

AN-2018-0747, Vildledende reklame, reference til farmakodynamisk studie

Ankenævnets sagsnr.:	AN-2018-0747
Afgørelsesdato:	19. marts 2018
Ankenævn:	Strange Beck (formand), Lars Almbloom, og Henrik Ullum
Anke af afgørelse:	KO-2018-0230 af 22. januar 2018
Klageemne:	Vildledende reklame, reference til farmakodynamisk studie Reklamekodeks § 4, stk. 2 og 7, stk. 5
Anket af:	sanofi-aventis Denmark A/S, Slotsmarken 13, 2970, Hørsholm ("Sanofi")

Denne sag vedrører Sanofis anmodning om Ankenævnets stillingtagen til Granskningsmandspanelet's afgørelse i sag KO-2018-0230 af 22. januar 2018 vedrørende forhåndsgodkendelse af en reklame fra Novo Nordisk Scandinavia AB ("Novo Nordisk").

Sagens omstændigheder

Sanofi indsender den 15. januar 2018 klage over en reklame udarbejdet af Novo Nordisk vedrørende virksomhedens lægemiddel Tresiba. Reklamen domineres af følgende udsagn fremhævet med markant skrift på en lysegrøn baggrund:

"30 % LAVERE potens med Toujeo® sammenlignet med Tresiba®"

"4 gange mindre dag-til-dag variabilitet Tresiba® sammenlignet med Toujeo®"

"37 % Lavere indenfor-dagen variabilitet med Tresiba® sammenlignet med Toujeo®"

Øverst til højre i reklamen fremhæves endvidere følgende:

***"FARMAKODYNAMISK STUDIE.
Tresiba sammenlignet med Toujeo"***

Sanofi gør gældende, at reklamen er vildledende, da den bygger på et eksperimentelt PK/PD-studie, der eksplicit tager forbehold for studiets kliniske relevans, og som derfor ikke kan benyttes som gyldig dokumentation for de pågældende udsagn. Reklamen er derfor i strid med Reklamekodeks § 4, stk. 2 og § 8, stk. 3. Sanofi henviser til KO-2017-3953, hvor virksomheden klagede over lignende reklamemateriale fra Novo Nordisk. Efter denne sag har Novo Nordisk tilrettet reklamen og opnået forhåndsgodkendelse hos ENLI. Det er den således tilrettede reklame, der er genstand for nærværende sag.

Den 22. januar 2018 træffer Granskningsmandspanelet afgørelse i sagen og afviser at indlede en sag mod Novo Nordisk på baggrund af klagen fra Sanofi. Granskningsmandspanelet finder, at den tilrettede reklame, herunder helhedsindtrykket samt fremhævelsen af datagrundlaget i reklamen, er i overensstemmelse med Reklamekodeks § 4, stk. 2, og § 8, stk. 3.

I sin begrundelse fremhæver Granskningsmandspanelet, at der i sagen KO-2017-3953 var risiko for, at læseren af reklamen fejlagtigt fik en opfattelse af, at Tresiba samlet set er Toujeo overlegent, med udgangspunkt i resultaterne fra artiklen, selv om disse resultater skulle tages med forbehold. Det blev derfor vurderet, at reklamematerialet i den daværende udformning ikke indeholdt tilstrækkelig information til, at modtagerne af reklamen kunne gennemskue denne sammenhæng og dermed forstå og vurdere det datagrundlag, der ligger til grund for Novo Nordisks påstande. Et farmakodynamisk studium er en undersøgelse (evt. hypotesegenererende), hvor man i en lille gruppe af personer (kan være både raske forsøgspersoner og patienter) undersøger virkingsmekanismer (dynamik), f.eks. på receptorer-plan. Et farmakodynamisk studie kan ikke sammenlignes med de store RCT-studier. Det er Granskningsmandspanelet's vurdering, at præciseringen af, at der netop er tale om et farmakodynamisk studie gør, at læseren kan gennemskue, hvilket datagrundlag, der ligger til grund for de claims, der fremføres i materialet. På den baggrund finder Granskningsmandspanelet, at den tilrettede reklame er i overensstemmelse med Reklamekodeks § 4, stk. 2, og § 8, stk. 3.

Den 15. februar 2018 anker Sanofi Granskningsmandspanelet's afgørelse af 22. januar 2018.

Ankenævnet har anmodet Novo Nordisk og Granskningsmandspanelet om at fremkomme med eventuelle bemærkninger og supplerende oplysninger i forbindelse med ankesagen. Novo Nordisk har fremsendt sine bemærkninger ved brev af 5. marts 2018. Ved brev af samme dato er der fremsendt bemærkninger fra Granskningsmandspanelet. Sanofi har fremsendt supplerende bemærkninger ved brev af 14. marts 2018. Endelig har Novo Nordisk ved brev af 16. marts 2018 kommenteret Sanofis supplerende bemærkninger af 14. marts 2018.

Sanofis anbringender

Sanofi gør i anken af 15. februar 2018 og brev af 14. marts 2018 navnlig følgende anbringender gældende:

- Granskningsmandspanelet begrundede sin oprindelige underkendelse af reklamematerialet i sag KO-2017-3953 således: *"I artiklen skriver artiklens forfattere følgende under diskussionen: "However, head-to-head clinical studies comparing IDeg and IGLar-U300 are warranted to determine the clinical relevance of findings from this study." Dette tages som et udtryk for, at forfatterne af artiklen, på trods af resultater, som tyder på en højere 'potens' hos Tresiba sammenlignet med Toujeo, samtidig tager forbehold for den kliniske relevans af de fundne forskelle. Artiklens resultater baserer sig på nogle eksperimentelle omstændigheder (clamp), som ikke nødvendigvis afspejler virkeligheden i klinikken, hvilket forfatterens kommentar tages som udtryk for. Der er derfor en risiko for, at læseren af reklamen fejlagtigt får en opfattelse af, at Tresiba samlet set er Toujeo overlegent, med udgangspunkt i resultaterne fra artiklen, selv om disse resultater reelt skal tages med forbehold. Det vurderes, at reklamematerialet i sin udformning ikke indeholder tilstrækkelig information til, at modtagerne af reklamen kan gennemskue denne sammenhæng og dermed forstå og vurdere det datagrundlag, der ligger til grund for Novo Nordisks påstande. I den kontekst vurderer Granskningsmandspanelet derfor, at det pågældende reklamemateriale i dets meget bastante og pågående udformning fremstår illoyalt over for Sanofi, og samtidig fremstår vildledende over for læseren af reklamen. Der er således tale om en overtrædelse af Reklamekodeks § 4, stk. 2, og § 8, stk. 3."*

- I lyset af denne afgørelse var det derfor til stor overraskelse, at Sanofi kunne konstatere, at Novo Nordisk efterfølgende fortsatte brugen af krænkende reklamemateriale med de selvsamme krænkende udsagn i reklamekampagnen for Tresiba. I Dagens Medicin af 15. december 2017 bragte Novo Nordisk således en reklame ("Reklamen") for Tresiba, der på alle væsentlige punkter var identisk med det reklamemateriale, som ENLI omkring en måned forinden havde fundet i strid med Reklamekodeks. Læsere af Dagens Medicin er bl.a. alment praktiserende læger og andre sundhedspersoner, der ikke nødvendigvis har særlig viden om diabetes eller klinisk forskning. Ved en sammenligning af forsiderne på Reklamen og den tidligere reklamebrochure står det klart, at Novo Nordisk kun har foretaget få uvæsentlige ændringer af reklamen, idet Novo Nordisk har ændret udsagnet *"NYT STUDIE TRESIBA® SAMMENLIGNET MED TOUJEO®"* til *"FARMAKODYNAMISK STUDIE TRESIBA® SAMMENLIGNET MED TOUJEO®"*, ændret udsagnet *"studiet viste, at potensen (den totale glukosesænkende effekt) med Toujeo® var 30% lavere sammenlignet med Tresiba®"* til *"Det farmakodynamiske studie i type 1-diabetes patienter viste, at potensen (den totale glukosesænkende effekt) med Toujeo® var 30% lavere sammenlignet med Tresiba®"*, tilføjet *"Indikation: Behandling af diabetes mellitus hos voksne, unge og børn fra 1 års alderen"*, og tilføjet *"se produkt-resumé side 6"*.

Novo Nordisk baserer primært Reklamen på PK/PD-studiet behandlet i artiklen *"Insulin degludec:*

Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes, T. Heise, M. Nørskov, L. Nosek, K. Kaplan, S. Famulla, and H. Haahr, 2017 ("T. Heise et al 2017"). Studiet, som udgør hele det videnskabelige grundlag for Novo Nordisks reklame, er et såkaldt euglykæmisk CLAMP-studie eller PK/PD-studie. Sådanne studier er af eksperimentel karakter og er karakteriseret ved, at fastende og liggende patienter modtager samme overdosis insulin (overinsulineres) baseret på deres vægt (typisk 0,4 og 0,6 Enheder/kg), hvorefter man måler på glukose infusion raten (GIR), der skal til for at opretholde et fast defineret blodsukker niveau f.eks 5,5 mmol/L. Endepunkter i disse studier er baseret på udregninger af Area Under Curve (AUC) for dynamik parameteren GIR eller kinetik parameter som insulin koncentration i blodet. Endepunkternes natur og måden, de er indhentet på, afspejler således på ingen måde den kliniske virkelighed, og giver derfor højest en indikation på en forventet klinisk effekt, og skal suppleres af reelle kliniske studier med klinisk relevante endepunkter, som f.eks. HbA1c og hypoglykæmi indhentet, når patienter er i individuel terapeutisk insulindosis. Derfor tog forfatterne til artiklen, da også tydelige forbehold: *"However, head-to-head clinical studies comparing IDeg and IGlar-U300 are warranted to determine the clinical relevance of the findings from this study."*

- I tillæg til ovenstående bemærkes, at der foreligger et andet nyligt PK/PD-studie fra 2016, der er gennemført af samme forskningsinstitut som PK/PD-studiet i T. Heise et al 2017, og som også undersøger variabiliteten i blodsukkerniveauet for insulin degludec E100 (Tresiba®) i direkte sammenligning med insulin glargin E300 (Toujeo®). Studiet er behandlet i den videnskabelige artikel *"Morning administration of 0.4 U/kg/day insulin glargine 300 U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100 U/mL in type 1 diabetes"* publiceret d. 16. november 2017 i Diabetes & Metabolism ("T.S. Bailey 2017"). Dette studie konkluderer, at variabiliteten i blodsukkerniveauet for Toujeo® var lavere end for Tresiba®, *"Conclusion. - Gla-300 provides less fluctuating steady state pharmacodynamic profiles (i.e. lower within-day variability) and more evenly distributed pharmacokinetic profiles, compared with Deg-100 in a once-daily morning dosing regimen of 0.4 U/kg/day."* Publiceringsdatoen for det sidstnævnte studie ligger tidsmæssigt før Reklamen. Herudover bemærkes, at det Sanofi-sponsorerede PK/PD-studie i T.S. Bailey 2017 første gang blev præsenteret på kongressen *"The Annual Diabetes Technology Meeting"* i november 2016, hvor også det Novo Nordisk-sponsorerede PK/PD-studie i T. Heise et al 2017 blev præsenteret. I tillæg hertil blev abstract ("Abstract") (*"Insulin Glargine 300 U/mL (GLA-300) provides more stable and more evenly distributed steady-state pharmacodynamic/pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec in type 1 diabetes (T1DM)"*) for PK/PD-studiet i T.S. Bailey 2017 allerede offentliggjort den 1. januar 2017. Det kan derfor lægges til grund, at Novo Nordisk forud for offentliggørelsen af Reklamen var fuldt ud bekendt med begge studier i og deres modsatrettede resultater og konklusioner. Novo Nordisk var således på tidspunktet for offentliggørelsen af Reklamen klar over, at der ikke var videnskabelig konsensus om de resultater, som promoveres så bastant og pågående i reklamen. Det er Sanofis antagelse, at Novo Nordisk ligeledes har fortiet dette faktum over for Granskningsmandspanelet i forbindelse med opnåelsen af forhåndsgodkendelsen af det reviderede reklamemateriale.

- Novo Nordisks anvendelse af Reklamen udgør en evident og alvorlig overtrædelse af Reklamekodeks' saglighedskrav, vildledningsforbud samt reglerne om sammenlignende reklame i øvrigt. Det eneste, Novo Nordisks justering af reklamematerialet kan siges at bidrage til, er en vis tydeliggørelse af, at der er tale om et farmakodynamisk studie i patienter med type 1-diabetes. Det afgørende i Granskningsmandspanelet's afgørelse er imidlertid, at selv artiklens forfattere angiver, at "[...] *head-to-head clinical studies comparing IDeg and IGlar-U300 are warranted [...]*" for at kunne fastlægge, om det eksperimentelle PK/PD-studie har nogen klinisk relevans. Sanofi tager Granskningsmandspanelet's klare begrundelse som udtryk for, at Novo Nordisk skal afholde sig fra at basere en række bastante og pågående reklameudsagn, der fejlagtigt udtrykker, at Tresiba® er Toujeo® overlegent, på et eksperimentelt studie, hvis kliniske relevans ifølge forfatterne selv er højest usikker. Det forhold, at Novo Nordisk nu deklarerer, at der er tale om et farmakodynamisk studie, ændrer ikke herved, ligesom det ikke ændrer ved den bastante og pågående udformning af reklamematerialet, som Granskningsmandspanelet ligeledes påtaler som del af helhedsvurderingen. Afgørende er, at der ikke foreligger klinisk relevant dokumentation for de udsagn, som hele Novo Nordisks reklame er baseret på, og det sættes modtagere af reklamen - fortsat - ikke i stand til at gennemskue. Dette understøttes af, at modtagere af Reklamen er læsere af Dagens Medicin, som bl.a. udgøres af alment praktiserende læger og andre sundhedspersoner, der ikke nødvendigvis er speciallæger i diabetes eller har ekspertise inden for klinisk forskning. Disse modtagere af Reklamen er ikke i stand til at gennemskue, at angivelsen af "*Farmakodynamisk studie*" er udtryk for, at Novo Nordisks bombastiske reklameudsagn skal tages med et forbehold. Hertil kommer, at det videnskabelige grundlag for Novo Nordisk reklame udgøres af et af Novo Nordisk udvalgt og sponsoreret PK/PD-studie, der henset til T.S. Bailey et al 2017 og Abstract ikke udgør eller er udtryk for den samlede viden på området. Tværtimod er Novo Nordisk fuldt ud bekendt med, at der foreligger et tilsvarende PK/PD-studie, der konkluderer det modsatte af Novo Nordisks PK/PD-studie. Dette tilsvarende PK/PD-studie sponsoreret af Sanofi blev præsenteret ved posters side om side med Novo Nordisks PK/PD-studie ved "*The Annual Diabetes Technology Meeting*" i USA i november 2016. I forbindelse med konferencen "*Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease (WCIRDC)*" i USA i december 2016, hvor begge PK/PD-studier igen præsenteredes, udkom Abstract.

- Novo Nordisks "nye" reklame udgør ud fra en helhedsvurdering en overtrædelse af saglighedskravet og vildledningsforbuddet, jf. Reklamekodeks § 4 (2), 1. Kernen i nærværende sag er, hvorvidt det er sagligt at præsentere resultaterne fra det pågældende omstridte, eksperimentelle PK/PD studie på den måde, som Novo Nordisk gør i Reklamen. Der er tale om et studie på 57 patienter, der er fastende, der som et led i studiets design overdoseres med insulin, og som under studiets gennemførelse er placeret hvilende på et laboratorium og således ikke lever en normal hverdag. Studiet viser intet om, hvorvidt dets resultater har nogen klinisk relevans. Tværtimod tager forfatterne eksplicit forbehold for den kliniske relevans af de i studiet fundne forskelle mellem Tresiba® og Toujeo®. Endvidere er studiet ikke udtryk for den samlede kendte viden på området, som Novo Nordisk var bekendt med på tidspunktet for lanceringen af Reklamen. Studiet behandlet i T.S. Bailey et al 2017 og Abstract når den modsatte konklusion af T. Heise et al 2017, som

Reklamen baserer sig på. Denne videnskabelige usikkerhed, som studiet i T. Heise et al 2017 sammenholdt med studiet i T.S. Bailey et al 2017 og Abstract er udtryk for, fremgår ikke og kan ikke udledes af Reklamen. Disse væsentlige forbehold fremgår fortsat på ingen måde (hverken eksplicit eller implicit) af Reklamen. De få ændringer, som Novo Nordisk har foretaget i Reklamen, ændrer endvidere ikke ved, at Reklamen samlet set ikke sætter modtagerne i stand til at gennemskue, at studiets resultater reelt baserer sig på nogle eksperimentelle omstændigheder, der ikke afspejler virkeligheden i klinikken. Reklamen præsenterer fortsat de tre meget bombastiske udsagn om potens og variabilitet i en markant grafisk opsætning. Den blotte ændring af indholdet af dette udsagn fra "*Nyt studie*" i den tidligere version af Reklamen (reklamebrochuren) til "*Farmakodynamisk studie*" i den nuværende version af Reklamen gør ikke modtagere af Reklamen i stand til at gennemskue, at studiets resultater reelt skal tages med forbehold i forhold til studiets kliniske relevans. Dette forbehold ligger ikke i forståelsen af begrebet farmakodynamisk studie. Dette synspunkt gælder så meget desto mere, idet Reklamens målgruppe ikke udelukkende er specialiserede endokrinologer (diabeteslæger), men sundhedspersoner generelt, herunder alment praktiserende læger, sygeplejersker og andre faggrupper, der nok er sundhedspersoner, men ikke kan antages at have et særligt kendskab til PK/PD-studier på diabetesområdet. Ændringen til "*Farmakodynamisk studie*" gør heller ikke modtagere af reklamen i stand til at gennemskue, at resultaterne i T. Heise et al 2017 reelt er i strid med resultaterne i T.S. Bailey et al 2017 og Abstract.

- Den bastante og pågående udformning af Reklamen i bliver endvidere ikke mindre udtalt ved den blotte angivelse af "*Farmakodynamisk studie*" fremfor "*Nyt studie*". I forlængelse heraf bemærkes, at heller ikke de øvrige (ganske beskedne) ændringer i Reklamen foretaget af Novo Nordisk, gør modtagerne i stand til at gennemskue det datagrundlag, der ligger til grund for Novo Nordisks påstande, herunder især studiets manglende kliniske relevans. Disse ændringer, der i øvrigt præsenteres med en meget lille skrift sammenlignet med resten af Reklamen, angår derimod lægemidlets indikation samt en uspecifik henvisning til produktresuméet. Samlet set er det derfor Sanofis opfattelse, at sundspersoner, der præsenteres for Reklamen, rimeligvis må antage, at hér præsenteres klinisk relevante fordele ved Tresiba® i forhold til Toujeo®, der er baseret på studier, der sammenligner de to lægemidler i en klinisk relevant kontekst. Der er derfor overhængende risiko for, at modtagere af Reklamen får en fejlagtig opfattelse af, at der foreligger dokumentation for, at Tresiba® samlet set er Toujeo® overlegent. Det gøres på den baggrund gældende, at det er usagligt og vildledende at reklamere med så markante budskaber og grafiske opsætninger om Tresibas potens og variabilitet i forhold til Toujeo® på baggrund af et omstridt eksperimentelt PK/PD-studie uden klinisk relevans, hvis resultater strider imod resultaterne fra et andet samtidigt PK/PD-studie. I tillæg hertil gøres det gældende, at udsagnet om lavere potens ikke er fagligt relevant. Eventuelle forskelle i styrken har ingen klinisk betydning for patienten, der ifølge produktresuméerne netop er i individuel dosering. Den eneste relevans, som udsagn om styrkeforskelle eventuelt kunne have, er således i relation til prisen. Men derfor er det netop bemærkelsesværdigt, at Novo Nordisk i en sammenlignende reklame har valgt ikke at inkludere priserne for de omtalte lægemidler. Dette skyldes utvivlsomt, at Tresiba® er dyrere end Toujeo®. Men når Novo Nordisk vælger ikke at medtage priserne i reklamernes oversigt over væsentlige produktforskelle, så er det usag-

ligt, vildledende og irrelevant at reklamere med udsagn om potens (styrke) af lægemidlerne, når patienternes brug af lægemidlerne doseres individuelt. Det er på baggrund heraf Sanofis opfattelse, at Reklamen ikke er saglig og fyldestgørende men derimod på flere punkter vildledende.

- Reklamen udgør endvidere en overtrædelse af kravene til sammenlignende lægemiddelreklame, jf. Reklamekodeks § 8, stk. 3, der foreskriver, at sammenligninger mellem lægemidler ikke må være vildledende.

- Ankenævnet bør se bort fra den af Novo Nordisk opnåede forhåndsgodkendelse, allerede fordi Granskningsmandspanelet ved tildelingen af denne ikke har indhentet Sanofis bemærkninger, og navnlig da Novo Nordisk næppe loyalt har gjort Granskningsmandspanelet opmærksom på, at der fandtes tilsvarende PK/PD-studie, hvis resultater strider imod resultaterne i Reklamen. Granskningsmandspanelet har således formentlig manglet væsentlige oplysninger ved vurderingen af Novo Nordisks anmodning om forhåndsgodkendelse. Forhåndsgodkendelsen bør ikke føre til, at Novo Nordisk fritages for bødestraf i Ankenævnet, hvis forhåndsgodkendelsen er opnået, uden at Novo Nordisk har gjort opmærksom på resultaterne i det af Sanofi sponsorerede PK/PD-studie, T.S. Bailey et al 2017 og Abstract.

- Endelig bemærkes, at konsekvensen af ikke at gribe ind over for Reklamen vil være, at lægemiddelvirksomheder fremadrettet vil kunne udarbejde sammenlignende reklamer alene på baggrund af komparative, eksperimentelle PK/PDstudier. Dette vil kunne ske, til trods for at det pågældende komparative PK/PD-studies investigatorer specifikt har taget forbehold for studieresultaternes kliniske relevans, og at der foreligger nyere studier med kontrære studieresultater, når blot det i Reklamen angives, at der er tale om et "*Farmakodynamisk studie*". I nærværende konkurrencerelation vil det give Sanofi mulighed for på baggrund af T.S Bailey et al 2017 og Abstract at kommunikere det stik modsatte budskab af Reklamen over for sundhedspersoner, nemlig at Toujeo® er Tresiba® overlegent i relation til variabiliteten i blodsukkerniveauet, når blot Sanofi medtager "*Farmakodynamisk studie*" i Reklamen. Dette giver efter en uønsket tilstand, hvor sundhedspersoner ikke kan regne med, at de reklameudsagn, som kommunikerer af lægemiddelvirksomheder, baserer sig på et robust datagrundlag, og det underminerer kravene til dokumentation i § 7 i Reklamekodeks, herunder til at den samlede viden på området tages i betragtning.

- Novo Nordisk har nu gentagne gange i reklamemateriale for Tresiba® forbrudt sig mod reklamerne ved forseelser af identisk karakter. Effekten er, at det nu er lykkedes Novo Nordisk at påvirke sundhedspersoner med den retsstridige reklame uafbrudt siden i hvert fald 10. juli 2017 hvor Sanofi konstaterede Novo Nordisks tidligere Tresiba-reklamer. Ankenævnet bør se herpå med stor alvor og pålægge Novo Nordisk den højst mulige bøde for denne gentagelse af forseelsen. Af ovennævnte årsager bør det ikke tillægges vægt, at Granskningsmandspanelet har forhåndsgodkendt Reklamen.

Novo Nordisks bemærkninger

Novo Nordisk gør i brev af 5. marts 2018 navnlig følgende gældende:

- Novo Nordisk var i tæt og åben dialog med Granskningsmandspanelet efter afgørelsen i KO-2017-3953. Hensigten med denne dialog var at sikre, at et revideret materiale behørigt ville efterleve både afgørelsen og Reklamekodeks. Reklamematerialet og referencen blev i denne sammenhæng dybdegående belyst. Dialogen betød, at Novo Nordisk foretog de fornødne ændringer i materialet. I tillæg til de ændringer, som Sanofi bemærker, er grafikken i form af skrifttype og størrelse blev nedtonet for derved at imødekomme Granskningsmandspanelet's ønske om et mindre pågående udtryk.

- Sanofi henviser i ankebrevet til deres PK/PD studie, et studie som blev publiceret efter KO-2017-3953 samt efter forhåndsgodkendelsen. Novo Nordisk skal på det kraftigste afvise, at virksomheden skulle have vildledt ENLI ved fortællinger om dette studie. Påstanden er aldeles uforståelig, idet studiet adskillige gange blev omtalt i KO-2017-3953. Det er derfor ubestrideligt, at ENLI var bekendt hermed under behandlingen af forhåndsgodkendelsen. Granskningsmandspanelet har således draget den konklusion, at dette ikke var til hinder for en forhåndsgodkendelse af materialet.

- Sanofi påstår, at Ankenævnet bør ser bort fra forhåndsgodkendelsen, *"allerede fordi Granskningsmandspanelet ved tildelingen af denne ikke har indhentet Sanofis bemærkninger"*. ENLI har fuldt mandat til at vurdere materialer og tildele forhåndsgodkendelser og er ingenlunde forpligtet til at indhente en konkurrerende virksomheds bemærkninger hertil.

- T. Heise et al 2017 redegør for et double-blinded crossover PK/PD-studie, hvori deltog 57 patienter. Studiet gav entydigt grundlag for de tre udsagn i Reklamen. Det fremgår tydeligt af Reklamen, at der er tale om et farmakodynamisk studie, idet det er fremhævet i) med stor skrift i højre hjørne, ii) i en fodnote, og iii) i referencen nederst. Novo Nordisk har ligeledes entydigt defineret, hvad *"potens"* henviser til - altså den totale glukosesænkende effekt. Sanofi påstår, at brugen af et PK/PD studie som reference vil *"underminere kravene til dokumentation i § 7"*. Sanofi har dog tidligere medgivet, at dette er en lovlig kilde i overensstemmelse med Reklamekodeks § 7, stk. 5, jf. høringsbrev til KO-2017-3953 af den 13. oktober 2017, side 1, øverst. Novo Nordisk skal hertil bemærke, at T. Heise et al, 2017, er en videnskabeligt underbygget undersøgelse, offentliggjort i et anerkendt og uafhængigt fagtidsskrift, efter at have været undergivet en uvildig bedømmelse. Det er derfor ubestrideligt, at T. Heise et al 2017 efterlever kravene i Reklamekodeks § 7, stk. 5. Det fremgår ikke af Reklamekodeks eller andetsteds, at der i forbindelse med reklamemateriale skal sondres mellem PK/PD-studier og andre typer af kliniske studier.

Studiet i T. Heise et al, 2017, er naturligvis er *"et egentligt klinisk studie"*. Dette fremgår allerede af, at studiet er godkendt af de tyske myndigheder og den kompetente tyske etiske komité i henhold til reglerne om kliniske forsøg, samt gennemført i henhold til GCP, jf. T. Heise et al 2017, side 860, 1. spalte. Det er efter Novo Nordisks opfattelse notorisk, at anvendelse af PK/PD-studier er

den gængse metode, hvormed bl.a. lægemidlers variabilitet kan belyses. Sådanne studier er en fast del af et klinisk udviklingsprogram vedrørende et diabetesprodukt, jf. eksempelvis punkt 5 i både Tresibas og Toujeos produktresuméer. Novo Nordisk stiller sig således uforstående overfor bemærkningerne på side 3 og 4 i ankebrev af 15. februar 2018, hvor Sanofi bl.a. kritiserer PK/PD-studier for at være af *"eksperimentel karakter"* og for ikke at afspejle *"den kliniske virkelighed"*. Hvis sådan kritik var berettiget, ville det i øvrigt være problematisk at anvende kliniske forsøg som grundlag for nogen som helst former for udsagn eller dispositioner. Sanofis kritik forekommer endvidere uforståelig i lyset af, at Sanofi selv har gennemført *"et tilsvarende PK/PD studie"* jf. ankebrev af 15. februar 2018, side 4. Sanofi medgiver, at det pågældende studie i øvrigt blev foretaget på selv samme institut som det i bilag 2 beskrevne studie (Profil Institut für Stoffwechselforschung i Neuss, Tyskland). Også dette viser, at et PK/PD-studie er udtryk for gængs praksis.

- I KO-2017-3953 medgav Granskningsmandspanelet, at PK/PD studier kan bruges som reference jf. § 7, stk. 5. Granskningsmandspanelet afgjorde dog, at materialet i sin daværende form savnede tilstrækkelig information til at modtagende sundhedspersoner kunne gennemskue, at et farmakodynamisk studie var brugt som reference, jf. afgørelsens side 16. pkt. 3-4. Det fremgik entydigt af afgørelsen, samt af Novo Nordisks dialog med ENLI i forbindelse med forhåndsgodkendelsen, at Granskningsmandspanelets afgørelse kun relaterede sig til, at det skulle være tydeligt anført, at der var tale om et farmakodynamisk studie. Denne oplysning skulle således placeres prominent. De efterspurgte rettelser er implementeret, således at der nu er angivet - endog tre steder - at der er tale om et farmakodynamisk studie. Materialet kan ikke længere siges at savne denne information, og materialet er derfor bragt i fuld overensstemmelse med regelsættet.

- Sanofi synes at fokusere på, at det konkrete studie, som beskrevet i T. Heise et al 2017, angiveligt savner *"klinisk relevans"*, eller at den *"kliniske relevans"* er uafklaret, indtil der foreligger *"egentlige kliniske studier"* i form af *"head-to-head kliniske studier der sammenligner Toujeo med Tresiba"*, jf. nærmere side 6, sidste afsnit, i ankebrev af 15. februar 2018. Novo Nordisk skal her henvise til bemærkningerne ovenfor om, at T. Heise et al 2017, naturligvis er et *"egentligt klinisk studie"*.

- Den glukosesænkende effekt har i høj grad betydning for patienten. Mangelfuld information herom kan føre til alvorlig hypoglykæmi (overinsulinerig) eller risiko for ketoacidose (underinsulinerig). Begge tilstande er overordentlig farlige for patienten. Det er derfor Novo Nordisks synspunkt, at viden om et insulins potens og variabilitet har betydning for patientsikkerheden, og dermed er af faglig relevans for behandlende sundhedspersoner. Hvorvidt dette bør have en klinisk betydning for en konkret patient, er op til behandlende læges diskretion. Netop derfor har Novo Nordisk ikke i sine reklamematerialer tilføjet bemærkninger om, hvorvidt lægen bør overveje andre behandlingsvalg. Novo Nordisk har således loyalt fremlagt studiedata til relevante sundhedspersoner, som derefter må anlægge deres sundhedsfaglige vurdering af, hvorvidt det bør have en klinisk betydning for deres konkrete patienter.

- Sundhedspersoner behøver ikke særlig indsigt i diabetes eller kliniske studier for at se at gennemskue oplysninger om farmakodynamik, idet dette udgør almen viden for sundhedspersoner. Det er både Granskningsmandspanelet og Novo Nordisks standpunkt, at modtagende sundhedspersoner vil se sig i stand til at vurdere materialets udsagn herom, ved oplysningen om at der her er tale om et farmakodynamisk studie.

- Sanofi anfører, at *"når Novo Nordisk vælger ikke at medtage priserne i reklamernes oversigt over væsentlige produktforskelle, så er det usagligt, vildledende og irrelevant at reklamere med udsagn om potens (styrke) af lægemidlerne, når patienternes brug af lægemidlerne doseres individuelt"* jf. ankebreve af 15. februar 2018, side 7, afsnit 7. Vejledningen til Reklamekodeks fastlægger imidlertid, at *"pris skal alene oplyses ved en sammenlignende reklame, hvis der frembringes prisudsagn i reklamen"*, jf. side 35, øverst. Der er altså ikke en forpligtelse til at omtale pris i en sammenlignende reklame, såfremt der ikke i øvrigt er prisudsagn. Det er derfor Novo Nordisks opfattelse, at materialet også på dette punkt er i fuld overensstemmelse med regelsættet.

- Novo Nordisk bestrider, at studiet behandlet i T.S. Bailey et al 2017 og Abstract når den modsatte konklusion af T. Heise et al 2017, samt at der skulle være *"videnskabelig usikkerhed"*, jf. ankebreve af 23. februar, side 6, midt for. Novo Nordisk bestrider endvidere Sanofis påstande om, at T. Heise et al 2017 *"ikke udgør eller er udtryk for den samlede viden på området"*, jf. side 5, sidste afsnit. Det er Novo Nordisks opfattelse, at T. Heise et al 2017 og T.S. Bailey et al 2017 ikke er direkte sammenlignelige studier. T. Heise et al 2017 målte dag-til-dag variabilitet, indenfor-dagen variabilitet og potens - med det primære formål at måle dag-til-dag variabilitet. Dette er anderledes end T.S. Bailey et al 2017, som kun målte indenfor-dagen variabilitet. Det var altså alene målinger af indenfor-dagen variabilitet, som begge studier vedrørte. Fælles for begge studier er, at de undersøgte den enkelte patients indenfor-dagen fluktuationer omkring den gennemsnitlige variabilitetskurve. De adskiller sig dog betragteligt ved, at T. Heise et al 2017 benyttede relative fluktuationer, hvor der blev taget højde for forskellen i potens mellem de to insuliner, samt ved at man havde 2 x 3 clamps per insulin og derfor brugte gennemsnittet af målingerne. I Sanofis studie i T.S. Bailey et al 2017 blev der undersøgt absolutte fluktuationer, hvor der ikke blev taget højde for forskellen i potens. Derudover blev indenfor-dagen variabilitet beregnet ud fra kun 1 måling per insulin. Studiedesignet i T. Heise et al 2017 og T.S. Bailey et al 2017 var også væsentligt forskelligt. I T. Heise et al 2017 deltog 57 patienter med 2 x 3 clamps for hver patient - i alt 342 clamps, ligesom der var tre clamps målinger per insulin. Dette anderledes end i Sanofis studie i T.S. Bailey et al 2017, hvor kun 24 patienter deltog med 2 x 1 clamps - i alt 48 clamps. Endelig blev der i T. Heise et al 2017 brugt et konfidensinterval på 95 % - hvilket må siges at være det mest sædvanlige - hvorimod der i T.S. Bailey et al 2017 blev brugt et konfidensinterval på 90 %. Det kan derfor sluttes, at studierne var designet betragteligt forskelligt, ligesom de havde divergerende definerede formål. Det er endvidere alment kendt og accepteret, at Tresiba er mere potent end Toujeo. Dette er endda tydeligt anerkendt i Sanofis eget PK/PD studie: *"...study showed that overall PD activity over 24 hours, as measured in the clamp setting by the area under the GIR over time curve (GIR-AUC0-24) was lower with Gla-300 than Deg-100. [...] This observation was well expected..."*, jf. T.S. Bailey et

al 2017. I denne sammenhæng skal det tillige bemærkes, at Toujeos produktresumé fastlægger, at *"Styrken af dette præparat er angivet i enheder. Disse enheder er ikke de samme som IE eller enheder som angiver styrken af andre insulin analoger"*, jf. produktresumé for Toujeo. Udsagnene i Reklamen er derfor i overensstemmelse med den herskende opfattelse af styrken på henholdsvis Tresiba og Toujeo. Det bestrides sammenfattende helt principielt, at to studier med betydeligt forskelligt studiedesign og forskellige definerede formål kan siges at udgøre en *"samlet viden på området"*. Det er derfor Novo Nordisks standpunkt, at studieresultaterne i T. Heise et al 2017 forsæt kan kommunikeres til sundhedspersoner ved Reklamen, uagtet Sanofis publicering af studiet i T.S. Bailey et al 2017. Reklamen er således i fuld overensstemmelse med kravene i Reklamekodeks § 4, stk. 2 samt §§ 7-8.

- Sanofi påstår, at sagen bør behandles som et gentagelsestilfælde jf. § 3, stk. 3 i Sanktions- og gebyrregulativet for ENLI. Materialet iagttager samtlige krav til sammenlignende reklame efter Reklamekodeks, ligesom materialet er brugt efter tildelingen af en forhåndsgodkendelse. Der kan derfor ikke blive tale om en overtrædelse af regelsættet eller gentagelsestilfælde.

Granskningsmandspanelets anbringender

Granskningsmandspanelet gør i afgørelsen af 22. januar 2018 og høringssvar af 5. marts 2018 navnlig følgende gældende:

- Sanofi sætter spørgsmålstejn ved, om Novo Nordisk kan referere til det eksperimentelle PK/PD-studie, og benytte det i Reklamen, hvor virksomheden sammenligner Tresiba med Sanofis lægemiddel Toujeo. Et farmakodynamisk studium er en undersøgelse (evt. hypotesegenererende), hvor man i en lille gruppe af personer (kan være både raske forsøgspersoner og patienter) undersøger virkningsmekanismer (dynamik), f.eks. på receptorer-plan. Et farmakodynamisk studie kan ikke sammenlignes med de store RCT-studier, men det er på ingen måde Granskningsmandspanelets vurdering, at farmakodynamisk studie er *"usaglig, ufyldestgørende, irrelevant og vildledende"* at anvende i en sammenlignende reklame. Præciseringen af, at der netop er tale om et farmakodynamisk studie gør, at læseren kan gennemskue, hvilket datagrundlag, der ligger til grund for de claims, der fremføres i materialet. Udsagnene i Reklamen er i overensstemmelse med konklusionerne i studiet. Der er således ikke noget faktuel forkert i det, som Novo Nordisk anfører i Reklamen. Granskningsmandspanelet fastholder således, at et farmakodynamisk studie kan anvendes som grundlag for en sammenlignende reklame forudsat, at det af reklamen tydeligt fremgår, hvilken type studie, der er tale om.

- Sanofi anfører, at *"læsere af Dagens Medicin, som bl.a. udgøres af alment praktiserende læger og andre sundhedspersoner, der ikke nødvendigvis er speciallæger i diabetes eller har ekspertise inden for klinisk forskning"* er modtagere af Reklamen, og at de ikke er i stand til at gennemskue,

at angivelsen af "*Farmakodynamisk studie*" betyder, at resultaterne af studiet skal tages med forbehold. Sundhedspersoner defineres i reklamebekendtgørelsen § 1, stk. 3, som "*læger, tandlæger, dyrlæger, farmaceuter, sygeplejersker, veterinærsygeplejersker, farmakonomer, jordmødre, bioanalytikere, kliniske diætister, radiografer, social- og sundhedsassistenter og studerende inden for disse fag*". Der er således tale om en meget bred definition. Det er Granskningsmandspanelet's vurdering, at en reklame kan målrettes en faggruppe inden for definitionen af en sundhedsperson, således at der kan bruges fagudtryk, som f.eks. lægen forstår, men som f.eks. en klinisk diætist, en radiograf eller en social- og sundhedsassistent, og herunder studerende, måske ikke forstår. Det er endvidere Granskningsmandspanelet's vurdering, at en alment praktiserende læge generelt har viden om diabetes samt generel viden om klinisk forskning, herunder kan kende forskel på et RCT- og et farmakodynamisk studie.

- Sanofi anfører, at Ankenævnet bør se bort fra den af Novo Nordisk opnåede forhåndsgodkendelse af Reklamen, da Granskningsmandspanelet ikke har indhentet Sanofis bemærkninger, og da Novo Nordisk "*næppe loyalt har gjort Granskningsmandspanelet opmærksom på, at der fandtes tilsvarende PK/PD-studie, hvis resultater strider imod resultaterne*" af Novo Nordisks PK/PD-studie. Granskningsmandspanelet er ikke forpligtet til i forbindelse med en anmodning om forhåndsgodkendelse af en sammenlignende reklame at indhente bemærkninger fra den konkurrerende virksomhed, jf. Sagsbehandlingsreglerne for ENLI § 6 modsætningsvist. Ifølge § 6, stk. 2 i Sagsbehandlingsreglerne for ENLI er det virksomhedens ansvar at tilvejebringe den nødvendige og retvisende information om aktiviteten i forbindelse med anmodningen, således at Granskningsmandspanelet kan træffe afgørelse om forhåndsgodkendelse på et oplyst grundlag.

- Det studie, der ligger til grund for Reklamen og de statements der fremføres er T. Heise et al 2017. Studiet er publiceret online den 23. april 2017 og var funded af Novo Nordisk. Det studie, som Sanofi henviser til er T.S Bailey et al 2017. Artiklen var tilgængeligt online den 16. november 2017 og studiet var funded af Sanofi. Sanofis studie er lige som det tilsvarende fra Novo Nordisk et clamp studie. Om Novo Nordisk har været i god eller ond tro i forhold til den opnåede forhåndsvurdering kan Granskningsmandspanelet ikke umiddelbart vurdere. Følgende kan dog bemærkes om tidsforløbet: 23. april 2017: Studiet (funded af Novo Nordisk), som Novo Nordisk anvender som reference, publiceres online. 15. september 2017: Sanofi klager til ENLI over Novo Nordisks reklame (KO-2017-3953). 7. november 2017: Granskningsmandspanelet træffer afgørelse i klagesagen. 15. november 2017: Novo Nordisk anmoder Granskningsmandspanelet om en forhåndsvurdering af tilrettet materiale efter forudgående at have været i telefonisk kontakt med Granskningsmandspanelet vedrørende vejledning om tilretning. 16. november 2017: Studiet (funded af Sanofi), som Sanofi henviser til i ankeskrivelsen, er tilgængeligt online. 4. december 2017: Granskningsmandspanelet godkender endeligt Novo Nordisks reklame i forbindelse med en supplerende forhåndsgodkendelse. 15. januar 2018: Sanofi klager over Novo Nordisks tilrettede reklamemateriale. 22. januar 2018: Granskningsmandspanelet afviser Sanofis klage med henvisning til nylig forhåndsgodkendelse. 15. februar 2018: Sanofi anker Granskningsmandspanelet's afvisning af klagen og oplyser i den forbindelse, at de har fået deres PK/PD-studie publiceret 16. november 2017.

- Granskningsmandspanelet har ikke i forbindelse med vurderingen af anmodningen om forhåndsgodkendelse undersøgt, om der har været andre studier, der viste modsatrettede resultater. Novo Nordisk har ej heller oplyst om dette. Det primære omdrejningspunkt i forbindelse med forhåndsgodkendelsen var at få datagrundlaget fremhævet i Reklamen, således at læseren kunne gennemskue, hvilket datagrundlag, der ligger til grund for de claims, der fremføres. Det fremgår af Sagsbehandlingsreglernes § 6, stk. 4, at hvis Granskningsmandspanelet efterfølgende bliver bekendt med information, som indikerer et brud på reglerne, bortfalder forhåndsgodkendelsen, og Granskningsmandspanelet kan indlede en sag på det foreliggende grundlag.

- Det fremgår af vejledningen til Reklamekodeks § 8, stk. 2, at *"I forbindelse med henvisninger til relevante studier bemærkes det, at man ikke må udvælge sig ét enkelt studie, der angiver positive resultater for virksomhedens lægemiddel, såfremt det fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på området, jf. også § 7, stk. 3. Der skal angives udtømmende nyere/relevante referencer, som skal være bragt i anerkendte tidsskrifter, indekseret på niveau med Pub-Med og Embase"*. Granskningsmandspanelet er blevet bekendt med den publicerede artikel om Sanofis lægemiddel ved Sanofis ankeskrivelse af 15. februar 2018. Granskningsmandspanelet har ikke undersøgt, hvorvidt der foreligger øvrige studier, der peger i den ene eller anden retning i forhold til det omhandlede farmakodynamiske studie, som Novo Nordisk anvender som referencegrundlag, og hvorvidt den af Novo anvendte reference således kan siges at være *"misvisende i forhold til den samlede viden på området"*. Det er dog Granskningsmandspanelet opfattelse, at Sanofis anke primært går på, om et PK/PD-studie i det hele taget kan anvendes som referencegrundlag i en reklame, herunder særligt i en sammenlignende reklame og sekundært, om det i så fald er tilstrækkeligt - som vurderet af Granskningsmandspanelet - at der tydeligt oplyses om studieforholdene i reklamen mht. læserens forståelse af datagrundlaget. Granskningsmandspanelet vil således afvente Ankenævnets afgørelse førend det vurderes, om der skal indledes yderligere sagsskridt vedrørende brug af referencen, da det nu er kendt, at der foreligger en reference fra Sanofi, som indgår i den samlede viden på området.

Ankenævnets bemærkninger og konklusion

Ankenævnet kan tilslutte sig, at farmakodynamiske undersøgelser overordnet set kan benyttes som dokumentation for oplysninger om et lægemiddel, i det omfang betingelserne i Reklamekodeks § 7, stk. 5 er opfyldt. Der må således kun anvendes videnskabeligt underbyggede undersøgelser, der har været offentliggjort i uafhængige og anerkendte danske eller udenlandske værker, fagtidsskrifter e.l., og som forud for offentliggørelsen har været undergivet en uvildig bedømmelse.

Den af Novo Nordisk benyttede reference i Reklamen overholder Reklamekodeks § 7, stk. 5.

Ankenævnet vurderer, at der fortsat efter tilretningen af Reklamen er risiko for, at relevante læsere med udgangspunkt i resultaterne fra referencen kan få en opfattelse af, at Tresiba samlet set er Toujeo overlegent - uanset disse resultater ifølge referencen skal tages med forbehold. Ankenævnet lægger navnlig vægt på, at der næppe blandt alment praktiserende læger og andre læsere i målgruppen for Reklamen er viden - eller tilstrækkelig viden - om karakteren og indholdet af farmakodynamiske undersøgelser med henblik på at kunne forstå og vurdere betydningen af referencen. Reklamen burde derfor have indeholdt yderligere oplysninger om datagrundlaget og undersøgelsens indhold med henblik på at sikre læsernes forståelse af grundlaget for udsagnene i Reklamen. Dermed er Reklamen i strid med kravene i Reklamekodeks § 4, stk. 2.

I forbindelse med henvisninger til relevante studier må der ikke udvælges ét enkelt studie, der angiver positive resultater for virksomhedens lægemiddel, hvis det fremstår misvisende i forhold til den samlede viden på området. Der skal angives udtømmende nyere/relevante referencer offentliggjort i anerkendte tidsskrifter, jf. Vejledningen til Reklamekodeks § 8, stk. 1.

Endelig bemærkes, at Granskningsmandspanelet ikke har været forpligtet til at indhente bemærkninger fra Sanofi i tilknytning til anmodningen fra Novo Nordisk om forhåndsgodkendelse af Reklamen, jf. Sagsbehandlingsregler for ENLI § 6 e.c.

Ankenævnets afgørelse

Granskningsmandspanelet's afgørelse af 22. januar 2018 i sag KO-2018-0230 ændres, idet Novo Nordisks reklame er i strid med Reklamekodeks § 4, stk. 2. Forhåndsgodkendelsen af 4. december 2017 bortfalder dermed.

Novo Nordisk pålægges at ophøre med at anvende Reklamen i den foreliggende form, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 1, litra b).

Efter omstændighederne, herunder at Novo Nordisk havde opnået forhåndsgodkendelse af Reklamen, pålægges virksomheden ikke yderligere sanktioner, jf. Sanktions- og gebyrregulativ for ENLI § 1, stk. 3 og 4.