

København, den 07. december 2015

AFGØRELSE

Afgørelse vedr. KO-2015-5094 - Jardiance (empagliflozin) reklame

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

Klager: MSD Danmark ApS
Lautrupbjerg 4
2750 Ballerup

og

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

Vedrørende: Jardiance (empagliflozin) reklamemateriale af indklagede.

Resumé:

Boehringer Ingelheim Danmark A/S findes at have overtrådt reglerne i § 4, stk. 2

Baggrund:

MSD Danmark ApS indsendte den 30. oktober 2015 en klage over Jardiance (empagliflozin) reklamemateriale af Boehringer Ingelheim Danmark A/S, med henblik på en vurdering af, hvorvidt reklamen/arrangementet er i strid med Reklamekodekset.

MSD Danmark ApS (klager):

MSD Danmark ApS (MSD) is questioning if the proactive communication of Jardiance (Empagliflozin) EMPA-REG OUTCOME trial results by Boehringer Ingelheim Danmark A/S (BI) should be considered off-label promotion.

At the recent EASD conference on September 17th 2015 the results of the EMPA-REG trial assessing the effects of Jardiance (empagliflozin), an inhibitor of sodium–glucose cotransporter 2, in addition to standard care, on cardiovascular morbidity and mortality in patients with Type 2 Diabetes at high cardiovascular risk were presented (Zinman et al., Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes, 2015, NEJM)(annotated article and supplementary appendix included).

The results showed that Jardiance significantly reduced the rates of death from cardiovascular causes by 38%, hospitalization for heart failure by 35%, and death from any cause by 32%.

Following the presentation and publication of the results, BI has proactively distributed a written letter to health care practitioners in Denmark summarizing the EMPA-REG trial results (copy of the letter included. Please note that markings were not done by MSD but by the practitioner receiving the letter).

The root of our concern is the fact that a large fraction of the patients included in the study are in principle treated off-label. Specifically, 26% of patients are out of indication based on kidney functionⁱ and 33% of patients are out of indication based on the starting dose of Jardianceⁱⁱ. This is however not reflected in the letter where the results are presented without stratification or exclusion of these off-label subpopulations and where there is no mention of the fact that a substantial fraction of enrolled patients are treated off-label.

MSD considers the BI letter a promotional piece and it should accordingly comply with local code and legal requirements. A central part of these requirements is that pharmaceutical companies are only allowed to promote drugs in accordance with their respective SPC's (ENLI code §4.2 second phrase). Therefore, MSD believe that the EMPA-REG study results should not be used to promote Jardiance as the study results are partly based on data from patients treated off-label.

MSD is aware that the results of the trial are significant and of relevance to a number of patients with Type 2 Diabetes and thus understands BI's wish to communicate these results. However, for principal reasons, we are asking ENLI to consider whether the communication by BI, for the reasons outlined above, should be considered off-label promotion of Jardiance.

Sagen blev sendt i høring den 19. november, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. Pga. tekniske vanskeligheder blev denne dato således rykket da første udsendelse ikke var lykkedes pga problemer i ENLI. Dato for høringssvar blev derfor rykket således at indklagede havde 10 hverdage fra modtaget høringsskrivelse og klager blev informeret herom og accepterede. I høringssvar af 1. december havde Boehringer Ingelheim Danmark A/S følgende bemærkninger;

Boehringer Ingelheim (BI) har modtaget MSD klage vedr. BI information om resultater foreliggende fra nyligt afsluttet outcome studie EMPA-REG OUTCOME. BI har ligeledes noteret sig MSD anerkendelse af resultaternes signifikans og relevans for patienter med type 2-diabetes.

BI har med det omhandlede brev, af kommercielle såvel som af etiske grunde, ønsket at informere om de resultater, som på pågældende tidspunkt forelå fra EMPA-REG OUTCOME. Som MSD retteligt medgiver, er resultaterne signifikante og relevante for behandlere og i særdeleshed for patienter med en profil svarende til inklusionskriterierne i studiet.

BI har i kommunikationen loyalt, og uden overdrivelse, orienteret om de primære resultater fra studiet, som allerede nu betegnes som et "landmark trial" inden for diabetes (se bilag 1). For første gang nogensinde har et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret diabetes outcome studie dokumenteret superioritet for aktiv behandling vs. placebo på hårde endepunkter. Studiet viser reduktion af endepunkter som kardiovaskulær død (38% RR), hospitalisering for hjerteinsufficiens (35%) og død uanset årsag (32% RR) (se bilag 2, peer reviewed artikel, NEJM).

EMPA-REG OUTCOME er et myndigheds pålagt sikkerhedsstudie, med formål at dokumentere "do no harm". Dette er tydeligvis dokumenteret ved resultaterne, som rimeligvis herefter kan (bør) formidles. Resultater fra studiet er en eksplicit forventning til Jardiance, allerede angivet ved relevante myndigheders godkendelse af præparatet. I godkendt produktresumé for Jardiance er således angivet;

"Kardiovaskulær sikkerhed

I en prospektiv, præspecificeret metaanalyse af uafhængigt bedømte kardio-vaskulære hændelser fra 12 kliniske fase II- og III-studier, som omfattede 10.036 patienter med type 2-diabetes, øgede empagliflozin ikke den kardio-vaskulære risiko."

Resultatene fra EMPA-REG OUTCOME er konsistente ifht. produktresumé som angiver, at empagliflozin ikke øger risiko for kardiovaskulære hændelser i kontekst "ikke øger" = neutralt eller reducerer risiko.

MSD angiver i klage, at BI med brevet promoverer uden for indikation "off-label promotion of Jardiance". Postulat herom henføres specifikt til, at der i EMPA-REG OUTCOME er patienter med en nyrefunktion (eGFR) under 60 ml/min/1,73m² samt patienter initieret på 25mg empagliflozin.

BI skal til dette anføre, at det i klagen omhandlede brev, tydeligt angiver den godkendte indikation for Jardiance samt henviser til godkendt produktresumé for Jardiance. Tillige er loyalt fremhævet, hvad præparatet for nærværende ikke er indiceret til.

For såvidt angår eGFR, så angiver produktresumé for empagliflozin i afsnit "Dosering og administration, Særlige populationer", at empagliflozin behandling ikke **bør** (fremhævet af BI) initieres ved en eGFR under 60 ml/min/1,73m². Produktresumé for Jardiance udelukker således ikke initie-ring af præparatet ved en nyrefunktion ringere end 60 ml/min/1,73m². Dog fremgår af afsnit "4.4 Særlige advarsler, Nedsat nyrefunktion" at empagliflozin skal seponeres, når eGFR er under 45 ml/min/1,73m². BI vil i fremtidige EMPA-REG OUTCOME materialer tydeliggøre dette. I øvrigt er EMPA-REG OUTCOME studiet, som resultaterne i brevet refererer til, godkendt af relevante myndigheder samt etiske komitéer, hvor inklusionkriterierne selvsagt har været vurderet.

Tilsvarende klager MSD over, at der promoveres uden for indikation ("off label") på baggrund af studiedata, hvor nogle patienter er initieret på dosis 25 mg. I godkendt produktresumé for Jardiance er angivet, under afsnit "Dose-ring og administration", at "Den **normale** (fremhævet af BI) startdosis er 10 mg". At nogle patienter i EMPA-REG OUTCOME er initieret på 25 mg er derfor hverken uden for indikation/ "off label" anvendelse eller i modstrid med produktresumé for Jardiance og kan derfor ikke være barriere for omtale/promovering af resultater dokumenteret ved anvendelse af Jardiance (empagliflozin).

MSD angiver endvidere i klagen, at "pharmaceutical companies are only allowed to promote drugs in accordance with their respective SPC's". BI skal i denne sammenhæng henlede opmærksomheden på en principiel EC afgørelse af 5. maj 2011 (Case C-249/09), som betragtes som en sammenlignelig sag (se bilag 3).

Det fremgår også af ENLI's vejledning at: "En reklame kan indeholde udsagn, som supplerer oplysninger i produktresumeeet, såfremt disse udsagn bekræfter eller præciserer oplysninger i produktresumeeet, og oplysningerne er forenelige med produktresumeeet. Oplysningerne i reklamen må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Reklame for et lægemiddel må kun indeholde oplysninger om godkendte indikationer, som fremgår af det godkendte produktresumé."

BI har forud for promovering af resultater konsulteret ENLI Sekretariat for rådgivning på området. Senest modtagne svar fra ENLI af 25. august kl. 13:31 er formuleret som følger;

”Så vidt som jeg forstår spørgsmålet, er der tale om væsentlige sikkerhedsdata, som er publiceret, og som forventes implementeret i SPC. Spørgeren beskriver, at data er kongruent med SPC, og derfor kan anses som et væsentlig supplement til lægemidlets SPC. Her er der ikke tale om en egentlig indikation, eller anvendelsesudvidelse, men relevante data der, iflg. spørger, ligger inden for rammerne af godkendelsesområdet. Så svaret er ja, ud fra hvad jeg kan forstå her, naturligvis med forbehold for ikke at have materialet i hånden, men overordnet adspurgt.”

Tilsvarende vejledning er givet af Lægemiddelstyrelsen, som på netop afholdt Compliance Netværksgruppemøde udtalte, at det er tilladt at henvise til data, så længe disse ”supplerer eller uddyber” information i produktresumé og så længe de er ”forenelige” med dette.

Sammenfattende vil BI postulere at:

1. *Behandling givet til patientpopulationen i EMPA-REG OUTCOME er inden for godkendt indikation for Jardiance (empagliflozin). Jardiance er indiceret til forbedring af den glykæmiske kontrol hos voksne patienter med type 2-diabetes mellitus*
2. *De positive resultater fra studiet supplerer og uddyber de præliminære sikkerhedsdata angivet i produktresumé for Jardiance (empagliflozin) og er i overensstemmelse med nuværende anvendelsesmuligheder for præparatet.*

BI medgiver, at BI med fordel kunne have præciseret karakteristika for den undersøgte population i studiet fsva. patienter med nyrefunktion under 45ml/min/1,73m². BI vil for fremtiden sikre denne tilføjelse.

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

Granskningsmandspanelets vurdering og afgørelse:

Ad punkt 1:

Fremsendelse af lægebrevet med oplysninger om Jardiance effekter fremhævet ved 5 bullits med direkte anprisning af lægemidlet ud fra kildematerialet der her angives at være informationer opnået og præsenteret ved kongres 17. september 2017.

I reklamen er anprisningerne samlet set meget pågående, om end man flere gange, fremhæver den lovlige indikation og hvad lægemidlet ikke er har indikation på. Præcisionen af den undersøgte population hvad angår nyrefunktion er ligeledes mangelfuld, hvilket Boehringer Ingelheim Danmark A/S erkender.

Der følger af Reklamekodeksets § 4, stk. 2:

”Reklame for et lægemiddel skal være fyldestgørende og saglig, og den må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Oplysninger i reklamen skal være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé.”

Boehringer Ingelheim Danmark A/S angiver henvendelse til og citerer svar fra ENLI med spørgsmål vedr. reklamen forud for dens frigivelse, men som det også fremgår af ENLI's svar er svaret givet ud fra de oplysninger der er blevet givet til ENLI, hvorfor der også er taget forbehold for det afgivne svar der ikke er en forhåndsgodkendelse.

Granskningsmandspanelet vurderer i den konkrete sag, at Boehringer Ingelheim Danmark A/S i reklamen her er for pågående og ukritisk i sin anprisning af Jardiances virkning ved overdrivelse og ved afgivelse af oplysninger der ikke finder fuld dækning i det godkendte produktresumé.

Afgørelse:

Boehringer Ingelheim Danmark A/S findes således at have overtrådt kodeks § 4, stk. 2 og pålægges som følge heraf følgende sanktioner:

Sanktion:

- Boehringer Ingelheim Danmark A/S pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form/ændre arrangementet så i overensstemmelse med reglerne på området/aflyse arrangementet.
- Boehringer Ingelheim Danmark A/S pålægges endvidere en bøde på 15.000 kr. i henhold til ENLI's Sanktions- og gebyrregulativ § 4, stk. 1, litra e.

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

Med venlig hilsen

Peter Schwarz
Lægefaglig granskningsmand