparing FPS and salmeterol with those comparing BDF with formoterol for any of the primary outcomes.*"

Det er imidlertid ikke korrekt, når AstraZeneca i sit høringsvar skriver, at Cochrane-analyserne ikke havde til formål at sammenligne Symbicort og Seretide. I Cochrane-analysens methodedel er der et helt afsnit om subgruppeanalyser, hvor forfatterne bl.a. skriver:



*“Whilst we performed separate analyses (as separate comparisons) according to the type of combined inhaler, we pooled studies with differing dosages of the same drug.”*

AstraZeneca fremhæver i sit hørings svar endvidere et uddrag fra Cochrane-analysen (*“Comparing the results from FPS and BDF trials may give misleading results as we cannot be sure that the ascertainment of pneumonia, severity of COPD, duration of treatment and other factors are comparable between the trials.”*). Dette er imidlertid taget ud af en sammenhæng fra afsnittet om risikoen for pneumoni, og refererer til, at der ikke i alle studier er anvendt røntgen til at verificere pneumoni, og at studierne med Seretide er længere end studierne med Symbicort, hvilket gør, at en direkte sammenligning for endepunktet pneumoni skal tolkes med forsigtighed.

**Ad 1.b)** Retrospektive registerstudier betegnes som evidens C, og er som udgangspunkt hypotesegenerende. PATHOS-studiet kan derfor ikke anvendes som grundlag for håndfaste konklusioner som *“Choice of treatment matters”* og at Symbicort skulle være mere effektivt end Seretide. Forfatterne til PATHOS-studiet er bevidste om disse begrænsninger og skriver:

*“As with all retrospective, observational registry studies, the present study may have limitations. Data retrieval is limited to the variables recorded in the databases. Although the included patients have been matched pair wise with respect to a number of variables, there may still be potential unknown confounding factors.”*

**Ad 1.c)** AstraZeneca redegør i sit hørings svar ikke fyldestgørende for den potentielle væsentlige bias i PATHOS-studiet, som skyldes, at der i Sverige er forskelle i udskrivningspraksis for anvendelse af Symbicort og Seretide ved KOL (markedsandel ca. 70 % vs. 30 %). Forskellen i effektmålene mellem Symbicort og Seretide kan således muligvis tilskrives forskelle i terapitraditionen og patientpopulationen og ikke forskelle i behandlingseffekten.

AstraZeneca fremfører endvidere, at der er korrigeret for væsentlige faktorer som sværhedsgraden af KOL-sygdommen ved hjælp af *“Propensity Score Matching”*. Dette er korrekt, men da der i primærsektoren i Sverige kun udføres lungefunktions-undersøgelse hos 30-50 % hos patienterne (3,4,5), er det ganske enkelt ikke muligt at matche grupperne fuldt ud på den nok væsentligste parameter, nemlig sværhedsgraden af KOL-sygdommen.

**Ad 1.d)** AstraZeneca fremfører i sit hørings svar, at fundene fra PATHOS-studiet støttes af et canadisk observationsstudie af Blais et al., som også sammenligner Symbicort og Seretide. GSK har imidlertid svært ved at genfinde disse ligheder, idet der netop ikke blev fundet nogen signifikant forskel i raten af eksacerbationer mellem Symbicort og Seretide i dette studie. Ydermere skriver forfatterne i konklusionen, at resultaterne kan skyldes bias og bør efterprøves i andre studier:

*“Moreover, due to the observational nature of the study design, we cannot conclude with certainty that the medication was the only factor responsible for the observed differences. Further studies are needed to confirm these findings and to identify the factors that could explain the observed differences between these combination products.”*

**Ad 1.e)** Reklamens primære illustration samt udsagnet *“Choice of treatment matters”* er baseret på én enkelt reference, der efter GSK's opfattelse i modstrid med informationerne i de respektive produktresuméer for Symbicort Forte og Seretide. I produktresuméet for Symbicort Forte står under afsnit 5.1 (farmakodynamiske egenskaber) anført:

*“To 12-måneders-studier undersøgte effekten på lungefunktion og hyppigheden af eksacerbationer (defineret som behandlinger med orale steroider og/eller antibiotika og/eller indlæggelser) hos patienter med svær KOL. Ved inklusion i undersøgelsen var medianen for FEV1 36 % af forventet normalværdi. For budesonid/formoterol sås en signifikant reduktion i det gennemsnitlige antal af eksacerbationer pr. år (defineret*

som angivet ovenfor) sammenlignet med formoterol behandling alene eller placebo (1,4 sammenlignet med 1,8-1,9 i placebo/formoterol gruppen). Det gennemsnitlige antal dage i behandling med kortikosteroider pr. patient i løbet af de 12 måneder var lettere reduceret i budesonid/formoterol gruppen (7-8 dage pr. patient pr. år i forhold til henholdsvis 11-12 og 9-12 dage i placebo og formoterol grupperne)."

Tilsvarende står der i produktresumeeet for Seretide inhalationspulver under afsnit 5.1 (farmakodynamiske egenskaber) ligeledes anført:

"Det gennemsnitlige antal moderate til svære eksacerbationer pr. år blev signifikant reduceret hos de patienter, der fik Seretide, sammenlignet med behandling med salmeterol, FP og placebo (gennemsnitligt 0,85 i Seretidegruppen over for 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP-gruppen og 1,13 i placebogruppen). Dette svarer til en nedsat hyppighed i antal moderate til svære eksacerbationer på 25 % (95 % CI: 19-31 %;  $p < 0,001$ ) i sammenligning med placebo, 12 % over for salmeterol (95 % CI: 5-19 %,  $p = 0,002$ ) og 9 % over for FP (95 % CI: 1-16 %,  $p = 0,024$ )."

På baggrund af oplysninger i de respektive produktresumeer for Symbicort Forte og Seretide, er effekten således på et sammenligneligt niveau, som det er sammenfattet i tabellen herunder (konstrueret af GSK). Reklamens primære illustration samt udsagnet "Choice of treatment matters" er baseret på én enkelt reference, der således også er i modstrid med informationerne i de respektive produktresumeer.

	Raten af moderate/svære eksacerbationer pr. år.		Reduktion
	Aktiv gruppen	Placebo gruppen	
<b>Symbicort</b>	1,4	1,8	<b>22 %*</b>
<b>Seretide</b>	0,85	1,3	<b>25 %</b>

\*Beregnet på baggrund af de i produktresumeeet oplyste eksacerbationsrater

GSK's bemærkninger til AstraZenecas høringssvar til påstandene jf. pkt. 1 kan således sammenfattes til:

- a) To nyere Cochrane-analyser baseret på 9 henholdsvis 6 studier analyser bl.a. forskelle i effekten på eksacerbationer mellem Symbicort og Seretide, og finder ingen forskel.
- b) Retrospektive registerstudier er som udgangspunkt hypotesegenererende, og forfatterne til PATHOS-studiet er bevidste om begrænsningerne og eventuelle bias.
- c) Forskelle i udskrivningspraksis mellem Symbicort og Seretide i Sverige kan have drevet forskelle i behandlingsgrupperne.
- d) I et canadisk observationsstudie blev der ikke fundet nogen signifikant forskel i raten af eksacerbationer mellem Symbicort og Seretide.
- e) På baggrund af de respektive produktresumeer for Symbicort Forte og Seretide er der ingen forskel i raten af eksacerbationer.

GSK fastholder derfor, at reklamens primære illustration samt udsagnet "Choice of treatment matters" er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.

**I høringsvar af 12. november 2013 havde AstraZeneca A/S følgende bemærkninger i relation til høringsvar fra GSK:**

Som dokumentation vedlagde AstraZeneca følgende referencer:

Reference List

- (1) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD006829.
- (2) Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007 February 22;356(8):775-89.
- (3) Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 February 8;361(9356):449-56.
- (4) Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 December;22(6):912-9.
- (5) Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 January;21(1):74-81.
- (6) Welte T, Miravittles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 October 15;180(8):741-50.
- (7) Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 April 17;146(8):545-55.
- (8) [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Sundhedsstyrelsen. 2013.
- (9) Schünemann H BeJOA. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation*. Version 3.2 ed., <http://www.cc-ims.net/gradepro>. 2009.
- (10) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011 April;64(4):401-6.
- (11) Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Stallberg B, Stratelis G, Goike H et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
- (12) Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jorgensen L, Stratelis G, Telg G et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013 June;273(6):584-94.

- (13) Sundhedsstyrelsen. KOL - Kronisk obstruktiv lungesygdom. Anbefalinger for tidlig opsporing, opfølgning, behandling og rehabilitering. 2007.
- (14) Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. Clin Ther 2010 July;32(7):1320-8.
- (15) Salgskvantiteter af definerede døgndoser (DDD) i Danmark 2011-2012. Statens Serum Institut. Data ekstraheret september 2013. [www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)

### **Vedrørende GSK's modsvar om AstraZenecas brochure om Symbicort**

**Ad 1.a)** GSK fastholder at resultaterne fra PATHOS studiet, som AstraZeneca fremhæver i reklamen for Symbicort, afviger fra den samlede viden på området.

AstraZeneca mener det er vigtigt og af stor værdi at det kan konstateres at GSK og AstraZeneca er enige omkring den værdi epidemiologiske observationelle studier tilføjer den samlede viden på et forskningsområde samt vigtigheden for at generere medicinsk information før der tages beslutninger.

De to Cochrane analyser af Nannini et al er velkendte og citeres ofte, Formålet med begge analyser var at sammenligne inhalations kombinationsterapi med deres respektive monokomponenter, og ikke at sammenligne Seretide med Symbicort. Teksten nedenfor er fra side 6, højre kolonne, og klargør at sub-analyserne som sammenligner Seretide med Symbicort ikke er nævnt som hverken primær eller sekundære formål (1).

#### ***"Types of outcome measures***

##### ***Primary outcomes***

- 1. Exacerbations, urgent visits and hospitalisations*
- 2. Mortality*
- 3. Pneumonia*

##### ***Secondary outcomes***

- 1. Change in forced expiratory volume in one second (FEV1) and change in forced ventilatory capacity (FVC): trough, peak and average; and other measures of pulmonary function*
- 2. Exercise performance, six-minute walk test and other measures"*

Nannini et al sammenligner Seretide med Symbicort i deres sub-analyser, men konkluderer at der var for meget heterogenitet mellem studierne til at lave en retvisende sammenligning på grund af risikoen for misvisende resultater:

*"There was significant heterogeneity between the study results for this outcome ( $I^2 = 68\%$ )."*

Indenfor statistisk terminologi er  $I^2$  et mål for heterogenitet (studiernes variation og lighed), som giver et procentuel mål (0 % – 100 %) for variationen i en meta-analyse som skyldes studierne heterogenitet. Værdien 0 % angiver ingen observeret heterogenitet, og højere værdier angiver stigende heterogenitet og analyser med misvisende resultater.

Som eksempel på heterogenitet er der i 4 af studierne inkluderet i Nanninis analyser lignende risiko reduktioner (24 % - 25 %), men exacerbations-hyppigheden i kontrolgrupperne varierer fra mild kronisk obstruktiv lungesygdom (1,13 (2) og 1,30 (3) exacerbationer årligt per patient i GSKs studier) til sværere kronisk obstruktiv lungesygdom (1,80 (4) og 1,80 ((5)) exacerbationer årligt per patient i AstraZenecas studier). To andre af studierne undersøger Seretide og Symbicort som tillægsmedicin til tiotropium (Spiriva<sup>®</sup>), hvor der med Symbicort ses en reduktion i hyppigheden af exacerbationer med 62 % (6), men ingen statistisk signifikant reduktion med Seretide (7). Alle studierne er store prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier.

Når resultater fra forskellige prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier sammenlignes er det derfor vigtigt at huske at resultaterne lige så vel kan skyldes forskelle i patientgrupperne da studierne ikke udføres på samme matchede patientgruppe i samme tidsperiode.

**Ad 1. b)** Retrospektive registerstudier betegnes som evidens C, og er som udgangspunkt hypotesegenerende.

AstraZeneca har forpligtet sig til at imødekomme patienters behov gennem veldokumenteret medicin især med hensyn til effekt og sikkerhed. Der er dog også et behov for bedre forståelse af hvorledes medicin virker i virkelighedens verden og ikke kun under de kontrollerede forhold i forbindelse med prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier.

Alle kliniske studier har begrænsninger, herunder også prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier som ofte har inklusionskriterier der begrænser inklusion af patienter på baggrund af komorbiditeter, tidligere medicinske behandlinger og sværhedsgrad af sygdom. Dropout af patienter i løbet af et prospektivt, randomiseret, dobbeltblændet studie er et hyppigt problem og kan resultere i bias i forhold til ønsket om evidensbaseret medicin. Eksempelvis var dropout hyppigheden i løbet af GSKs 3-årige TORCH studie næsten 40 %, hvilket kan give bias i forhold til studieresultaterne (3). Nannini analysen anerkender dette problem:

*"Taken together (high withdrawal rates and high risk of attrition bias) most studies had some potential for bias."* (1)

På grund af disse risici for bias er resultaterne fra prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier ikke nødvendigvis generaliserbare til patienternes hverdag i den virkelige verden, hvor patienterne har komorbiditeter og varierende sværhedsgrad af deres sygdom. Det spørgsmål et prospektivt, randomiseret, dobbeltblændet studie kan svare er "Kan dette præparat virke?" mens det spørgsmål et epidemiologisk observationelt studie kan svare er "Virker dette præparat i en patientgruppe i den virkelige verden?"

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systemet til evaluering af evidens er blevet udviklet og er ved at blive implementeret i Danmark af sundhedsstyrelsen i stedet for det tidligere brugte system (A-D) (8). Det er mere omfattende ved evalueringen af et studie og tager studiets kvalitet og ikke blot studiedesignet i betragtning. (9;10)

*"GRADE er en metode til at vurdere evidens og efterfølgende formulere anbefalinger, som er mere systematisk, transparent og omfattende end tidligere anvendte metoder."* (8) og

*"Det er Sundhedsstyrelsens ønske og forventning, at brugen af GRADE-metoden i forbindelse med de nationale kliniske retningslinjer vil have en afsmittende effekt på arbejdet med udvikling af retningslinjer i andre regi i Danmark."* (8)

**Ad 1. c)** AstraZeneca redegør i sit høringsvar ikke fyldestgørende for den potentielle væsentlige bias i PATHOS studiet, som skyldes, at der i Sverige er forskelle i udskrivningspraksis for anvendelse af Symbicort og Seretide ved KOL (markedsandel ca. 70 % vs. 30 %).

I PATHOS studiet er patienterne blevet matched med propensity score matching, forskelle i udskrivningspraksis eller andre forskelle før inklusion er derfor blevet korrigeret for. PATHOS studiet af Larsson et al er publiceret i det videnskabelige tidsskrift "Journal of Internal Medicine" (JIM) som er vidt anerkendt og bruger en uafhængig "peer-review" proces før en artikel accepteres. PATHOS studiedesignet er herudover "peer reviewet" af en uafhængig statistiker i forbindelse med publikation af en artikel i British Medical Journal (BMJ) (11). Uafhængigt af markedsandele så er de to behandlings-grupper i PATHOS studiet matched ved inklusionstidspunktet med hensyn til sygdomsbyrde, herunder risikoen for exacerbation før inklusionstidspunktet. (12)

Det er velaccepteret at lungefunktionsmålinger alene er en dårlig variabel til at klassificere sværhedsgrad af kronisk obstruktiv lungesygdom, og at andre variable bør tages i betragtning. Der er også et eksempel på en komposit markør (BODE) for sygdom som tager den kronisk obstruktiv lungesygdoms systemiske natur og generelle påvirkning med i betragtning.

En måde til at måle sygdomssværhedsgraden er propensity score matching som bruges til at generere ensartede behandlingsgrupper og er beskrevet i PATHOS artiklen (12). Håndteringsstrategier, behandlingsguidelines og den anbefalede brug af Seretide og Symbicort er internationalt anerkendt, herunder også i Sverige og Danmark (13).

Endelig er Blais studiet som støtter resultaterne fra PATHOS studiet foretaget i Canada hvor Seretide har en markedsandel på 70 % og Symbicort en markedsandel på 30 %. (14)

**Ad 1. d)** AstraZeneca fremfører i sit høringsvar, at fundene fra PATHOS studiet støttes af et canadisk observationsstudie af Blais et al., som også sammenligner Symbicort og Seretide.

AstraZeneca er uenige med GSK i deres fortolkning af studiet af Blais et al (14) og GSKs påstand om at studiet ikke understøtter resultaterne fra PATHOS studiet (12). Blais studiet er et populations baseret, matched kohorte studie med 2.262 patienter som blev fuldt i 1 år. I Blais et als studie er exacerbationer defineret som udskrivning af per oral steroid kur, kontakt til akut afsnit eller indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom (14). I PATHOS studiet er definitionen af exacerbationer udskrivning af per oral steroid kur, kontakt til akut afsnit eller indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom, eller udskrivning af antibiotika kur (12).

Således er definitionen af exacerbationer i de to studier ikke fuldstændig den samme, men 3 af 4 variable er de samme, og 2 af 3 af de variable som er ens i de to studier viser signifikante resultater som peger i samme retning. I Blais studiet er adjusted risk ratio for Symbicort er 0,75 (25 % lavere risiko) for kontakt til akut afsnit og 0,61 (39 % lavere risiko) indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom (14), hvilket er sammenlignelige risiko reduktioner til PATHOS studiet og tydeligt understøtter resultaterne fra PATHOS studiet.

Alle kliniske studier, epidemiologiske observationelle studier, prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier og meta-analyser har deres begrænsninger. En ydmyg og forholdsvis standardiseret måde at adressere disse begrænsninger i konklusionsafsnit er at anbefale flere studier til at bekræfte resultaterne i det pågældende studie. AstraZeneca mener ikke at denne formulering er et tegn på svagheit i et studiet men skal ses som en naturlig konklusion og at PATHOS studiet er et eksempel på netop sådan et opfølgende studie.

**Ad 1. e)** Reklamens primære illustration samt udsagnet *“Choice of treatment matters”* er baseret på én enkelt reference, der efter GSKs opfattelse i modstrid med informationerne i de respektive produktresuméer for Symbicort Forte og Seretide.

Det er korrekt at det afsnit GSK referer til indgår i Symbicorts produktresumé, samt at teksten beskriver information om effekten af Symbicort i forhold til at beskytte mod exacerbationer af kronisk obstruktiv lungesygdom. Data stammer fra to essentielle studier som blev brugt til ansøgningen for indikationen kronisk obstruktiv lungesygdom i 2003. Data viser en nedsat hyppighed af moderate til svære exacerbationer med 24 % (1,4 i forhold til 1,8 – 1,9 i placebo/mono-komponentgruppen) og ligner effektdata fra GSKs produktresumé for Seretide.

Man kan dog ikke sammenligne to præparater på baggrund af deres respektive produktresuméer da der er forskelle i dokumentationen, såsom forskelle i studiepopulationerne, forskelle i in- og eksklusionskriterier, demografiske forskelle samt at de tilgrundliggende studier kan være foretaget i forskellige tidsperioder.

## Resume

- a) AstraZeneca er uenig med GSKs påstand om at Nannini et al's Cochrane analyser og anden evidens tyder på at der ikke er en intra-klasse forskel mellem Seretide og Symbicort med hensyn til risikoen for exacerbationer. Tværtimod støtter den tilgængelige evidens intra-klasse forskelle mellem Seretide og Symbicort.
- b) Alle kliniske studier har begrænsninger, herunder også prospektive, randomiserede, dobbelt-blændede studier. Epidemiologiske observationelle retrospektive studier er velanerkendt til at generere medicinsk information før kliniske beslutninger tages.
- c) De to behandlingsgrupper i PATHOS studiet blev matched med hensyn til sygdomsbyrde ved inklusionstidspunktet, herunder blev de matched for risikoen for exacerbationer før inklusionstidspunktet ved brug af en udbredt og anerkendt statistisk metode til matching i epidemiologiske studier.
- d) Studiet af Blais et al støtter resultaterne fra PATHOS studiet med hensyn til to af tre variable.
- e) Produktresuméer for to forskellige præparater kan ikke bruges som baggrund for sammenligninger af effekt når produktresuméerne er baseret på forskellige studier.

Som tidligere pointeret er PATHOS studiet det første studie af denne størrelse og statistiske styrke som direkte sammenligner Seretide og Symbicort i den samme, matchede population af patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Resultaterne fra PATHOS studiet som inkluderede 2.734 patienter i hver behandlingsgruppe genererende mere end 19.000 personår fra den virkelige verden viser at patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom som blev behandlet med Symbicort har en 26 % lavere risiko for exacerbationer end patienter behandlet med Seretide. Formuleringen *“choice of treatment matters”* er baseret på studiets kvalitet og størrelse, at der eksisterer støttende resultater fra et andet observationelt studie som støtter resultaterne fra PATHOS studiet og ikke mindst at der ikke eksisterer data som modargumenter denne på-

stand, da der ikke findes prospektive, randomiserede, dobbeltblændede studier som sammenligner disse to præparater.

### **I høringsvar af 9.december 2013 havde GSK følgende bemærkninger til høringsvaret fra Astra Zeneca:**

Som dokumentation vedlagde GSK følgende referencer:

#### **Referencer:**

1. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 5.
2. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 8
3. Weidinger P, Nilsson JL, Lindblad U. Adherence to diagnostic guidelines and quality indicators in asthma and COPD in Swedish primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 18(5); 2009: 393-400.
4. Arne M, Lisspers K, Ställberg B et al. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? *Respir Med.* 2010;104(4):550-6.
5. Löfdahl CG, Tilling B, Ekström T et al. COPD health care in Sweden - A study in primary and secondary care. *Respir Med.* 2010;104(3):404-11.

#### **Bemærkninger til 2. høringsvar fra AstraZeneca (KO-2013-4293)**

GlaxoSmithKline Pharma A/S (herefter GSK) har den 26. november 2013 modtaget en kopi af AstraZenecas 2. høringsvar dateret 12. november 2013 til GSK's klage over en reklame for Symbicort. GSK fremsatte i sin klage dateret 9. september 2013 følgende påstande:

- Reklamens primære illustration samt udsagnet "Choice of treatment matters" er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.
- Flere relevante forskelle mellem Symbicort og Seretide, der sammenlignes med i reklamen, er udeladt, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 8, stk. 1.
- Der anvendes abstrakt som reference, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.
- Der mangler oplysninger om, hvorvidt reklamens primære illustration er gengivet fra referencen eller udarbejdet af AstraZeneca, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 4.

AstraZeneca erkender i sit første høringsvar påstandene jf. pkt. 3 og 4, hvorfor disse ikke behandles yderligere. GSK har derudover ikke yderligere bemærkninger til pkt. 2.



I relation til sagens primære klagepunkt (pkt. 1) finder GSK ikke, at AstraZenecas 2. høringssvar bibringer væsentligt nyt i sagen. GSK finder derfor anledning til at sammenfatte sagen vedrørende dette klagepunkt.

I reklamen for Symbicort, som er genstand for denne klage fremgår det, at Symbicort er signifikant bedre end Seretide på alle fem effektmål relateret til eksacerbationer. Reklamen, og særligt det absolutte udsagn "Choice of treatment matters", giver indtryk af, at der er endegyldig evidens for, at Symbicort er bedre end Seretide, når det gælder reduktion af forekomsten af KOL-eksacerbationer. GSK finder denne påstand i modstrid med den samlede viden på området.

	Fakta	Kommentar
A	Der refereres til ét retrospektivt registerstudie (PATHOS), mens den samlede viden på området er sammenfattet i to nyere Cochrane- analyser baseret på henholdsvis 9 og 6 prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier (1,2).	Det er GSK's opfattelse, at sådanne opdaterede, anerkendte Cochrane metaanalyser over prospektive, randomiserede studier må tillægges væsentlig større vægt end ét enkelt publiceret retrospektivt registerstudie, som metodemæssigt anses for at være hypotesegenererende, og derfor bør efterprøves i et kontrolleret klinisk studie inden endelige konklusioner kan drages.

<p><b>B</b></p>	<p>PATHOS-studiet er gennemført i Sverige, hvor der er forskelle i udskrivningspraksis for anvendelse af Symbicort og Seretide ved KOL (markedsandel ca. 70 % vs. 30 %).</p> <p>I publikationen fremgår ikke den procentvise tilgængelighed af data for hver nøgleindikator i analysen. I primærsektoren i Sverige udføres lungefunktionsundersøgelse kun hos 30-50 % hos patienterne (3,4,5), hvilket ikke muliggør matching af grupperne fuldt ud på sværhedsgraden af KOL-sygdommen.</p>	<p>GSK finder, at disse forhold kan være genstand for bias i PATHOS-studiet (eksempelvis "treatment by indication") som på trods af anvendelse af "propensity scores" i studiet ikke kan udligne den skævhed, der findes i behandlingsmønstret i Sverige, og som højst sandsynligt har resulteret i ikke-sammenlignelige behandlingsgrupper. Den manglende angivelse af tilgængelighed af data for nøgleindikatorerne i analysen forstærker endvidere sandsynligheden for bias.</p> <p>GSK finder, at sådanne forhold understreger, hvorfor retrospektive observationsstudier ikke kan anvendes som reference for håndfaste konklusioner og absolute udsagn, da bias ikke kan udelukkes – og særligt ikke når opdaterede, anerkendte Cochrane metaanalyser har draget andre konklusioner.</p>
<p><b>C</b></p>	<p>Cochrane-analysen havde også til formål at sammenligne effekten på eksacerbationer mellem Seretide og Symbicort. Dette fremgår af publikationens metode del (p 8, spalte 1): <i>"Whilst we performed separate analyses (as separate comparisons) according to the type of combined inhaler, we pooled studies with differing dosages of the same drug."</i></p>	<p>AstraZeneca påstår, at Cochrane-analysen ikke havde til formål at sammenligne effekten mellem Seretide og Symbicort. AstraZeneca henviser i den forbindelse til publikationens primære og sekundære kliniske effektmål, hvilket dog ikke har nogen relevans i forhold til, hvilke sammenligninger Cochrane-analysen havde til formål at foretage.</p>

<b>D</b>	AstraZeneca fremfører i sit høringssvar, at fundene fra PATHOS-studiet støttes af et canadisk observationsstudie af Blais et al., som også sammenligner Symbicort og Seretide.	Disse ligheder er dog vanskelige at genfinde, idet der netop ikke blev fundet nogen signifikant forskel i raten af eksacerbationer mellem Symbicort og Seretide i dette studie – hverken før eller efter justering.  GSK finder derimod nærmere, at studiet understøtter GSK's påstand.
<b>E</b>	I produktresumeeet for Symbicort er anført en reduktion i raten af eksacerbationer svarende til 22 %. I produktresumeeet for Seretide er den tilsvarende reduktion i raten af eksacerbationer anført til 25 %.	Om end disse effekter ikke nødvendigvis kan sammenlignes direkte, finder GSK det alligevel som en vigtig indikator for, hvilken effekt de respektive lægemiddelmmyndigheder anerkender at henholdsvis Symbicort og Seretide har på raten af eksacerbationer.  GSK finder, at oplysningerne i produkt- resumeerne ligeledes understøtter GSK's påstand om, at Symbicort og Seretide har en sammenlignelig effekt, når det gælder reduktion af forekomsten af KOL-eksacerbationer

**I høringssvar af 10.januar 2014 havde AstraZeneca A/S følgende bemærkninger i relation til høringssvar fra GSK:**

Som dokumentation vedlagde AstraZeneca følgende referencer:

- (1) Larsson K, Janson C, Lisspers K, Jorgensen L, Stratelis G, Telg G et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. J Intern Med 2013 June;273(6):584-94.
- (2) Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD006829.
- (3) Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD006826.
- (4) [www.sst.dk](http://www.sst.dk). Sundhedsstyrelsen. 2013.
- (5) Weidinger P, Nilsson JL, Lindblad U. Adherence to diagnostic guidelines and quality indicators in asthma and COPD in Swedish primary care. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009 May;18(5):393-400.
- (6) Arne M, Lisspers K, Stallberg B, Boman G, Hedenstrom H, Janson C et al. How often is diagnosis of COPD confirmed with spirometry? Respir Med 2010 April;104(4):550-6.

- (7) Lofdahl CG, Tilling B, Ekstrom T, Jorgensen L, Johansson G, Larsson K. COPD health care in Sweden - A study in primary and secondary care. *Respir Med* 2010 March;104(3):404-11.
- (8) Janson C, Larsson K, Lisspers KH, Stallberg B, Stratelis G, Goike H et al. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting beta2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS). *BMJ* 2013;346:f3306.
- (9) Al-Ani S, Spigt M, Hofset P, Melbye H. Predictors of exacerbations of asthma and COPD during one year in primary care. *Fam Pract* 2013 December;30(6):621-8.
- (10) Blais L, Forget A, Ramachandran S. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther* 2010 July;32(7):1320-8.
- (11) Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in CO

### **Vedrørende GSKs klage om AstraZenecas brochure om Symbicort**

#### **- AstraZenecas 3. høringssvar på GSKs klage**

AstraZenecas svarer hermed på GSK kommentarer til den verserende klagesag om brochure om Symbicort (Klagenummer KO-2013-4293). Vi har forsøgt at skabe et overblik over kommunikationen mellem GSK og AstraZeneca, som skal reflektere de forskellige synspunkter og kommentarer der er i den verserende klagesag.

Siden tidligere i korrespondancen har AstraZeneca og GSK været enige om vigtigheden af den viden som epidemiologiske studier bidrager med til den samlede viden på et videnskabeligt område. GSK har skrevet i deres 2. skrivelse af 15. Oktober 2013 på side 1 at *"GSK er i princippet ikke uenig i AstraZenecas synspunkt med hensyn til, at prospektive, randomiserede, dobbeltblindede sammenlignende studier mellem Seretide og Symbicort kunne være værdifulde. GSK er i princippet heller ikke uenig i AstraZenecas synspunkter vedrørende den generelle værdi af observationelle studier."* Der er dog fortsat visse uenigheder vedrørende brugen af udsagnet "choice of treatment matters" og en illustration i AstraZenecas brochure om Symbicort.

AstraZeneca mener at valget af medicinsk behandling gør en forskel for patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. Specifik gør valget af kombinationsterapeutisk behandling (Seretide eller Symbicort) en forskel baseret på resultater fra det første større studie som sammenligner disse to behandlinger i den samme population (1). For at opsummere er PATHOS studiet af Larsson et al. at foreløbigt det eneste studie af denne størrelse (op til 11 års opfølgning, over 19.000 personår) og kvalitet (designet af en ekstern styrekomite, baseret på en total population, nøje gransket af en uafhængig statistiker i forbindelse med offentliggørelse i et peer-reviewed tidsskrift med høj impact factor) som direkte sammenligner effektiviteten af Seretide og Symbicort i den samme matchede population ved behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom. Konklusionen af studiet er at valget af kombinationsterapeutisk behandling kan være afgørende for risikoen for exacerbationer.

GSK har indikeret i deres breve at PATHOS studiet har fem effektmål hvor Symbicort er signifikant bedre end Seretide i forhold til risikoen for exacerbationer. Vi vil gerne pointere at PATHOS studiet ikke har fem effektmål relateret til exacerbationer, hverken i artiklen af Larsson et al, ej heller nævnes effektmål i brochuren. Exacerbationer udgøres i studier ofte af 4-5 individuelle kliniske variable, som er defineret ud fra brug af sundhedsydelse eller kliniske hændelser. En ofte brugt definition som også er brugt i PATHOS studiet er indlæggelse med relation til kronisk obstruktiv lungesygdom og/eller henvendelser til akut modtagelse og/eller indløsning af recept på per oral steroid behandling og/eller indløsning af recept på

antibiotisk behandling. Brochuren om Symbicort viser disse 4 forskellige variable og summen af dem som alle exacerbationer, som er det øverste søjlesæt i illustrationen.

	Objections from GSK	Additional comments from GSK	Comments by AstraZeneca
A	<p>Der refereres til ét retrospektivt registerstudie (PATHOS), mens den samlede viden på området er sammenfattet i to nyere Cochrane-analyser baseret på henholdsvis 9 og 6 prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier (2;3).</p>	<p>Det er GSK's opfattelse, at sådanne opdaterede, anerkendte Cochrane metaanalyser over prospektive, randomiserede studier må tillægges væsentlig større vægt end ét enkelt publiceret retrospektivt registerstudie, som metodemæssigt anses for at være hypotesegenererende, og derfor bør efterprøves i et kontrolleret klinisk studie inden endelige konklusioner kan drages.</p>	<p>Det observationelle studie PATHOS af Larsson et al. er foreløbigt det eneste studie af denne størrelse (op til 11 års opfølgning, over 19.000 personår) og kvalitet (designet af en ekstern styrekomite, baseret på en total population) som direkte sammenligner effektiviteten af Seretide og Symbicort i patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom. (1)</p> <p>Der findes ingen prospektive randomiserede kontrollerede kliniske studier som sammenligner Seretide og Symbicort. Cochrane meta-analyserne indeholder kun indirekte sammenligninger af effektivitet og sikkerhed for Seretide og Symbicort, og de tilgrundsiggende prospektive randomiserede kontrollerede kliniske studier er ikke udført på samme patientpopulation eller på samme tidspunkt. Forfatterne af Cochrane meta-analyserne konkluderer desuden i deres arbejde at der var for meget heterogenitet mellem studierne til at lave en retvisende sammenligning på grund af risikoen for misvisende resultater: "There was significant heterogeneity between the study results for this outcome (<math>I^2 = 68\%</math>)" (2;3). Indenfor statistisk terminologi er <math>I^2</math> et mål for heterogenitet (studiernes variation og lighed), som giver et procentuelt mål (0 % – 100 %) for variationen i en meta-analyse som skyldes studiernes heterogenitet. Værdien 0 % angiver ingen observeret heterogenitet, og højere værdier angiver stigende heterogenitet og analyser med misvisende resultater.</p> <p>Vi er ikke enige i GSKs opfattelse at epidemiologiske studiers udelukkende er hypotesegenererende. Vi mener ligesom sundhedsstyrelsen at det er nødvendigt at evaluere et studie grundigt og tage studiets kvalitet og ikke blot studiedesignet i betragtning (4). Observationelle studier anerkendes nu af faglige selskaber, medicinske fagfolk og beslutningstagere såsom European Regulatory Authorities (EMA) (5) og vigtigheden af observationelle studier indenfor det lægemedicinske forskningsområde er også anerkendt, blandt andet i Bruxelles deklARATIONEN om astma (7). Desuden argumenterer Sir Michael Rawlins (formand for bestyrelsen i National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) 1999-2013) "randomised controlled trials should be replaced by a diversity of approaches that involve analyzing the totality of the evidence-base" (8)</p>
B	<p>PATHOS-studiet er gennemført i Sverige, hvor der er forskelle i udskrivningspraksis for anvendelse af Symbicort og Seretide ved KOL (markedsandel ca. 70 % vs. 30 %).</p> <p>I publikationen fremgår ikke den procentvise tilgængelighed af data for hver nøgleindikator i analysen. I primærsektoren i Sverige udføres lungefunktionsundersøgelse kun hos 30-50 % hos patienterne (5-7), hvilket ikke muliggør matching af grupperne fuldt ud på sværhedsgraden af KOL-sygdommen.</p>	<p>GSK finder, at disse forhold kan være genstand for bias i PATHOS-studiet (eksempelvis "treatment by indication") som på trods af anvendelse af "propensity scores" i studiet ikke kan udligne den skævhed, der findes i behandlingsmønstret i Sverige, og som højest sandsynligt har resulteret i ikke-sammenlignelige behandlingsgrupper. Den manglende angivelse af tilgængelighed af data for nøgleindikatorerne i analysen forstærker endvidere sandsynligheden for bias.</p> <p>GSK finder, at sådanne forhold understreger, hvorfor retrospektive observationsstudier ikke kan anvendes som reference for håndfaste konklusioner og absolutte udsagn, da bias ikke kan udelukkes – og særligt ikke når opdaterede, anerkendte Cochrane metaanalyser har draget andre konklusioner.</p>	<p>Udskrivning praksis for Seretide og Symbicort til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom i Sverige påvirker ikke resultaterne af PATHOS studiet. I studiet blev patienterne matched parvis (1:1) ud fra sygdomsbyrde med den statistiske metode propensity score matching baseret på data fra de to år ledende frem til studiestart. Propensity score matching inkluderede en række mål for sværhedsgraden af kronisk obstruktiv lungesygdom herunder exacerbationer i de to år ledende frem til studiestart. Propensity score matching er en anerkendt statistisk metode og PATHOS studiet er blevet nøje gransket af en uafhængig statistiker i forbindelse med offentliggørelse i et peer-reviewed tidsskrift med høj impact factor (1;8). Lungefunktionen er ikke altid en god prædiktør for risiko for fremtidige exacerbationer (9), og i denne sammenhæng har de internationale guidelines nu inkluderet tidligere exacerbationer som en prædiktør for risikoen for fremtidige exacerbationer.</p> <p>I forhold til markedsandelene på 70 % versus 30 % er den modsatte fordeling tilfældet i Canada, hvor Blais studiet (10) er udført. Den andet store resultat af PATHOS undersøgelsen er en reduktion i hyppigheden af lungebetændelser hos patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (8), disse resultater er nu blevet bekræftet af et Canadisk studie på en kohorte af 163.514 patienter med kronisk obstruktiv lungesygdom (11). Disse to eksempler støtter at hverken den valgte statiske metode, udskrivningsmønstret eller fordelingen af markedsandele har forårsaget bias i resultaterne af PATHOS studiet.</p> <p>Der findes ingen prospektive randomiserede kontrollerede kliniske studier som sammenligner Seretide og Symbicort. Cochrane meta-analyserne indeholder kun indirekte sammenligninger af effektivitet og sikkerhed for Seretide og Symbicort, og kan ikke bruges til at drage konklusioner omkring forskelle eller ligheder med hensyn til effektivitet og sikkerhed for Seretide og Symbicort.</p>



C	<p>Cochrane-analysen havde også til formål at sammenligne effekten på eksacerbationer mellem Seretide og Symbicort. Dette fremgår af publikationens metode del (p 8, spalte 1): "<i>Whilst we performed separate analyses (as separate comparisons) according to the type of combined inhaler, we pooled studies with differing dosages of the same drug.</i>"</p>	<p>AstraZeneca påstår, at Cochrane-analysen ikke havde til formål at sammenligne effekten mellem Seretide og Symbicort. AstraZeneca henviser i den forbindelse til publikationens primære og sekundære kliniske effektmål, hvilket dog ikke har nogen relevans i forhold til, hvilke sammenligninger Cochrane-analysen havde til formål at foretage.</p>	<p>AstraZeneca gentager at Cochrane meta-analyserne sammenligner effektivitet og sikkerhed for kombinationspræparater og deres respektive mono-komponenter, ikke Seretide og Symbicort. De tilgrundliggende prospective randomiserede kontrollerede kliniske studier er ikke udført på samme patientpopulation eller på samme tidspunkt. Patientpopulationerne var forskellige i forhold til deres sygdoms sværhedsgrad med patienter med mildere kronisk obstruktiv lungesygdom i studierne på Seretide i forhold til studierne på Symbicort (4-6). Dette giver bias i sammenligningerne af Seretide og Symbicort. Forfatterne af Cochrane meta-analyserne anerkender dette i deres arbejde og skriver</p> <p>"Evidence from head-to-head comparisons is needed to assess the comparative risks and benefits of the different combination inhalers."(2).</p> <p>og</p> <p>"For robust comparisons as to their relative effects, long-term head-to-head comparisons are needed."(3)</p>
D	<p>AstraZeneca fremfører i sit høringssvar, at fundene fra PATHOS-studiet støttes af et canadisk observationsstudie af Blais et al., som også sammenligner Symbicort og Seretide.</p>	<p>Disse ligheder er dog vanskelige at genfinde, idet der netop ikke blev fundet nogen signifikant forskel i raten af eksacerbationer mellem Symbicort og Seretide i dette studie – hverken før eller efter justering.</p> <p>GSK finder derimod nærmere, at studiet understøtter GSK's påstand.</p>	<p>I Blais et als studie er exacerbationer defineret som udskrivning af per oral steroid kur, kontakt til akut afsnit eller indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom. (10)</p> <p>I PATHOS studiet er definitionen af exacerbationer udskrivning af per oral steroid kur, kontakt til akut afsnit eller indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom, eller udskrivning af antibiotika kur. (1)</p> <p>Således er 3 ud af 4 variable ens, og af disse 3 variable støtter resultaterne på kontakt til akut afsnit eller indlæggelse for kronisk obstruktiv lungesygdom resultaterne fra PATHOS studiet. (1;10)</p>
E	<p>I produktresumeeet for Symbicort er anført en reduktion i raten af eksacerbationer svarende til 22 %. I produktresumeeet for Seretide er den tilsvarende reduktion i raten af eksacerbationer anført til 25 %.</p>	<p>Om end disse effekter ikke nødvendigvis kan sammenlignes direkte, finder GSK det alligevel som en vigtig indikator for, hvilken effekt de respektive lægemiddelmængder anerkender at henholdsvis Symbicort og Seretide har på raten af eksacerbationer. GSK finder, at oplysningerne i produkt-resumeerne ligeledes understøtter GSK's påstand om, at Symbicort og Seretide har en sammenlignelig effekt, når det gælder reduktion af forekomsten af KOL-eksacerbationer</p>	<p>Ligesom det er tilfældet for Cochrane meta-analyserne er produktresumeerne baseret på studier med meget heterogenitet, herunder omfattende forskelle i sværhedsgraden af kronisk obstruktiv lungesygdom i patientpopulationerne.</p> <p>Man kan derfor ikke sammenligne Seretide og Symbicort på baggrund af deres respektive produktresuméer. I mellem studierne er der blandt andet forskelle i studiepopulationerne, forskelle i in- og eksklusionskriterier, demografiske forskelle samt at de tilgrundliggende studier kan være foretaget i forskellige tidsperioder.</p>

I høringssvar af 06.02.2014 havde GSK følgende bemærkninger til høringssvaret fra Astra Zeneca:

GSK har ikke yderligere kommentarer i sagen

### Vedrørende klagepunkt 2:

I høringssvar af 26.september 2013 havde AstraZeneca A/S følgende bemærkninger i relation til klagen fra GSK:

#### **Ad 2: Flere relevante forskelle mellem Seretide og Symbicort, der sammenlignes med i reklamen, er udeladt.**

AstraZeneca har udvalgt og inkluderet alle væsentlige forskelle mellem Seretide og Symbicort.

Det er korrekt at der er en lille forskel i indikationen for disse to kombinationsbehandlinger ifølge deres respektive produktresuméer, men begge produkter har de samme rekommandationer i danske og svenske guidelines, nemlig FEV1 < 50 % af forventet. (12)

Pakkestørrelserne for Seretide og Symbicort svarer til antallet af doser i deres respektive inhalationsenheder. I tabellen har AstraZeneca omregnet dosisinterval per dag, minimum og maksimum inhalation dagligt og pris per daglig behandling for at belyse væsentlige forskelle i doser, inhalationer og pris. Pakkestørrelser er derfor ikke væsentlig at inkludere i denne tabel.

Det er også korrekt at Seretide både findes som inhalationsspray og inhalationspulver, men inhalationspulver er den absolut dominerende doseringsform for inhalationsterapi i Danmark og svarer til cirka 93 % af solgte definerede døgndoser (DDD) over de sidste år (13). AstraZeneca har derfor ikke ment at det er en væsentlig forskel som skulle fremhæves i denne brochure.

**Ad 2: I høringssvar af 15.oktober 2013 havde GSK følgende bemærkninger til høringssvaret fra AstraZeneca:**

GSK finder ikke AstraZenecas bemærkninger til dette klagepunkt relevante, idet det klart fremgår af vejledningen til ENLI's reklamekodeks ad § 8, stk. 1, at der i sammenlignende reklamer skal redegøres for samtlige betydende forskelle i virkninger, bivirkninger, doseringer, dispenseringsformer, pakningsstørrelser, priser mv. GSK fastholder derfor påstanden om, at sammenligningen er forsøgt forherliget til fordel for Symbicort, idet flere væsentlige forskelle er udeladt:

Der er ikke redegjort for, at Seretide har en bredere indikation end Symbicort til behandling af KOL (KOL-patienter med FEV1 <60 % af forventet for Seretide vs. FEV1 <50% af forventet for Symbicort). Der er kun redegjort for forskelle i indikationen for behandling af astma, hvor denne forskel er fremhævet til fordel for Symbicort (vedligeholdelses- og behov behandlingsprincippet).

- Det er ikke redegjort for forskelle i pakningsstørrelser.
- Det er ikke redegjort for forskelle i dispenseringsform (Seretide findes både som pulverinhalator og inhalationsspray mens Symbicort kun findes som pulverinhalator)

**I høringssvar af 12.november 2013 havde AstraZeneca A/S følgende bemærkninger i relation til høringssvar fra GSK:**

**Ad 2:** Flere relevante forskelle mellem Symbicort og Seretide, der sammenlignes med i reklamen, er udeladt.

GSK er ikke kommet med yderligere kommentarer til dette afsnit i forhold til deres originale klage, så har AstraZeneca intet at tilføje til kommentarerne i vores oprindelige svar, se nedenfor.

*Det er korrekt at der er en lille forskel i indikationen for disse to combinationsbehandlinger ifølge deres respektive produktresuméer, men begge produkter har de samme rekommandationer i danske og svenske guidelines, nemlig FEV1 < 50 % af forventet. (13)*

*Pakkestørrelserne for Seretide og Symbicort svarer til antallet af doser i deres respektive inhalationsenheder. I tabellen har AstraZeneca omregnet dosisinterval per dag, minimum og maksimum inhalation dagligt og pris per daglig behandling for at belyse væsentlige forskelle i doser, inhalationer og pris. Pakkestørrelser er derfor ikke væsentlig at inkludere i denne tabel.*

*Det er også korrekt at Seretide både findes som inhalationsspray og inhalationspulver, men inhalationspulver er den absolut dominerende doseringsform for inhalationsterapi i Danmark og svarer til cirka 93 % af solgte definerede døgndoser (DDD) over de sidste år (15). AstraZeneca har derfor ikke ment at det er en væsentlig forskel som skulle fremhæves i denne brochure.*

### Vedrørende klagepunkt 3 og 4:

I høringsvar af 26. september 2013 havde AstraZeneca A/S følgende bemærkninger i relation til klagen fra GSK:

**Ad 3-4: Der anvendes abstract som reference og der mangler oplysninger om, hvorvidt reklamens primære illustration er gengivet fra referencen eller udarbejdet af AstraZeneca.**

AstraZeneca anerkender påstandene i ad 3 & 4 i den af GSK indleverede klage, hvilket begge er en korrekturfejls fra vores side:

- Referencen i ad 3 er ikke korrekt, men skulle stedet have været: Larsson et al 2013 (6)
- Illustrationen (GSK bilag 1, side 2) er udarbejdet af AstraZeneca og burde naturligvis have været anført som sådan

**Ad 3 og 4: I høringsvar af 15. oktober 2013 havde GSK følgende bemærkninger til høringsvaret fra Astra Zeneca:**

AstraZeneca erkender i sit høringsvar påstandene jf. pkt. 3 og 4, hvorfor disse ikke behandles yderligere.

#### **Påstande:**

1. Reklamens primære illustration samt udsagnet "*Choice of treatment matters*" er baseret på én enkelt reference, der strider mod den samlede viden på området, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.
2. Flere relevante forskelle mellem Symbicort og Seretide, der sammenlignes med i reklamen, er udeladt, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 8, stk. 1.
3. Der anvendes abstract som reference, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5.
4. Der mangler oplysninger om, hvorvidt reklamens primære illustration er gengivet fra referencen eller udarbejdet af AstraZeneca, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 4.

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

#### **Granskningsmandspanelets vurdering og afgørelse:**

I forhold til de 4 klagepunkter, har granskningsmandspanelet lavet følgende vurdering:

##### **Ad punkt 1:**

##### **Vurdering:**

Det fremføres af GSK, at der i reklamen fra AZ udelukkende refereres til det såkaldte PATHOS-studie (et retrospektivt svensk registerstudie). Dette studie, anføres det af GSK, strider mod den samlede viden på området. Som argument herfor henviser GSK til 2 Cochrane studier, som inkluderer henhv. 9 og 6 prospektive, randomiserede, dobbeltblindede studier og som opsummerer den samlede viden på området med hensyn til effekten på reduktion af KOL-eksacerbationer med Symbicort og Seretide (1. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one in-



haler versus long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 5 ), og

2. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta2-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease (Review). The Cochrane Library 2013, Issue 8 ).

Ifølge reklamekodekset **§7 stk.1** gælder: *Påstande må ikke antyde, at et lægemiddel eller en aktiv bestanddel har særlige fordele, kvaliteter eller egenskaber, med mindre dette kan dokumenteres. Jf. §7 stk. 3* gælder endvidere: *Informationsmateriale skal være fyldestgørende, saglige, nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige, til at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets behandlingsmæssige værdi.*

Endvidere gælder jf. **§8 stk.3** : *Sammenligninger mellem forskellige lægemidler må ikke være vildledende eller nedsættende.*

Det vurderes, at kravene i de ovenfor nævnte bestemmelser ikke ses opfyldt i reklamemateriale fra Astra Zeneca, idet reklamen baserer sig på ét studie, vel vidende at to publicerede Cochrane studier med henhv. ni og seks studier med større styrke sammenfatter den samlede viden på området.

Det vurderes ikke, som påstået af GSK, at Astra Zeneca med hensyn til klagepunkt 1 har overtrådt reklamekodeks **§7 stk.5.**: *Som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel må, udover produktresumeeet, kun anvendes videnskabeligt underbyggede undersøgelser. Undersøgelserne skal have været offentliggjort i anerkendte og uafhængige danske eller udenlandske værker, fagtidsskrifter e.l. Undersøgelserne skal forud for offentliggørelse have været undergivet en uvildig bedømmelse.*

#### **Afgørelse:**

Der gives GSK medhold i at reklamens primære illustration samt udsagnet "Choice of treatment matters" er baseret på én enkelt reference, og derved ikke på en realistisk og fair måde afspejler den samlede viden på området, jf. ovenstående, hvilket er i strid med reklamekodeks § 7 stk. 1 samt §8 stk.3.

#### **Ad punkt 2:**

##### **Vurdering:**

Det anføres af GSK, at Astra Zeneca i reklamen udelader relevante forskelle mellem Seretide og Symbicort.

Astra Zeneca erkender, at selv om Seretide findes både som inhalationsspray og inhalationspulver, har man valgt inhalationspulver ved sammenligningen. Som argument for dette anfører Astra Zeneca, at sammenligningen kun har omfattet inhalationspulver, da denne dispenseringsform vurderes at være den dominerende doseringsform (cirka 93 %). Astra Zeneca har dermed ikke vurderet det relevant at nævne de to dispenseringsformer som Seretide findes i.

Som anført af GSK, er der i reklamen ikke redegjort for at Seretide har en bredere indikation end Symbicort til behandling af KOL (KOL-patienter med FEV<sub>1</sub> <60% af forventet for Seretide vs. FEV<sub>1</sub> <50% af forventet for Symbicort). I og med der ved sammenligningen bevidst kun er redegjort for forskelle i indikationen for behandling af astma, hvor denne forskel ses til fordel for Symbicort (vedligeholdelses- og behov behandlingsprincippet), vurderes dette at være en usøber form for markedsføring. Samlet set vurderes ovenstående at være i strid med **§8 stk.3** : *Sammenligninger mellem forskellige lægemidler må ikke være vildledende eller nedsættende.*

Den manglende redegørelse for forskelle i dispenseringsformer indenfor et sammenfaldende anvendelsesområde, samt manglende redegørelse for forskelle i pakningsstørrelser vurderes endvidere at være i strid med **§8 stk.1**: *Hvis en reklame indeholder en sammenligning mellem flere lægemidler, herunder en prissammenligning, skal det tydeligt fremgå, hvilke lægemidler, herunder hvilke styrker, pakningsstørrelse*

*m.m., sammenligningen omfatter. Sammenligningen må kun omfatte lægemidler, herunder styrker og pakningsstørrelser, som det objektivt set er relevant at sammenligne, dvs. lægemidler med sammenfaldende anvendelsesområde.*

**Afgørelse:**

Der gives GSK medhold i at flere relevante forskelle mellem Symbicort og Seretide, der sammenlignes med i reklamen, ses udeladt, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 8, stk. 1, Herudover ses reklamen med hensyn til punkt 2 ikke at overholde kravet om soberhed i markedsføring jf. §8 stk. 3.

**Ad punkt 3 og 4:**

**Vurdering:**

Astra Zeneca har følgende kommentar til GSK påstand 3 og 4:

*"AstraZeneca anerkender påstandene i ad 3 & 4 i den af GSK indleverede klage, hvilket begge er en korrekturfejl fra vores side:*

- *Referencen i ad 3 er ikke korrekt, men skulle stedet have været: Larsson et al 2013 (6)*
- *Illustrationen (GSK bilag 1, side 2) er udarbejdet af AstraZeneca og burde naturligvis have været anført som sådan."*

Ovenstående, som AZ erkender, vurderes at være en overtrædelse af reklamekodeks § 7 stk.5 : *Som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel må, udover produktresumeeet, kun anvendes videnskabeligt underbyggede undersøgelser. Undersøgelserne skal have været offentliggjort i anerkendte og uafhængige danske eller udenlandske værker, fagtidsskrifter e.l. Undersøgelserne skal forud for offentliggørelse have været undergivet en uvildig bedømmelse., samt §7 stk.4: Citater, tabeller og illustrationer fra medicinske tidsskrifter, videnskabelige værker m.v., som benyttes i det i stk. 1 og 2 nævnte informationsmateriale, skal gengives loyalt og nøjagtigt, og den nøjagtige kilde skal oplyses.*

**Afgørelse:**

Der gives GSK medhold i, at der anvendes abstract som reference, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 5, samt manglende oplysninger om, hvorvidt reklamens primære illustration er gengivet fra referencen eller udarbejdet af AstraZeneca, hvilket er en overtrædelse af ENLI's reklamekodeks § 7, stk. 4.

**Samlet afgørelse:**

AstraZeneca A/S findes således at have overtrådt regelgrundlag: § 7 stk.1,3, 4 og 5 , samt § 8 stk.1 og 3 og pålægges som følge heraf:

**Sanktion:**

- AstraZeneca A/S pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form.
- AstraZeneca A/S pålægges endvidere en bøde på kr.45.000. i henhold til ENLI's sanktionsprincipper § 4 stk.1.

Til grundlag for fastlæggelse af bødens størrelse ligger følgende:

- Jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4 stk.1 litra e:  
*"Tilsidesættelse af regler om soberhed fastsat i gældende lovgivning samt i almindeligt anerkendte kodeks for god informationspraksis". Standardbøde pr. overtrædelse:15:000 kr.*

- Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 4 stk.1 og litra g :  
"Illoyal sammenlignende reklame, herunder reklame, der ikke giver et tilstrækkeligt grundlag for at vurdere samtlige produktforskelle, eller som kan bringe andre virksomheder eller deres produkter i miskredit". Standardbøde pr. overtrædelse: 30.000 kr.
- AstraZeneca A/S pålægges at afgive underskrevet tilsagn om, at AstraZeneca A/S ikke har til hensigt at gentage overtrædelsen jf. § 1, stk. 2, i sanktions- og gebyrregulativet.

Kopi af nærværende skrivelse sendes til klager hhv. indklagede og til Sundhedsstyrelsen til orientering.

Med venlig hilsen

Jesper Clausager Madsen  
lægefaglig granskningsmand