

Rådets ankenemnd («Ankenemnden») avholdt 4. mai 2018 møte i anledning anke fremsatt av GlaxoSmithKline AS («GSK» eller den «ankende part») over vedtak truffet av Rådet for legemiddelinformasjon («Rådet») 15. januar 2018 i sak R0417.

Tilstede i møtet var Ankenemndens medlemmer: Jan-Fredrik Wilhelmsen (leder), Tove Karlsrud og Knut E. A. Lundin. Partene var ikke innkalt til møtet, jf § 5-3 nr. 5 i vedtektene for Rådet og Ankenemnden.

Etter rådslagning ble det 8. mai 2018 truffet slikt

Vedtak:

Saksforholdet

Saken gjelder reklame for legemidlet Anoro; et medikament til behandling av voksne pasienter med kronisk obstruktiv lungesykdom (kols) som markedsføres av GSK. Konkret knytter saken seg til følgende reklamemateriell:

Anoro brosjyre (NOR/UCV/0021/17) og Anoro presentasjon (NOR/UCV/0017/17(1)),
Anoro annonse fra *Best Practice* (NOR/UCV/0019/16) og
Anoro annonse fra *Dagens medisin* (NOR/UCV/0010/17)

Boehringer Ingelheim har i klage til Rådet gjort gjeldende at dette reklamemateriellet på flere punkter var i strid med bransjens Regler for markedsføring av legemidler. På bakgrunn av klagen vurderte Rådet følgende klageforhold/påstander:

- 1) Vurdering av påstanden «Den første direkte sammenlignende studien: Anoro har vist bedre effekt enn Spiolto» (Anoro brosjyre (NOR/UCV/0021/17) og Anoro presentasjon (NOR/UCV/0017/17(1)))
- 2) Vurdering av påstanden «Forskriv Anoro for større forbedring i lungefunksjon vs. Spiolto» (Anoro brosjyre (NOR/UCV/0021/17) og Anoro presentasjon (NOR/UCV/0017/17(1)))
- 3) Vurdering av påstanden «Forskriv Anoro til dine kolspasienter slik at de får en enkel inhalator som er klar til bruk» (Anoro brosjyre (NOR/UCV/0021/17) og Anoro presentasjon (NOR/UCV/0017/17(1)))
- 4) Krav om balansert reklame. Sikkerhetsinformasjon (Anoro brosjyre (NOR/UCV/0021/17) og Anoro presentasjon (NOR/UCV/0017/17(1)))
- 5) Vurdering av påstanden «*Start kols-behandlingen med Anoro Ellipta for signifikant forbedring av lungefunksjonen vs. Spiriva Handihaler™ 1,2a **» (Anoro annonse fra *Best Practice* (NOR/UCV/0019/16))
- 6) Vurdering av påstanden «*Han økte sin lungefunksjon signifikant når han trappet opp fra Tiotropium til Anoro Ellipta 1**» (Anoro annonse fra *Dagens medisin* (NOR/UCV/0010/17))

Rådet kom i sin avgjørelse 15. januar 2018 til at det forelå regelbrudd under alle seks punkter. Regelbruddene ble sanksjonert med et gebyr på 130 000 kroner.

GSK har i brev 14. februar 2018 anket avgjørelsen. Anken gjelder fullt ut klageforhold 1 (påstanden «større forbedring av lungefunksjon») og klageforhold 4 (kravet til sikkerhetsinformasjon) ovenfor.

Når det gjelder klageforhold 2 (utsagnet «forskriv Anoro til dine kolspasienter for større forbedring i lungefunksjon») og klageforhold 3 (utsagnet «forskriv Anoro til dine kolspasienter slik at de får en enkel inhalator som er klar til bruk»), har GSK i anken tatt Rådets avgjørelse «til etterretning» og uttalt at reklamemateriellet vil bli endret på disse punktene. Samtidig har GSK oppfordret Ankenemnden å vurdere om forholdene «faktisk var et regelbrudd». I og med at GSK i praksis har rettet seg etter Rådets vurdering, kan det være tvilsomt om GSK har den tilstrekkelige rettslige interesse i å få vurdert spørsmålet om regelbrudd i en ankeomgang. Rådet og Ankenemnden har imidlertid også en veiledende funksjon, jf vedtektene § 1-2 nr 2. Ankenemnden vil derfor i samsvar med GSKs ønske ta stilling til om de to utsagnene dekket av klageforhold 2 og 3 har karakter av regelbrudd.

Rådets vurdering av påstandene i klageforhold 5 og 6 er det ikke anket over. De må likevel tas hensyn til i den samlede og skjønnsmessige vurderingen av gebyrets størrelse som GSK har presisert å være en del ankegenstanden.

På bakgrunn av GSK's anke har Rådet foretatt en fornyet drøftelse av saksforholdet i møte 9. april 2018. Rådet fant ikke grunn til å endre noen del av sin avgjørelse. Saken ble besluttet oversendt til Ankenemnden som mottok sakens dokumenter 25. april 2018.

Ankenemnden går i det følgende over til å vurdere de enkelte klageforholdene som er omfattet av anken.

Vurdering av påstanden «Den første direkte sammenlignende studien: Anoro har vist bedre effekt enn Spiolto» (Anoro brosjyre (NOR/UCV/0021/17) og Anoro presentasjon (NOR/UCV/0017/17(1)) (klageforhold 1)

Referansen for denne påstanden er Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA *et al.* Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2518-33. Studiens primære endepunkt er «through FEV₁», det vil si evnen til å puste kraftig ut. Studiens hovedkonklusjon er at det foreligger en statistisk signifikant forskjell i through FEV₁ mellom Anoro og Spiolto i favør av Anoro.

Da **Rådet** opprinnelig behandlet saken i sitt møte 15. januar 2018, ble det lagt til grunn at de aktuelle legemidlenes påvirkning av evnen til å puste kraftig ut ikke kunne vektlegges for en vurdering av legemidlenes kliniske effekt. Dette fremkommer blant annet av følgende uttalelser i Rådets avgjørelse:

«Den aktuelle studiens primære endepunkt er «through FEV₁», det vil si evnen til å puste kraftig ut. Dette er en parameter det synes å være enighet om, også mellom partene, at i isolasjon ikke kan vektlegges for vurdering av legemidlers effekt blant KOLS pasienter.

Den aktuelle studien rapporterer at ingen forskjell i klinisk effekt ble observert.

Bruk av begrepet «effekt», uten nærmere presisering, i reklame for nettopp *legemidler* vil etter Rådets vurdering bli oppfattet som et budskap om klinisk effekt, altså at effekten gjelder terapeutisk relevante parametere. Dette følger av en naturlig språkforståelse. Den aktuelle referansen gir ikke dekning for en påstand om at Anoro har bedre *klinisk relevant effekt* enn Spiolto.»

Rådet vurderte videre at noten der det fremkommer at effekten gjelder evnene til å puste kraftig ut var uten betydning:

«Noten med opplysningen om at effekten gjelder «større forbedring av through FEV₁ sammenlignet med» konkurrenten står med svært små bokstaver lenger nede på siden. Det opplyses ikke i noten at FEV₁ ikke anses klinisk relevant.

Etter Rådets vurdering er det på det rene at den aktuelle studien ikke gir dekning for påstanden om at «Anoro har vist bedre effekt enn Spiolto». Etter Rådets vurdering avhjelpest ikke den manglende dekningen av at påstanden følges av * 1 og den informasjon som gis i noten.»

Dette synet er imøtegått av **GSK** i anken:

«Vi har skrevet tydelig i våre tilsvarende at FEV₁/lungesfunksjon er et akseptert primært endepunkt for å vurdere bronkodilaterende legemidlers effekt på lungesfunksjon hos kolspasienter. Rådet har lagt feil faktum til grunn for avgjørelsen om bruk og omtale av FEV₁ i reklamen. FEV₁ er primærendepunkt i studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelse for både Anoro og Spiolto. I Anoro SPC er ml-forbedring av trough FEV₁ oppgitt å ligge innenfor 52-112 ml sammenlignet med LABA eller LAMA i monoterapi.

Rådet skriver selv at det ikke er nødvendig å gå nærmere inn på en drøftelse av denne studiens kvalitet. Publikasjonen er allerede fagfellevurdert. Følgelig må Rådet forholde seg til artikkelens konklusjoner og funn som beskrevet i bransjereguleringens punkt 8.10 Sitater. Rådet skriver at «*Den aktuelle studien rapporterer at ingen forskjell i klinisk effekt ble observert.*» Denne påstanden fra Rådet er ikke korrekt i forhold til det som står i denne fagfellevurderte publikasjonens konklusjon (vår understrekning):

In this first direct comparison of the once-daily fixed-dose LAMA/LABA combinations UMEC/VI and TIO/OLO, superiority was observed with UMEC/VI for the primary end point of trough FEV₁ at week 8 in patients with symptomatic COPD. This finding confirms the results of previous indirect LAMA/LABA comparisons, and shows that an efficacy gradient exists within the LAMA/LABA class.

Rådet skriver om brosjyrens forside at «*Det opplyses ikke i noten at FEV₁ ikke anses klinisk relevant.*» Denne påstanden fra Rådet stemmer ikke med referansen. Artikkelens diskusjon beskriver videre klinisk relevante forskjeller (vår understrekning):

«Patients receiving UMEC/VI had twofold increased odds of experiencing a clinically meaningful increase from baseline in trough FEV₁ at both week 4 and week 8 compared with those receiving TIO/OLO. In addition, individual patient responses demonstrated that 52% of patients reported a more than 100-mL better increase with UMEC/VI compared with TIO/OLO, with only 19% achieving a similar magnitude of benefit in the opposite direction. Achieving this clinically important treatment goal more frequently with UMEC/VI compared with TIO/OLO is likely to be important in COPD, as it has been shown over longer assessment periods to be associated with a reduced risk of future exacerbations, with a 100-mL increase in trough FEV₁ from the baseline resulting in an estimated 12–21% decrease in

exacerbation rates, with a 28-30% rate reduction for responders compared with nonresponders [31–34].”

Vi kan ikke se at Rådet har anledning til å legge bot for fremlegging av anerkjente kliniske funksjonsparametere fra en fagfelleverdert publikasjon, hvor begrunnelse er Rådets egen formening om klinisk relevans uten bakgrunn i referansen som benyttes i reklamen.»

Da **Rådet** påny vurderte saken i sitt møte 9. april 2018 ble det på denne bakgrunn lagt til grunn at det ikke var enighet mellom partene at parameteren through FEV₁ i isolasjon var uten betydning for vurdering av legemidlers effekt blant kols-pasienter. Rådet opprettholdt likefullt sitt syn om at måling av lungefunksjon alene er utilstrekkelig for vurdering av terapeutisk effekt. Rådet fant støtte for sitt syn om dette i ulike kilder, blant annet fra European Medicines Agency, EMA, den vitenskapelige retningslinjekomite Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, GOLD, samt hvordan norske retningslinjer vurderer effekter av KOLS-legemidler. Rådets konklusjon ble blant annet trukket på bakgrunn av en retningslinje fra EMA:

«Rådet viser til EMAs “Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)” av 21. juni 2012. I avsnitt om «Strategy and design of clinical trials» fremkommer følgende anbefaling under drøftelse av primær endepunkt; jf. side 13:

«Measurement of lung function parameters alone is considered to be insufficient in the assessment of therapeutic effect. If lung function is selected as a primary endpoint (FEV₁ would be the parameter of choice), additional evidence of efficacy must be demonstrated through the use of a co-primary endpoint, which should either be a symptom-based endpoint or a patient-related endpoint».

I følge EMA kreves altså “additional evidence of efficacy (...) through the use of a co-primary endpoint, which should either be a symptom-based endpoint or a patient-related endpoint” når studiens primær endepunkt er FEV.

Måling av lungefunksjon alene er ifølge EMA utilstrekkelig for vurdering av terapeutisk effekt.»

Rådet fant også støtte for sitt syn i Helse- og omsorgsdepartementets (HOD) vedtak av 21. juni 2015 i den såkalte Pathos-saken. I Rådets vedtak er denne saken beskrevet slik:

«HOD gjør her en vurdering i henhold til legemiddelforskriften § 13-7 tredje ledd og de krav som stilles til dokumentasjon av et legemiddels egenskaper og virkninger. Konkret gjaldt saken, som her, en sammenlignende reklame. HOD beskriver på side 12 de særlige hensyn som gjør seg gjeldende for studier som skal brukes som referanse for påstand om at eget produkt er bedre enn konkurrentens.:

«En påstand, i markedsføring av et legemiddel, om at det er bedre enn et annet, vurderer departementet som en meget avgjørende opplysning for forskriver. Det må derfor stilles strenge krav til påstandens dokumentasjon. Etter departementets syn må en slik påstand være dokumentert tilsvarende med det som kreves ved godkjenning av legemidler med hensyn til å hevde at et legemiddel er bedre enn et annet.»

HOD viser til at påstand om at eget produkt er bedre enn konkurrentens ” må (...) være dokumentert tilsvarende med det som kreves ved godkjenning av legemidler”. Det stilles med andre ord høye krav til evidensgrad og vitenskapelig verdi.

HOD beskriver hvilke krav som bør stilles:

«For å kunne hevde at et legemiddel er bedre enn et annet så må det normalt foreligge et sammenliknende kontrollert klinisk effektstudie. En tre-armet studie er å foretrekke, men det er ikke alltid etisk riktig å gi syke pasienter placebo. Studien må ha en protokoll og en rapport. En slik studie bør være dobbeltblindet, randomisert, være tilstrekkelig robust og være lang nok til å gi et riktig bilde av effekten. I tillegg må en slik studie ha nok pasienter til å kunne vurdere sikkerheten. Når det gjøres en vurdering av effekten og sikkerheten, vurderes det om studiedesignet er i henhold til protokollen, om de riktige pasientene er innrullert, om den pre-definerte kliniske relevante effekten er nådd, om den er statistisk signifikant og om studien har riktige endepunkter.»

HODs uttalelse er generell i sin form og ikke begrenset til retrospektive undersøkelser.»

Dette ledet Rådet frem til følgende konklusjon:

«Samlet sett finner ikke Rådet støtte for at denne studiens funn av statistisk signifiant forskjell i though FEV₁ gir tilstrekkelig vitenskaplig dekning for påstanden "Den første direkte sammenlignende studien: Anoro har vist bedre effekt enn Spiolto».

Rådet tar følgelig ikke GSKs anke til følge hva gjelder ankens punkt 3.1.»

Ankenemnden ser slik på denne delen av saken:

Det aktuelle utsagnet formidler et budskap om at AnOra har bedre klinisk effekt på kols-pasienter enn Spiolto. Det følger av LMIs bransjeregler at en slik påstand må ha dekning i en gyldig referanse og at sammenligningen må fremstå som balansert, rettferdig og objektiv, jf punkt 8.9 og punkt 8.12.

Referansen for påstanden om Anoros overlegne kliniske effekt sammenligne med Spiolto er Feldman GJ, Sousa AR, Lipson DA *et al.* Comparative Efficacy of Once-Daily Umeclidinium/Vilanterol and Tiotropium/Olodaterol Therapy in Symptomatic Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Study. *Adv Ther* 2017; 34(11): 2518-33. Det avgjørende spørsmålet om det foreligger et brudd på regelverket eller ikke, blir derfor om denne studien gir dekning for påstanden om at Anoro har bedre klinisk effekt enn Spiolto.

På samme måte som Rådet vil Ankenemnden besvare dette spørsmålet benektende. Den aktuelle studiens primære endepunkt er «through FEV₁», det vil si evnen til å puste kraftig ut. Studien gir med andre ord dekning for at Anoro gir pasientene en fordel når det gjelder evnen til å puste kraftig ut sammenlignet med Spiolto. Selv om det er slik at evnen til å puste kraftig ut har klinisk betydning for kols-pasienter, kan man ikke på det grunnlag slutte at bruken av Anoro samlet sett gir en bedre klinisk effekt enn bruken av Spiolto. Det vil være en rekke parametre som bestemmer den samlede kliniske effekt. Dette er bakgrunnen for at det i EMAs retningslinjer er slått fast at «Measurement of lung function parameters alone is considered to be insufficient in the measurement of therapeutic effect».

Ankenemnden slutter seg ellers til Rådets konklusjon og begrunnelse. Nemndens konklusjon blir derfor at anken på dette punkt skal forkastes.

Vurdering av påstanden «Forskriv Anoro for større forbedring i lungefunksjon vs. Spiolto (klageforhold 2)

Ankenemnden kan ikke se at denne påstanden kommer i noen annen stilling enn påstanden om «bedre effekt» som det nettopp er redegjort for. Påstanden mangler dekning i den referansen det er vist til.

Anken blir derfor forkastet også på dette punkt.

Vurdering av påstanden «Forskriv Anoro til dine kolspasienter slik at de får en enkel inhalator som er klar til bruk». (klageforhold 3)

Referansene for denne påstanden er Svedsater H. Dale P. Garrill K et al. Qualitative assessment of attributes and ease of use the ELLPITA dry powder inhaler for delivery maintenance therapy for asthma and COPD. *BMC Palm Med* 2013;13:72. doi: 10.1186/1471-2466-13-72 og Svedsater H. Jacques L. Goldfrad C et al. Ease of use of the ELLIPTA dry powder inhaler: data from three randomized controlled trials in patients with asthma. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014 26:24: 14019. doi: 10.1186/1471-2466-13-72. Etter Ankenemndens syn gir disse referansene tilstrekkelig dekning for påstanden om at Anoro tilbyr en enkel inhalator som er klar til bruk.

Bruken av den bydende formen «forskriv» er uheldig, men ikke i seg selv tilstrekkelig for å konstatere et regelbrudd. I sin sammenheng må enhver reklamesak for reseptbelagte legemidler måtte oppfattes som en oppfordring om bruk og dermed at de blir forskrevet. At dette budskapet kommer direkte til uttrykk, bør derfor ikke innebære en avgjørende forskjell for spørsmålet om det foreligger et regelbrudd eller ikke.

Ankenemnden har notert at GSK i praksis vil ta Rådets oppfatning til etterretning og endre sin reklame for Anoro på dette punkt. I samsvar med GSK ønske og oppfatning konstaterer Ankenemnden likevel at det aktuelle utsagn ikke representerer et regelbrudd. Anken tas på dette punkt til følge.

Vurdering av kravet om balansert reklame. Sikkerhetsinformasjon. (klageforhold 4)

Punkt 8.4 i LMIs bransjeregler om at all reklame skal være balansert, må forstås slik at viktig sikkerhetsinformasjon må komme tydelig frem. Noen nærmere håndfaste regler for hvordan dette tydelighetskriteriet skal oppfylles med hensyn til sikkerhetsinformasjonens skriftstørrelse, plassering og layout for øvrig, fremkommer ikke av regelverket. Denne situasjonen innebærer med nødvendighet at spørsmålet om hvorvidt hensynet til balanse er ivaretatt eller ikke, blir et skjønnsmessig spørsmål som det kan være delte oppfatninger om.

Rådet har i sin avgjørelse slått fast at det være relevant å ta i betraktning både skriftstørrelse og plassering av sikkerhetsinformasjonen for å ta stilling til om kravet til balanse er oppfylt. Dette er Ankenemnden enig i. Det er altså ikke slik – som antydnet av GSK i anken – at fordi mer håndfaste regler ikke kan utledes av regelverket, vil skriftstørrelse og plassering av sikkerhetsinformasjonen være irrelevant i relasjon til spørsmålet om det foreligger et regelbrudd. I praksis vil det være ugjørlig å lage et detaljert regelverk for hvordan sikkerhetsinformasjonen skal fremstå i de ulike reklamesaker som firmaene produserer, og en detaljering er derfor neppe veien å gå. I praksis må det være opp til bransjens medlemmer å sørge for at reklamen med god margin oppfylder kravet til balanse ved at sikkerhetsinformasjonen kommer tydelig frem.

Selv om sikkerhetsinformasjonen i den aktuelle brosjyren med fordel kunne ha fremkommet tydeligere, er Ankenemnden i motsetning til Rådet blitt stående ved at utformingen ikke representerer et regelbrudd. Det dreier seg om en brosjyre på fire sider. Det byr ikke på store utfordringer for den vanlige leser å finne frem til og også lese sikkerhetsinformasjonen på side tre i brosjyren. Teksten er fullt ut dekkende og informasjonen er satt med samme typer som omtalen av studien. Det har også hatt betydning for nemndens konkrete vurdering at den ikke kan se at GSK har utformet sikkerhetsinformasjonen vesentlig annerledes enn det som kan regnes som vanlig praksis i bransjen med hensyn til skriftstørrelse og plassering.

Anken tas på dette punkt til følge.

Oppsummering av Ankenemndens vurderinger:

Anken har ikke ført frem på det viktige og bærende spørsmålet om sammenligningen av «effekt» og «lungefunksjon» (klageforhold 1 og 2). I det vesentlige har derfor anken ikke ført frem. På to mindre viktige punkter (klageforhold 3 og 4) er anken gitt medhold.

Sanksjonsspørsmålet

Dette bringer Ankenemnden over til sanksjonsspørsmålet.

Etter en samlet vurdering er Nemnden blitt stående ved at gebyret som Rådet har utmålt er av passende størrelse. Det kan ikke oppstilles et krav om at det i en sak som gjelder flere regelbrudd, skal presiseres hvor stor andel av sanksjonen hvert enkelt regelbrudd representerer. Nemndens fastsettelse av gebyret er et utslag av at den anser de to bruddene knyttet til sammenligningen av Anoro og Spiolto (klageforhold 1 og 2) og de forhold som GSK har akkviescert ved (klageforhold 5 og 6) som avgjørende og tilstrekkelig til å utmåle et gebyr på 130 000 kroner.

Anken har på to mindre vesentlige punkter ført frem. GSK har dermed hatt rimelig grunn til å få prøvet saksforholdet i en ankeomgang. Nemnden finner på denne bakgrunn at GSK ikke skal ilegges ankegebyr, jf vedtektene § 7-2.

Ankenemnden treffer etter dette enstemmig vedtak med slik

Slutning:

1. Anken forkastes for så vidt gjelder klageforhold 1 og 2.
2. Anken tas til følge for så vidt gjelder klageforhold 3 og 4.
3. GlaxoSmithKline AS ilegges et gebyr på 130 000 kroner.
4. Ankegebyr skal ikke ilegges.

