

København, den 23. marts 2016

## AFGØRELSE

### Afgørelse vedr. KO-2016-1089 – reklamemateriale vedr. Aubagio (teriflunomid).

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

Klager: Biogen Danmark A/S  
Ørestads Boulevard 67 1.  
2300 København S

og

Indklagede: Sanofi-Aventis Denmark A/S  
Slotsmarken 13  
2970 Hørsholm

Vedrørende: Reklamemateriale udarbejdet af indklagede.

#### Resumé:

Sanofi-Aventis Denmark A/S findes at have overtrådt reglerne i Reklamekodekset, § 4, stk. 2.

#### Baggrund:

Biogen Danmark A/S indsendte den 1. marts 2016 en klage over reklamemateriale udarbejdet af Sanofi Genzyme, en del af Sanofi-Aventis Denmark A/S, med henblik på en vurdering af, hvorvidt reklamen er i strid med Reklamekodekset.

Biogen Danmark A/S klager over reklamemateriale bragt i tidsskriftet *BestPractice Psykiatri/Neurologi*, udgave 31, februar 2016. Af annoncen fremgår, at "Aubagio® er til behandling af voksne patienter med *attakvis MS (RRMS) og kan desuden anvendes til behandling af patienter med CIS*". Udsagnet dokumenteres med reference til Aubagio's produktresumé.

Biogen Danmark A/S pointerer, at det fremgår af pligtteksten til annoncen samt Aubagio's produktresumé, at lægemidlet alene er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (MS), hvorimod lægemidlet ikke er godkendt til Clinically Isolated Syndrome (CIS). Endvidere fremhæver Biogen Danmark A/S, at selvom det af produktresuméets kapitel 5.1 (farmakodynamiske egenskaber) fremgår, at lægemidlet er undersøgt i CIS, er det ikke ensbetydende med, at lægemidlet er godkendt til denne indikation. Biogen Danmark A/S betoner yderligere, at det understøttes af, at der i

European Medicines Agency's Assessment Report for lægemidlet (dateret den 27. juni 2013) ikke forefindes nogen konklusion på, hvorvidt Aubagio har klinisk effekt inden for CIS.

På baggrund af ovenstående overvejelser mener Biogen Danmark A/S, at Sanofi-Aventis Denmark A/S markedsfører Aubagio uden for indikation i strid med Reklamekodeksets § 4, stk. 2, hvoraf det fremgår, at reklame for et lægemiddel skal være fyldestgørende og saglig, og den må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Oplysninger i reklamen skal være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé.

Sagen blev sendt i høring den 1. marts 2016, jf. ENLI's Sagsbehandlingsregler § 9. I høringssvar af den 14. marts 2016 beskriver Sanofi-Aventis Denmark A/S, at annoncen er i fuld overensstemmelse med det godkende produktresumé ved den Europæiske Kommission. I denne sammenhæng fremhæver Sanofi-Aventis Denmark A/S, at lægemidlets indikation ved den oprindelige godkendelse den 26. september 2013 var, at *"AUBAGIO er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (MS). (Se pkt. 5.1 for vigtig information om de populationer, for hvilke effekt er fastslået)"*. Sanofi-Aventis Denmark A/S pointerer endvidere, at firmaet efterfølgende har fået kommissionsgodkendt anvendelsen af Aubagio til CIS den 21. november 2014. Således er der i produktresumets pkt. 5.1, jf. nedenstående, implementeret en studie- og effektbeskrivelse relateret til lægemidlet: *"TOPIC var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, som evaluerede doser af teriflunomid 7 mg og 14 mg indgivet en gang dagligt i op til 108 uger hos patienter med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) (gennemsnitsalder 32,1 år). Det primære endepunkt var tid til den anden kliniske episode (recidiv). I alt 618 patienter blev randomiseret til at modtage 7 mg (n=205) eller 14 mg (n=216) teriflunomid eller placebo (n=197). Risikoen for et andet klinisk anfald (attak) over en periode på 2 år var 35,9 % hos placebogruppen og 24,0 % hos behandlingsgruppen, som fik teriflunomid 14 mg (relativ risiko: 0,57, 95 % konfidensinterval: 0,38 til 0,87, p=0,0087). Resultaterne fra TOPIC studiet bekræftede effekten af teriflunomid i RRMS (inklusive tidlig RRMS med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) og læsioner ved MR-scanning dissemineret i forhold til tid og rum)"*.

Sanofi-Aventis Denmark A/S anfører på denne baggrund, at Aubagio har dokumentation for anvendelse ved CIS med afsæt i TOPIC studiet, som er inkluderet i lægemidlets produktresumé. I tillæg argumenterer Sanofi-Aventis Denmark A/S, at nyeste McDonald kriterier for MS samt anbefalinger fra EMA gør, at CIS ikke betragtes som en selvstændig indikation, men som en underpopulation af RRMS, hvorfor information om CIS retmæssigt beskrives i produktresumets pkt. 5.1, og ikke som en selvstændig indikation i produktresumets pkt. 4.1.

Sanofi-Aventis Denmark A/S beskriver endvidere, at firmaet anvender en såkaldt "forsigtigere formulering" i annoncen, da de beskriver, at lægemidlet "kan anvendes" til CIS, men ikke at lægemidlet er direkte "indiceret" eller har "indikation". Afslutningsvist fremhæver Sanofi-Aventis Denmark A/S, at førende MS læger betragter lægemidlet som værdifuldt ved behandling af CIS, da Aubagio indgår som 1. valg i nyeste RADS rekommandationer for behandling af CIS.

Sanofi-Aventis Denmark A/S mener derfor ikke, at reklamen er vildledende eller overdriver lægemidlets egenskaber.

Granskningsmandspanelet tog herefter sagen op til afgørelse.

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

I forhold til klagepunktet vedrørende Reklamekodeksets § 4, stk. 2, har Granskningsmandspanelet lavet følgende vurdering:

Granskningsmandspanelet kan tilslutte sig, at der i EMA Assessment Report dateret juni 2013 ikke fremgår konkret konklusion på klinisk effekt i CIS. Granskningsmandspanelet kan tillige tilslutte sig, at Kommissionen i november 2014 godkender CHMPs rekommandation angående opdatering af produktresumeeet bl.a. med henblik på implementering af studie- og effektbeskrivelsen for TOPIC studiet, som anføres i produktresumeeet pkt. 5.1.

Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at indklagedes annonce nævner, at lægemidlet kan anvendes til RRMS samt CIS, og at disse fremgår lige fremtrædende i reklamen.

Granskningsmandspanelet bemærker yderligere, at der gennem tiden er sket revisioner af de diagnostiske kriterier for MS, hvilket for nuværende komplicerer distinktionen mellem CIS og tidlig RRMS. Historisk set har nogle lægemidler fået bevilget en indikation, der omfatter patienter med klinisk isoleret syndrom i risiko for udvikling af MS baseret på MRI parametre. Af EMA's Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Multiple Sclerosis 2006 defineres CIS som værende patienter, der har haft én klinisk hændelse, men som ikke opfylder de diagnostiske kriterier for MS. Det fremgår tillige, at sådanne patienter (på daværende tidspunkt) ikke betragtes som egnede til kliniske studier, der har til hensigt at undersøge et lægemiddels effekt på MS. I de opdaterede EMA retningslinjer (2015) defineres CIS som første kliniske hændelse, der kan tilskrives demyelinisering, men som i øvrigt ikke anses som værende i overensstemmelse med de diagnostiske kriterier for sikker MS med hhv. disseminering i tid og rum. Det fremgår desuden af disse retningslinjer, at patienter med klinisk isoleret syndrom og MR parametre konsistente med MS, efter nuværende diagnostiske kriterier, reelt set opfylder betingelserne for RRMS (McDonald-kriterier 2010) og anses som værende valide inklusioner i kliniske studier, der har til hensigt at demonstrere effekt i RRMS. Det fremgår yderligere, at *"The usefulness of developing products for patients with a "real" CIS that will not be classified as MS or inclusion of RIS (radiological isolated syndrome) is considered doubtful...."*

På denne baggrund er det Granskningsmandspanelets vurdering, at der fortsat findes en reel forskel mellem "CIS" og "CIS med MR verificeret disseminering i tid og rum", hvilket tillige afspejles i de diagnostiske kriterier for MS (McDonald-kriterier 2010).

At EMA, på baggrund af indsendt data, ikke direkte bevilger en konkret indikation (oplistet i produktresumeeets pkt. 4.1), kan derfor antages at være med afsæt i, at den allerede eksisterende indikation til RRMS ikke udelukker behandling af patienter, der præsenterer sig med de karakteristika, som TOPIC studiet belyser effekt på. Dette særlig henset til, at EMA specifikt anfører, at *"Resultaterne fra TOPIC studiet bekræftede effekten af teriflunomid i RRMS..."*. Endvidere er det Granskningsmandspanelets vurdering, at patienter med de karakteristika, som er inkluderet i TOPIC studiet, historisk set kunne være diagnosticeret som havende klinisk isoleret syndrom, men i følge nuværende MS diagnostiske kriterier må anses som haven-

de tidlige stadier RRMS. Dette vurderes ligeledes i overensstemmelse med den afsluttende konklusion af studie- og effektbeskrivelsen implementeret i lægemidlets produktresumé pkt. 5.1, hvoraf det fremgår, at *"...bekræftede effekten af teriflunomid i RRMS (inklusive tidlige RRMS med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) og læsioner ved MR-scanning dissemineret i forhold til tid og rum)."* [understregning af Granskningsmandspanelet].

Af lægemidlets nuværende produktresumé, som i øvrigt var gældende på tidspunktet for den bragte reklame, fremgår i pkt. 4.1 som indikation, at *"AUBAGIO er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (MS). (Se pkt. 5.1 for vigtig information om de populationer, for hvilke effekt er fastslået)."* Således foreligger der i lægemidlets indikation en specifik henvisning til konkrete populationer, for hvilke effekt er fastslået. Dette forhold taler for, at Sanofi-Aventis Denmark A/S i markedsføringskontekst, under den gældende indikation, sagligt kan omtale resultater fra TOPIC studiet, der relaterer sig til behandling af *"tidlige RRMS med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) og læsioner ved MR-scanning dissemineret i forhold til tid og rum"*, som ikke var inkluderet i de oprindelige fase II/III RRMS kliniske studier, som markedsføringsgodkendelsen initialt bygger på.

Af Reklamekodeksens § 4, stk. 2 fremgår imidlertid, at reklame for et lægemiddel skal være fyldestgørende og saglig, og den må ikke være vildledende eller overdrive lægemidlets egenskaber. Oplysninger i reklamen skal være i overensstemmelse med lægemidlets godkendte produktresumé. Det fremgår yderligere af vejledningen til bestemmelsen, at reklamen skal indeholde en, efter forholdene i enhver henseende, korrekt, fyldestgørende og veldokumenteret information, der ikke er vildledende (ved udeladelse, flertydighed eller lignende). Reklamens ordlyd må ikke indikere et bredere indikationsområde end den godkendte indikation, som beskrevet i produktresumet.

Det er Granskningsmandspanelets vurdering, at indklagedes anvendelse og formulering af anprisningen (*Aubagio er til behandling af voksne patienter med attackvis MS (RRMS) og kan desuden anvendes til behandling af patienter med CIS*), promoverer "CIS" på lige fod med "RRMS" på trods af en mulig divergens mellem begreberne, samt konklusionen fra EMA, som betoner effekt i tidlige RRMS med første kliniske demyeliniserende isolerede hændelse/syndrom (CIS) og læsioner ved MR-scanning dissemineret i forhold til tid og rum. Reklamen besidder derfor et element af flertydighed og tilvejebringer ikke i tilstrækkelig omfang fyldestgørende information, da reklamens ordlyd indikerer et bredere indikationsområde end den godkendte indikation. Klager gives derfor medhold i, at Sanofi-Aventis Denmark A/S har markedsført lægemidlet i strid med Reklamekodeksens § 4, stk. 2.

#### **Afgørelse:**

Sanofi-Aventis Denmark A/S findes således at have overtrådt Reklamekodekset § 4, stk. 2 og pålægges derfor følgende sanktioner:

#### **Sanktion:**

- Sanofi-Aventis Denmark A/S pålægges at ophøre med at anvende reklamen i dens foreliggende form.
- Sanofi-Aventis Denmark A/S pålægges endvidere en bøde på kr. 15.000,- + moms 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

Kasper Hasseriis Andersen  
Lægefaglig granskningsmand