**Sak R0219**

|  |
| --- |
| **Rådet avholdt 18. mars 2019 møte hvor sak R0219: Reklame for Toujeo (insulin glargin 300 E/ml), Sanofi-Aventis AS, ble behandlet**  **Klager**: Novo Nordisk AS  **Innklaget**: Sanofi-Aventis AS  Tilstede var Rådets medlemmer Ane R Breivega (leder), Mona Enstad, Sissel Frønes og Ketil Espnes.  Rådets sekretariat var til stede ved Lars Alnæs. Partene var gitt anledning til å være tilstede og redegjøre for sitt syn på saken. Begge partene avstod fra å møte.  Bare Rådets medlemmer var tilstede under Rådets drøfting og avgjørelse av saken. |

**1. HVA SAKEN GJELDER**

Saken gjelder reklame for legemidlet Toujeo® (insulin glargin 300 E/ml) i form av en «two-pager» som har vært sendt til helsepersonell høsten 2018. Toujeo er et legemiddel for behandling av diabetes mellitus hos voksne. Legemidlet markedsføres av Sanofi-Aventis.

Reklamen er en sammenlignende reklame hvor Toujeo sammenlignes med legemidlet Tresiba®. Tresiba er også et legemiddel for behandling av diabetes mellitus. Dette markedsføres av Novo Nordisk som står bak klagen til Rådet.

Novo Nordisk har gjort gjeldende flere påståtte regelbrudd ved reklamen. Sanofi-Aventis avviser at reklamen er utformet i strid med regelverket.

Den aktuelle reklamen ligger vedlagt denne avgjørelsen som Vedlegg 1. Reklame beskrives nærmere i punkt 4 nedenfor.

**2. RÅDETS HABILITET OG BESLUTNINGSDYKTIGHET**

Rådets faste medlemmer oppnevnt av LMI, André Bregård og Synnøve Jespersen, fratrådte Rådets behandling av denne saken som inhabile fordi de er ansatt hos henholdsvis klager og innklagde. Sissel Frønes møtte som vara.

Rådets faste medlemmer oppnevnt av Dnlf, Roar Dyrkorn og Ingrid Castberg, hadde begge forfall. Ketil Espnes møtte som vara.

Til stede under Rådets behandling og avgjørelse i denne saken var følgelig Ane Breivega, Mona Enstad, Sissel Frønes og Ketil Espnes. Rådet var beslutningsdyktig, jf. Rådets vedtekter §3-5 nr 2.

**3. RÅDETS KOMPETANSE**

Rådets kompetanse (myndighet) følger av Rådets vedtekter punkt 2.4 nr 1: «Rådet skal treffe avgjørelse ved påstand om brudd på Samarbeidsavtalen mellom Dnlf og LMI av 22. desember 1999, LMIs Bransjeregler, og andre bransjeinterne regler og retningslinjer».

Rådet vil vurdere saken i henhold til LMIs bransjeregler.

**4. BESKRIVELSE AV DEN AKTUELLE REKLAMEN**

Den aktuelle reklamen består av to A4-sider, jf. Vedlegg 1.

På side 1 er hovedoverskriften «TOUJEO vs. TRESIBA: Ny dokumentasjon». Under denne overskriften er det et diagram med grønne og blå søyler, og et bilde av en mann som spiller saksofon og en kvinne som smiler og danser.

Reklamen presenterer så tre tekstbokser. Hver boks består av en overskrift og to kulepunkter. Over-skriften er navn på studie/analyse, mens de to kulepunktene er reklamepåstander. I boksen til venstre er overskriften «Clampstudie – PK/PD». I boksen i midten er overskriften «Metaanalyse av fase 3-studier». I boksen til høyre er overskriften «BRIGHT -randomisert kontrollert studie». Mellom hver av boksene, fra venstre mot høyre, er det en pil. Lengst til høyre, under bilde av mannen og kvinnen, er det logo BRIGHT, og opplysningen «grafisk fremstilt av Sanofi»

Under boksene står påstanden «TOUJEO – virker opptil 36 timer» i et blått felt på tvers av siden. Så angis med mindre font indikasjon, kontraindikasjon, bivirkninger, forsiktighetsregler, refusjons-

berettiget bruk og individuell refusjon under §3a ved type 2-diabetes.

Etter dette kommer et felt med kontaktopplysninger, og under dette, med meget liten font, angis de 12 referansene som er vist til i reklamen. I nederste høyre hjørne er Toujeo-logo påført.

Reklamens side 2 er felleskatalogtekst.

**5. DE AKTUELLE REGLER**

Det er på det rene at saken gjelder «reklame» for legemiddel slik begrepet er definert i LMIs bransjeregler punkt 1.11. Legemidlet er reseptpliktig, og reglene om reklame for reseptpliktig legemiddel kommer til anvendelse.

Det er reglene i kapittel 8 som først og fremst er relevante her, og da særlig reglene i punkt 8.4 første og andre avsnitt og punkt 8.12.

Punkt 8.4 første og andre avsnitt lyder:

*Reklame for Legemidler må være nøyaktig, balansert, sannferdig og objektiv samt tilstrekkelig komplett til å gjøre mottakeren i stand til å danne seg en egen mening om det aktuelle Legemiddels terapeutiske verdi.*

*Reklamen skal baseres på en ferskest mulig evaluering av vitenskapelig materiell og klart reflektere dette materiellet. Den må ikke fordreie, urettmessig fremheve, utelate eller på noen annen måte villede.*

I bestemmelsen ligger blant annet et krav om at legemiddelreklamen skal være sannferdig. Reklame skal være sannferdig både i betydningen at det som står i reklamen skal være riktig, men også at reklamen skal etterlate et «sant» budskap, dvs at det budskap reklamen etterlater seg skal være etterrettelig i forhold til de aktuelle vitenskapelige kilder.

Det vil for eksempel ikke være i samsvar med punkt 8.4 at en reklame formidler et budskap som gir et upresist eller unøyaktig inntrykk av det aktuelle legemidlets terapeutiske verdi.

For sammenlignende reklame utdypes kravet i punkt 8.12:

*Sammenlignende Reklame må ikke være misvisende og må være basert på sammenlignbare og relevante egenskaper ved produktene. Både eget og konkurrenters preparater må være fremstilt på en balansert, rettferdig og objektiv måte.*

Sammenlignende reklame er en reklameform som kan ha høy informasjonsverdi dersom den baserer seg på etterrettelig bruk av tilstrekkelig solid vitenskapelig dokumentasjon. Når en konkurrents produkt omtales i den hensikt å fremme bruk eller salg av eget produkt, kreves at bådeeget og konkurrentens produkt skal være fremstilt på en balansert, rettferdig og objektiv måte.

**6. RÅDETS VURDERING**

Rådet vil først ta stilling til påstanden «Toujeo viste signifikant (20 %) lavere innenfor samme døgn-variabilitet vs. Tresiba.» Påstanden er plassert i boksen med overskrift «Clampstudie – PK/PD1».

Påstanden skal vurderes i henhold til LMIs bransjeregler punkt 8.4 første og andre avsnitt og punkt 8.12. Påstanden må vurderes i forhold til oppgitt referanse. Den aktuelle studien presenterer resultatet som følger, ref. abstract på side 1:

*Results. – Gla-300 provided 20% less ﬂuctuation of steady state glucose infusion rate proﬁles than Deg100 over 24 hours at 0.4 U/kg/day (GIR-smFL0–24 treatment ratio 0.80 [90% conﬁdence interval: 0.66 to 0.96], P = 0.047), while at the dose of 0.6 U/kg/day the difference between insulins was not statistically signiﬁcant (treatment ratio 0.96 [0.83 to 1.11], P = 0.603). Serum insulin concentrations appeared more evenly distributed with both dose levels of Gla-300 versus the same doses of Deg-100, as assessed by relative 6-hour fractions of the area under the curve within 24 hours. Both insulins provided exposure and activity until 30 hours (end of clamp).*

Som det fremkommer var resultatet av studien at Toujeo viste 20 % lavere innenfor samme døgn-variabilitet vs. Tresiba ved dosering 0.4 U/kg/day. Ved dosering 0.6 U/kg/day, som også ble undersøkt, var forskjellen mellom legemidlene ikke statistisk signifikant.

Slik påstanden fremstår i boksen er den absolutt og uten forbehold eller kvalifikasjoner. Det opplyses i referansen til overskriften, ikke til påstanden, at doseringen er 0,4 U/kg/day. Det opplyses ikke at doseringen 0,6 U/kg/day ikke ga statistisk signifikant resultat. Studiens primære endepunkt er innenfor samme døgn-variabilitet for begge doseringer.

Ved kun å referere de positive resultatene fra doseringen 0,4 U/kg/dag og utelate resultatene for 0,6 U/kg/dag overdriver reklamen fordelene ved bruk av Toujeo. Etter Rådets vurdering er dette ikke en balansert, rettferdig og objektiv fremstilling av Toujeos og Tresibas egenskaper.

Etter Rådets vurdering foreligger det derfor et brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.4 og punkt 8.12.

Til dette kommer at studien selv peker på behov for ytterligere undersøkelser:

*«The potential implication of the differences reported here between Gla-300 and insulin degludec in people on basal insulin therapy with T1D require additional evaluation, possible with evening dosing and in people with T2DM, and should be confirmed in larger head-to-head phase 3 and real-world studies*», under overskriften Conclusion på side 20.

Som det fremkommer pekes på behov for «additional evaluation». Denne usikkerheten ved resultatet er ikke videreformidlet i reklamen. Dette underbygger at påstanden slik den er fremsatt er for absolutt i forhold til den oppgitte referansen.

Rådet merker seg videre at konfidensintervallet er satt til 90%, jf. sitatet fra abstract over. Novo Nordisk har gjort gjeldende at reklamen generelt mangler en beskrivelse av de statistiske beregningene som konfidensintervall, p-verdi og punktestimat. Sanofi ser at den statistiske informasjonen fra de tre refererte studiene i reklamen kunne fremkommet tydeligere, for ytterligere å opplyse reklamens mottakere. Rådet er enig i dette.

Novo Nordisk har gjort gjeldende at metaanalysen som refereres i boksen i midten ikke er basert på «ferskest mulig» evaluering av vitenskapelig materiell slik det kreves i punkt 8.4 andre avsnitt. Novo Nordisk viser til flere nyere vitenskapelige arbeider som ikke er hensyntatt i metaanalysen. Sanofi forklarer at det er vitenskapelige årsaker til at de aktuelle arbeidene ikke er hensyntatt. Rådet er enig i at slik metaanalysen er designet, så foreligger det vitenskapelige årsaker til at de aktuelle vitenskapelige arbeidene ikke er hensyntatt. Dette er også omtalt i selve analysen, ref. studien side 403. Rådet peker samtidig på at det valgte designet påvirker metaanalysens vitenskapelige verdi som basis for påstander i (sammenlignende) reklame.

Rådet vil så ta stilling til påstandene «Toujeo viste lavere risiko for hypoglykemier vs. Lantus; Både om natten og gjennom hele døgnet» og «Tresiba viste lavere risiko for hypoglykemi vs. Lantus; men bare om natten». De to påstandene fremstår å sammenligne Toujeo og Tresiba.

Utsagnene i reklamen gir inntrykk av at det er lavere forekomst av hypoglykemi hele døgnet for Toujeo sammenliknet med Lantus. Derimot sier reklamen at Tresiba har lavere forekomst av hypoglykemi sammenliknet med Lantus bare på natten.

Studiene er utført på pasienter med type 2-diabetes. Resultatet er dermed relevant for bare pasienter med type 2-diabetes. Dette er imidlertid ikke fremhevet i reklamen.

Slik påstanden fremstår i boksen er den absolutt og uten presisering av hvilken pasientpopulasjon den omfatter. Det opplyses i referansen til overskriften, ikke til påstandene, at studien er utført «in T2DM».

Sanofi argumenterer gjentatte ganger i sine skriftlige innlegg at denne forkortelsen i fotnoten «tydelig» viser mottaker av reklamen at det skilles mellom diabetes type 1 og type 2 i de tre studiene. Sanofi viser til at legemiddelreklamen rettes mot helsepersonell som forutsetningsvis er vant til å lese og forstå vitenskapelige data.

Reglene i LMIs bransjeregler kapittel 8 gjelder for legemiddelreklame rettet mot helsepersonell. Ved sammenlignende reklame er det et krav at begge produktene skal fremstilles balansert, rettferdig og objektiv, jf. punkt 8.12. Etter Rådets vurdering burde det vært fremhevet tydeligere at resultatene som presenteres i påstandene «Toujeo viste lavere risiko for hypoglykemier vs. Lantus; Både om natten og gjennom hele døgnet» og «Tresiba viste lavere risiko for hypoglykemi vs. Lantus; men bare om natten» er relevante bare for diabetes type 2-pasienter.

Etter Rådets vurdering foreligger det brudd på LMIs bransjeregler punkt 8.4 og punkt 8.12.

Neste klagepunkt er hvorvidt det fremgår tilstrekkelig klart av reklamen hvilket studiedesign som er benyttet. Dette gjelder særlig spørsmålet om det fremgår tilstrekkelig klart hvilken pasientpopulasjon de ulike studiene inkluderer, og at pasientpopulasjonen ikke er den samme i de tre vitenskapelige arbeidene.

Dette er informasjon som er av betydning for forståelsen av resultatene som presenteres, slik at mottaker av reklamen kan danne seg en egen mening om det aktuelle legemiddels terapeutiske verdi, jf. LMIs Bransjeregler 8.4. Det er som kjent et krav at det budskap reklamen etterlater samsvarer med referansen.

Clamp-studien er utført på pasienter med diabetes 1. Metaanalysen er utført på pasienter med diabetes 2. Det er også BRIGHT-studien. Dette fremkommer ikke i presentasjonen av de tre studiene eller i tilknytning til påstandene. Det er opplyst i referanselisten.

Layout på annonsen medvirker at det skapes et inntrykk av en sammenheng mellom studiene. De tre boksene er plassert i kronologisk rekkefølge, og med piler fra venstre mot høyre, som indikerer både sammenheng og utvikling mellom de tre studiene. Dette er ikke presist ettersom studiene omfatter ulike pasientpopulasjoner, type 1-diabetes i studie 1 og type 2-diabetes i studiene 2 og 3.

Etter Rådets vurdering burde studiedesign og forskjellen i pasientutvalg vært klarere presentert.

Rådet vil så ta stilling til påstanden fra BRIGHT-studien «Toujeo gav mindre hypoglykemi gjennom hele døgnet i titreringsperioden vs. Tresiba». Påstanden er plassert i tekstboksen lengst til høyre. Denne inneholder påstander hentet fra det vitenskapelige arbeidet Rosenstock et al. som er en randomisert kontrollert head-to-head studie som sammenlikner Toujeo med Tresiba i en populasjon med insulin-naive pasienter med type 2-diabetes, dvs pasienter som ikke tidligere har fått insulin som behandling for sin diabetes type 2.

Studiens resultat presenteres slik under Conclusions:

*Gla-300 and IDeg-100 provided similar glycemic control improvements with relatively low hypoglycemia risk. Hypoglycemia incidence and rates were comparable with both insulins during the full study period but lower in favor of Gla-300 during the titration period. The choice between these longer-acting basal insulins may be determined by factors such as access and cost, alongside clinical considerations.*

Studien viser med andre ord at Toujeo og Tresiba «*provided similar glycemic control improvements with relatively low hypoglycemia risk”.* Resultatene ”*were comparable”* gjennom hele studieperioden, men lavere i favør Toujeo i titreringsperioden.

Påstanden «Toujeo gav mindre hypoglykemi gjennom hele døgnet i titreringsperioden vs. Tresiba» er således isolert sett riktig. Spørsmålet er imidlertid om den oppfyller kravet om «*ikke fordreie, urettmessig fremheve, utelate eller på noen annen måte villede.»*, jf. LMIs bransjeregler punkt 8.4.

Den aktuelle studien undersøker pasientene over en 24-ukers periode, og finner at det er lav risiko for hypoglykemi for begge legemidlene i den studerte populasjonen og at den er lik for begge legemidlene i hele studieperioden.Når dette resultatet utelates, og Sanofi i stedet fremhever et delresultat i reklamen, er reklamen ikke i samsvar med LMIs bransjeregler punkt 8.4 og 8.12.

Det er videre slik at BRIGHT-studien er utført på insulin-naive pasienter. Dette er imidlertid ikke fremhevet i reklamen. Slik påstanden fremstår i reklamen er den absolutt. Det opplyses riktignok i referansen til overskriften, ikke til påstanden, at studien er utført «in insulin-naive type 2 diabetes». På samme måte som over, vurderer Rådet at dette ikke er tilstrekkelig klart.

Novo Nordisk viser til at reklamen inneholder opplysninger om refusjon, både vilkår for forhåndsgodkjent og vilkår for individuell refusjon. Novo Nordisk viser til at BRIGHT studien er gjennomført på en pasientgruppe som ikke har refusjon i Norge, hverken forhåndsgodkjent eller individuell refusjon.

Rådet viser til at reklamen inneholder fullstendige opplysninger om vilkår for både forhåndsgodkjent og individuell refusjon. Etter Rådets vurdering er opplysningene om refusjon i reklamen i samsvar med regelverket.

**7. SANKSJON**

Rådet har kommet til at reklamen er i strid med LMIs bransjeregler. Det skal da gis en reaksjon i samsvar med Rådets vedtekter punkt 6.2. nr 2 som lyder:

*Dersom et medlem av LMI (eller annen virksomhet, jfr. §3-1, nr 2, (iii) og (iv)), har forbrutt seg, kan det bestemmes at medlemmet skal betale et beløp på opptil kr 300.000 avhengig av regelbruddets alvorlighet.*

*Ved utmålingen skal det legges vekt på:*

*• Om det er gjentatte regelbrudd*

*• Om aktiviteten kunne sette pasienters liv og helse i fare*

*• Den potensielle økonomiske gevinsten som kunne oppnås ved regelbruddet*

*Begrunnelsen for bøtenivå skal fremgå av avgjørelsen. Det skal også presiseres hvilke regler som nevnt i § 2-4 medlemmet har forbrutt seg mot og hva regelbruddet består i.*

Den aktuelle reklamen fremstiller eget produkt som mer fordelaktig enn konkurrentens ved å selektere funn fra de vitenskapelige arbeidene. Nødvendige forbehold og opplysninger som studiedesign er ikke fremhevet sammen med effektpåstandene, men plassert i fotnote uten nærmere forklaring. Dette er alvorlige brudd på helt grunnleggende regler om legemiddelreklame og sammenlignende reklame. Rådet vurderer at den potensielle økonomiske gevinsten som kunne oppnås ved regelbruddet ikke er ubetydelig. Rådet forstår saken slik at den aktuelle reklamen er benyttet i begrenset grad.

Etter en samlet vurdering fastsetter Rådet gebyret til kr 100.000.

**V E D T A K**

Sanofi-Aventis AS ilegges et gebyr på kr 100.000.

Vedlegg 1

