



DET KONGELIGE
HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENT

Arentz-Hansen & Rasmussen advokatfirma Bugge
Postboks 1524 Vika
0117 OSLO

Deres ref

Vår ref

Dato

14/3055-

23.06.2015

Bruk av Pathosstudien i markedsføring av legemidlet Symbicort

1 Innledning

Det vises til klage 13. mars 2015 over Statens legemiddelverks vedtak 3. mars 2015 om bruk av Pathosstudien (heretter også kalt studien) i markedsføring av legemidlet Symbicort. I klagen bes departementet om å oppheve vedtaket. Det anføres videre at det er tillatt for AstraZeneca i markedsføringssammenheng å referere til resultatene fra Pathos-publikasjonene i tråd med veiledningen fra Legemiddelindustrien om bruk av registerstudier i sammenlignende reklame.

Legemiddelverket har ikke funnet grunn til å endre sitt vedtak. Saken er derfor oversendt Helse- og omsorgsdepartementet (HOD) for avgjørelse, jf. forvaltningsloven § 33 fjerde ledd. HOD har etter loven § 34 kompetanse til å prøve alle sider av saken og herunder ta hensyn til nye omstendigheter. HOD kan selv treffe nytt vedtak i saken eller oppheve det og sende saken tilbake til underinstansen til helt eller delvis ny behandling.

I vedtaket framgår det at AstraZeneca i sin markedsføring ikke kan benytte påstander om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og/eller mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide.

Vedtaket har bakgrunn i møte avholdt ved Furuset legesenter 10. april 2014 hvor representant fra AstraZeneca omtalte Studien, som er en retrospektiv registerstudie der Symbicort er sammenliknet med Seretide. Studien viste ifølge representanten at

Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide.

For sakens faktiske sider viser HOD til sakens dokumenter. Det legges til grunn at aktiviteten under møtet 10. april 2014 er å anse som reklame for reseptpliktig legemiddel med markedsføringstillatelse, og reklamen er rettet mot helsepersonell med rett til å motta slik reklame.

2 Rettslig bakgrunn

Det følger av legemiddelforskriften § 13-3 at reklame for legemidler skal være nøktern og saklig. Reklamen må ikke gi et misvisende eller overdrevet bilde av et legemiddels egenskaper og medisinske verdi og skal samsvare med den spesielle preparatomtale som er godkjent av Statens legemiddelverk.

Av § 13-7 tredje ledd følger det at ytterligere dokumentasjon av legemidlets egenskaper og virkninger må skje ved henvisning til vitenskapelige arbeider som er tilgjengelig for mottakeren av reklamen, f.eks. fagtidsskrifter, oppslagsbøker og publiserte kongressreferater. Informasjon fra vitenskapelige tidsskrifter skal være nøyaktig gjengitt og ikke være trukket lenger enn det originalforfatteren selv gjør.

Disse bestemmelsene i legemiddelforskriften gjennomfører bestemmelser i direktiv 2001/83/EF. Det følger av artikkel 87(2) og (3) (dansk språkversjon) at

"Alle enkeltheder i en reklame for et lægemiddel skal stemme overens med de opplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber.

Reklamer for et lægemiddel:

- *skal fremme den rationelle brug af lægemidlet ved at præsentere det objektivt og uden at overdrive dets egenskaber*
- *må ikke være vildledende."*

Videre følger det av artikkel 92 at

"Alt opplysningsmateriale om et lægemiddel, som i salgsfremmende øjemed sendes til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, skal mindst indeholde de i artikel 91, stk. 1, nævnte oplysninger, og angive den dato, på hvilken det er udarbejdet eller senest ændret.

Alle oplysningerne i det i stk. 1 nævnte materiale skal være nøjagtige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrækkeligt udførlige til, at modtageren kan danne sig en personlig mening om lægemidlets terapeutiske værdi.

Citater, tabeller og andre illustrationer hentet fra medisinske tidsskrifter eller vitenskapelige værker, som benyttes i det i stk. 1 omhandlede opplysningsmateriale, skal gis med lojalitet, og den nøjagtige kilde skal opplyses.”

Forholdet mellom disse bestemmelsene er omtalt av EU-domstolen i sak C-249/09. Domstolen slo fast at kravet om at opplysninger gitt i reklame for et legemiddel skal samsvare med SPC også gjelder for opplysninger hentet fra vitenskapelige arbeider. Videre slo domstolen fast at

”Artikel 87, stk. 2, i direktiv 2001/83, som ændret ved direktiv 2004/27, skal fortolkes således, at denne bestemmelse forbyder fremsættelse af udsagn i en reklame for et lægemiddel, som henvender sig til personer, der er beføjet til at ordinere eller udlevere dette lægemiddel, som er i uoverensstemmelse med de oplysninger, der er anført i resuméet af produktets egenskaber, men at den ikke kræver, at samtlige udsagn i denne reklame skal indgå i nævnte resumé eller skal kunne udledes af dette. En sådan reklame kan indeholde udsagn, som supplerer de oplysninger, der er omhandlet i direktivets artikel 11, på betingelse af, at disse udsagn:

- bekræfter eller præciserer – og er forenelige med – nævnte oplysninger uden at forvanske dem, og*
- opfylder kravene i dette direktivs artikel 87, stk. 3, og artikel 92, stk. 2 og 3.”*

3. Faktisk bakgrunn

3.1 Reklameutsagn

På tilsynsmøtet uttalte representanten fra AstraZeneca at Studien viser at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide.

3.2 Godkjent SPC

Opplysningene i preparatomtalene for Symbicort og Seretide er som følger:

Eksaserbasjoner:

Symbicort: Gjennomsnittlig antall eksaserbasjoner pr år ble signifikant redusert med budesonid/formoterol, sammenliknet med behandling med formoterol eller placebo (gjennomsnittlig frekvens 1,4 sammenliknet med 1,8- 1,9 i placebo/formoterol gruppen).

Seretide: Gjennomsnittlig antall av moderate til alvorlige eksaserbasjoner pr år var signifikant redusert med Seretide sammenliknet med behandling med salmeterol, FP

og placebo (gjennomsnittlig rate i Seretide gruppen på 0,85 sammenliknet med 0,97 i salmeterolgruppen, 0,93 i FP gruppen og 1,13 med placebo). Dette oversettes til en reduksjon i forekomsten av moderate til alvorlige eksaserbasjoner med 25 % sammenliknet med placebo, 12 % sammenliknet med salmeterol og 9 % sammenliknet med FP.

Pneumoni:

Symbicort: Det er rapportert om lungebetennelse hos pasienter med KOLS etter administrasjon av inhalerte kortikosteroider. En vektet vurdering av samlede data fra 8 kliniske forsøk med 4643 KOLS pasienter behandlet med budesonid og 3643 pasienter randomisert til ikke-ICS-behandling, viste ingen økt risiko for lungebetennelse ved bruk av budesonid.

Seretide: Den estimerte sannsynligheten for å få pneumoni rapportert som en bivirkning i løpet av 3 år var 12,3 % for placebo, 13,3 % for salmeterol, 18,3 % for FP og 19,6 % for Seretide. Det var ingen økning i pneumonirelaterte dødsfall; dødsfall under behandling som primært skyldtes pneumoni var 7 for placebo, 9 for salmeterol, 13 for FP og 8 for Seretide.

3.3 Pathosstudien

Pathosstudien er en retrospektiv populasjonsbasert registerstudie. Artiklene i BMJ tar for seg forekomsten av lungebetennelse og artiklene i JIM tar for seg eksaserbasjoner. Studieprotokollen hadde som mål å undersøke *“development of the COPD health care structure and the management of patients with COPD in Sweden”*.

Resultat og konklusjon i studien vedrørende lungebetennelse er oppsummert slik:

“Results 9893 patients were eligible for matching (2738 in the fluticasone/salmeterol group; 7155 in the budesonide/formoterol group), yielding two matched cohorts of 2734 patients each. In these patients, 2115 (39 %) had at least one recorded episode of pneumonia during the study period, with 2746 episodes recorded during 19 170 patient years of follow up. Compared with budesonide/formoterol, rate of pneumonia and admission to hospital were higher in patients treated with fluticasone/salmeterol: rate ratio 1.73 (95 % confidence interval 1.57 to 1.90; P<0.001) and 1.74 (1.56 to 1.94; P<0.001), respectively. The pneumonia event rate per 100 patient years for fluticasone/salmeterol versus budesonide/formoterol was 11.0 (10.4 to 11.8) versus 6.4 (6.0 to 6.9) and the rate of admission to hospital was 7.4 (6.9 to 8.0) versus 4.3 (3.9 to 4.6). The mean duration of admissions related to pneumonia was similar for both groups, but mortality related to pneumonia was higher in the fluticasone/salmeterol group (97 deaths) than in the budesonide/formoterol group (52 deaths) (hazard ratio 1.76, 1.22 to 2.53; P=0.003). All cause mortality did not differ between the treatments (1.08, 0.93 to 1.14; P=0.59).

*Conclusions: There is an intra-class difference between fixed combinations of inhaled corticosteroid/long acting β 2 agonist with regard to the risk of pneumonia and pneumonia related events in the treatment of patients with COPD."*¹

Resultat og konklusjon i studien vedrørende eksaserbsjoner er oppsummert slik:

"Results. Matching of 9893 patients (7155 budesonide/formoterol and 2738 fluticasone/salmeterol) yielded two cohorts of 2734 patients, comprising 19 170 patient-years. The exacerbation rates were 0.80 and 1.09 per patient-year in the budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol groups, respectively (difference of 26.6%; $P < 0.0001$); yearly rates for COPD-related hospitalizations were 0.15 and 0.21, respectively (difference of 29.1%; $P < 0.0001$). All other healthcare outcomes were also significantly reduced with budesonide/formoterol versus fluticasone/salmeterol.

*Conclusions. Long-term treatment with fixed combination budesonide/formoterol was associated with fewer healthcare utilization-defined exacerbations than fluticasone/salmeterol in patients with moderate and severe COPD."*²

3.4 Statens legemiddelverks vedtak i saken

Statens legemiddelverk viser til at det i henhold til SPC er umulig å hevde at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner og mindre forekomst av lungebetennelse enn Seretide.

De viser til at for eksaserbasjoner er det ikke gjort noen direkte sammenliknende studier mellom Symbicort og Seretide, og at det derfor blir umulig å konkludere med at Symbicort er bedre enn Seretide. Dette skyldes at kriteriene for studiene ikke nødvendigvis er like, dvs. at de to studiene kan ha forskjellige inklusjonskriteriene, eksklusjonskriteriene, oppfølging av pasientene, behandlingens lengde, andre sykdommer etc.

Med hensyn til forekomst av lungebetennelse viser Legemiddelverket til at opplysningene i SPC for Symbicort er basert på en klinisk studie hvor rammene for studiene er kjent. Pasientene får nøye oppfølging, de er inkludert på bakgrunn for å kunne vise effekt osv. I SPC for Seretide er opplysningene basert på spontanrapporter. Sykdommen, betingelsene for behandling osv. er ikke kjent for disse pasientene og det er velkjent at bivirkninger blir underrapportert.

Legemiddelverket anser derfor begge påstandene å være i strid med SPC. Påstandene fungerer dermed ikke som bekreftelse eller presisering av opplysningene i SPC. Påstandene fremmer derfor ikke rasjonell bruk av legemidlet. Påstandene er derfor

¹ BMJ 2013; 346

² JIM2013, 273; 584–594

villedende. Når påstandene er i strid med SPC er det i denne sammenhengen ikke relevant om de er gjengitt lojalt fra studien.

Legemiddelverket viser til at Studiens konklusjon, er i strid med SPC. Den er videre strukket lenger enn originalforfatterne av artikkelen gjør, da konklusjonen ikke har med de forbehold som forfatterne selv tar.

Etter Legemiddelverkets syn kan observasjonsstudier, som Pathosstudien, kun brukes til å supplere resultater fra kontrollerte sammenliknende studier. Sammenliknende studier er imidlertid ikke gjennomført for Symbicort og Seretide. AstraZeneca overdriver således egenskapene til Symbicort og utsagnene blir villedende. Slik vi ser det er konklusjonen fra Studien, og slik de ble fremstilt på møtet, i strid med godkjent SPC. Resultatene fra Studien ble søkt implementert i SPC i forbindelse med fornyelse av MT, men dette ble avvist.

3.5 Klagers anførsler

Klager har i hovedsak anført følgende:

Legemiddelverket legger en uriktig regelforståelse til grunn hva gjelder kravet om at utsagn som benyttes i markedsføring ikke må være i strid med SPC. Det vises til departementets veiledning i vedtaket 9. februar 2014 hvor det angis at det må vurderes konkret om påstanden om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide er i strid med SPC når legemidlenes preparatomtaler ses i sammenheng. Klager viser til at Legemiddelverket innfortolker et krav om at SPC må inneholde sammenligning for at sammenligning kan benyttes i etterfølgende markedsføring. I den forbindelse vises det til domsslutningen punkt 2 og premiss 48 i sak C-249/09:

"EU-retten oppstiller, som det fremkommer av dommen, ikke noe vilkår om at det vitenskapelige grunnlaget for påstander som brukes i markedsføring skal være inkludert i SPC eller at de skal kunne direkte utledes av omtalen i SPC. Tvert imot vil en slik fortolkning gjøre artikkel 91 og 92 i direktivet meningsløs. Leger besitter vitenskapelig kunnskap utover allmenhetens kunnskapsnivå og kan derfor motta ytterligere informasjon som er i samsvar med SPC. Det er i dommen forutsatt at legemiddelreklame er et nyttig supplement og at leger er i stand til å danne seg en egen mening. Som det videre fremkommer av dommen vil opplysninger som ikke fremkommer av SPC, ikke være i strid med § 13-3 dersom opplysningene supplerer godkjent SPC ved at de bekrefter eller presiserer disse, er forenlig med SPC og ikke forvrenger eller forvansker opplysninger i denne. Det vises også til departements gjengivelse av rettsreglens innhold."

Klager viser til at den uriktige regelforståelsen medfører at vurderingen blir forfeilet. SPCene må leses i sammenheng og holdes opp mot forskjeller i underliggende data for preparatomtalene. En direkte sammenligning mellom de to preparatens SPC er ikke

egnet. Begge produkter har i preparatomtalen en sammenligning med placebo, men premissene i studiene for de to produktene er forskjellige, og dataene fra preparatomtalen kan ikke brukes for direkte å sammenlikne de to produktene. Det sentrale for vurderingen av om en sammenlignende uttalelse er i strid med SPC vil være at begge preparatomtalene omtaler forekomst av de bivirkninger som omtales i de senere reklameutsagn.

Resultatet fra studien er oppgitt i absolutte tall i form antall eksaserbasjoner per år, og kan relateres direkte til de kliniske studiene som er sitert i SPC. Hovedresultatene og konklusjonen fra studien strider ikke mot SPC, da den eksaserbasjonsreduserende effekten som er beskrevet for begge legemidler i preparatomtalene relaterer seg til ulike populasjoner, og resultatene av disse studiene er ikke i konflikt med at det observeres relative forskjeller i matchede grupper i studien.

Pneumoni er omtalt både i SPC for Symbicort og Seretide. For Symbicort er det dokumentert at det ikke er påvist økt forekomst av pneumoni, mens det for Seretide omtales en viss økt forekomst av pneumoni. Det er således ikke mulig å hevde at resultatene fra studien er i strid med SPC ved en samlet lesing av de to preparatomtalene.

Samtlige vilkår slik de er beskrevet i departementets vedtak 9. februar er oppfylt. De aktuelle utsagnene supplerer SPC, ved at utsagnene presiserer informasjon som allerede er inntatt i SPC, uten at opplysningene blir forvansket. Helsepersonell som er mottaker av det aktuelle budskap har ikke problemer med å holde opplysningene i SPC opp mot resultatene fra studien. Videre fremmer resultatene fra studien rasjonell bruk i henhold til klinisk indikasjon, gjennom at resultatene spesifiserer nytte og risiko ved at insidens av både eksaserbasjoner og bivirkninger er rapportert. Opplysningene som er benyttet er objektive og inneholder ikke elementer av overdrivelse. Opplysningene er heller ikke villedende. Som allerede dokumentert er opplysningene vel forankret i de publiserte studiene.

AstraZeneca har brukt nøkterne gjengivelser av resultatene fra studien, opplysningene er kontrollerbare og tilstrekkelig utførlige til at leger som er mottaker av informasjonen kan danne seg et bilde av opplysningenes korrekthet. Leger er godt trent til å tilegne seg opplysninger fra flere kilder og sammenholde disse. Alle relevante kilder er enkelt tilgjengelig for de legene som mottok budskapet. Som tidligere beskrevet ble det i møtet opplyst at Studien er en registerstudie, og kopier av publikasjonene ble lagt igjen. Det kan derfor ikke være tvil om at nøyaktig kilde er tilstrekkelig opplyst.

Legemiddelverket gjentar i sitt vedtak to forhold av faktisk karakter som har blitt tilbakevist tidligere i prosessen. For det første hevder Legemiddelverket igjen at resultatene fra studien ble avvist i forbindelse med AstraZenecas søknad om fornyelse av SPC. Dette er som tidligere dokumentert ikke korrekt. Den aktuelle tekst ble ikke

tatt inn i SPC fordi den ble ansett ikke å tilføre noe nytt, og ikke fordi formuleringene ikke ble funnet tilstrekkelig dokumentert.

For det andre trekker Legemiddelverket igjen konklusjonene fra studien i tvil da det uttales at «Observasjonsstudier (som denne registerstudien) kan kun brukes til å supplere resultater fra kontrollerte sammenliknende studier». Dette er i strid med etablert praksis og retningslinjer fra Rådet for legemiddelinformasjon. Det vises i den sammenheng til at AstraZeneca i enhver omtale av studien og resultatene fra denne uttrykkelig har presisert at studien er en registerstudie.

4. Vurdering

4.1 Vurderingstema

Basert på EU-domstolens avgjørelse i sak C-249/09 må det vurderes om de angitte utsagn er i strid med SPC. Er de ikke i strid med SPC må det vurderes om utsagnene:

- supplerer det som fremgår av SPC ved å bekrefte eller presisere opplysningene, og uten å forvanske dem,
- fremmer rasjonell bruk av legemidlet gjennom objektiv presentasjon og uten å overdrive dets egenskaper,
- er villedende,
- er nøyaktige, aktuelle, kontrollerbare og tilstrekkelig utførlige til at mottakeren kan kunne danne seg en personlig oppfatning om legemidlets terapeutiske verdi, og
- om sitater, tabeller og andre illustrasjoner fra medisinske tidsskrifter som benyttes i reklamen er gjengitt lojalt, og om den nøyaktige kilde er opplyst.

4.2 Vurdering

4.2.1 Er utsagnene i strid med SPC?

I vårt vedtak 9. februar 2014 fremgikk følgende:

"Med hensyn til spørsmålet om utsagnene er i strid med SPC, vil departementet bemerke at en sammenligning av de to legemidlenes preparatomtale synes å vise at Symbicort gir mer eksaserbasjoner enn Seretide. Det må derfor vurderes konkret om påstanden om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide er i strid med SPC når legemidlene preparatomtaler ses i sammenheng."

For Symbicort er frekvensen angitt til 1,4 mens det for Seretide er angitt en rate på 0,85. Isolert sett viser dette færre eksaserbasjoner for Seretide enn for Symbicort, og det kan

anføres at det ville stride mot de godkjente preparatomtalene å anføre at Symbicort gir færre eksaserbasjoner enn Seretide. I Legemiddelverkets oversendelsesbrev 8. april 2015 anføres følgende:

"I SPC til Symbicort fortelles det at Symbicort er bedre enn fometerol eller placebo alene når det gjelder eksaserbasjoner. I SPC til Seretide fortelles det at Seretide er bedre enn salmeterol, FP og placebo. Her er det ikke gjort noen direkte sammenliknende studier mellom Symbicort og Seretide og det kan derfor ikke konkluderes med at Symbicort er bedre enn Seretide. Dette fordi kriteriene for studiene ikke nødvendigvis er like dvs at de to studiene kan ha forskjellige inklusjonskriteriene, eksklusjonskriteriene, oppfølging av pasientene, behandlingstid, andre sykdommer etc." (vår understreking).

Basert på dette mener departementet at tallene i de to preparatomtalene ikke er direkte sammenlignbare. Det legges derfor til grunn for den videre drøftelsen at det i preparatomtalene ikke er fastslått at Seretide gir mindre eksaserbasjoner enn Symbicort.

Vedrørende lungebetennelse fremgår det av preparatomtalen til Symbicort at en vektet vurdering av samlede data viste ingen økt risiko for lungebetennelse ved bruk av budesonid. For Seretide fremgår den estimerte sannsynligheten for å få pneumoni rapportert som en bivirkning i løpet av 3 år som 12,3 % for placebo og 19,6 % for Seretide. I Legemiddelverkets oversendelsesbrev 8. april 2015 anføres følgende:

"I SPC fra Symbicort rapporterer de på bakgrunn av en klinisk studie hvor rammene for studiene er kjent. Pasientene får nøye oppfølging, de er inkludert på bakgrunn for å kunne vise effekt osv. I SPC for Seretide rapporterer de bivirkninger som er spontanrapporter. Sykdommen, betingelsene for behandling osv. er ikke kjent for disse pasientene og det er velkjent at bivirkninger blir underrapportert."

Basert på dette mener departementet at tallene i de to preparatomtalene ikke er direkte sammenlignbare. Det legges derfor til grunn for den videre drøftelsen at det i preparatomtalene ikke er fastslått at Symbicort gir mindre lungebetennelse enn Seretide.

Begge preparatomtalene omtaler forekomsten av eksaserbasjoner og lungebetennelse. Det er ikke gjort en sammenligning av legemidlene i preparatomtalene som angir forekomsten av bivirkninger sett i forhold til hverandre. Påstander om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og/eller mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide må etter departementets syn isolert sett ses på som opplysninger som supplerer det som fremgår av SPC ved å presisere opplysningene, og uten å forvanske dem. Påstandene anses derfor ikke for å være i strid med SPC.

4.2.2 Kan observasjonsstudier benyttes?

I vedtaket anfører Legemiddelverket følgende:

"Etter Legemiddelverkets syn kan observasjonsstudier, som Pathosstudien, kun brukes til å supplere resultater fra kontrollerte sammenliknende studier. Sammenliknende studier er imidlertid ikke gjennomført for Symbicort og Seretide."

Rettslig sett er spørsmålet om regelverket nedlegger et slikt generelt forbud. Regelverket forbyr utsagn som er i strid med SPC. Er utsagnene ikke i strid med SPC, kreves det at de supplerer det som fremgår av SPC ved å bekrefte eller presiserer opplysningene. Departementet kan ikke se at det er godtgjort at bruk av observasjonsstudier kun kan tillates til å supplere resultater fra kontrollerte sammenliknende studier.

4.2.3 Er studien benyttet i samsvar med kravene som stilles.

Det legges til grunn at påstandene ikke er i strid med SPC og at regelverket ikke forbyr bruk av observasjonsstudier.

Påstanden om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og/eller mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide må vurderes i lys av studiens kvalitet og innhold. Basert på denne vurderingen må det tas stilling til om bruk av sitatet (1) fremmer rasjonell bruk av legemidlet gjennom objektiv presentasjon og uten å overdrive dets egenskaper, (2) om de må anses som villedende, (3) om det er nøyaktig, aktuelt, kontrollerbart og tilstrekkelig utførlige til at mottakeren kan kunne danne seg en personlig oppfatning om legemidlets terapeutiske verdi.

Som nevnt under punkt 3.3 har artiklene i BMJ og JIM følgende konklusjoner:

"There is an intra-class difference between fixed combinations of inhaled corticosteroid/long acting β 2 agonist with regard to the risk of pneumonia and pneumonia related events in the treatment of patients with COPD."

"Long-term treatment with fixed combination budesonide/formoterol was associated with fewer healthcare utilization-defined exacerbations than fluticasone/salmeterol in patients with moderate and severe COPD."

Påstanden om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og/eller mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide er basert på disse.

I artikkelen i JIM redegjøres det for studiens begrensninger slik:

"As with all retrospective, observational registry studies, the present study may have limitations. Data retrieval is limited to the variables recorded in the databases. Although the included patients have been matched pairwise with respect to a number of variables, there may still be potential unknown confounding factors. The validity and completeness of the data regarding COPD diagnoses (e.g. lung function measurements and disease history) and the accuracy and severity of the physician diagnoses of COPD could not be fully verified by spirometry in all cases. Medication use is based on prescription claims, which do not fully reflect how patients actually use medications.

I artikkelen i BJM redegjøres det for studiens begrensninger slik:

"Matched cohort studies of this type are not without limitations. These results are based on retrospective observational data and, although the included patients were matched pairwise with respect to several variables, there could still be possible unknown confounding factors. The accuracy and severity of the physician diagnoses of COPD could also not be fully verified by spirometry in all cases. Furthermore, similar to most previous randomised controlled trials, pneumonia was based on clinical diagnosis without access to severity grading, laboratory, or radiography data. The lack of a standardised definition for pneumonia is one limitation of the current analyses."

Det er i studien konstruert en pasientgruppe med Symbicort og en med Seretide basert på diagnosekode ICD-10 – CM kode 44. Gruppen har blitt koblet slik at de har blitt mest mulig like, men det er ikke mulig å si hvor like gruppene egentlig er. Det er usikkert med hensyn til om alle senterne/legene vurderte alvorlighetsgrad av sykdom og sykdommen likt. Trening har en positiv effekt på KOLS, men det er ukjent hvor mye de forskjellige pasientene trener. Videre er det ikke kjent om pasientene har sluttet å røyke. Det samme gjelder hvor lenge pasientene har vært syke og hvilken sykdomshistorie de har. Det fremgår heller ikke hvor mange andre typer behandling de har fått før de ble inkludert i studien eller om de har diagnosekoden 44.1 (exacerbasjoner) eller 44.0 (infeksjoner) etc. I symbicortgruppen var det først 7155 pasienter, mens det i seretidegruppen var 2738 pasienter. Etter koblingen var det 2734 pasienter i hver gruppe. Det er ikke kjent hvilken usikkerhet dette innebærer. Det er i studien ikke definert en klinisk relevant effekt. Det kan derfor stilles spørsmål om en forskjell på 26.6 % færre eksaserbasjoner er relevant. For å kunne sammenlikne effektresultatene, må pasienten følge anvisninger gitt av helsepersonell. Det er imidlertid ikke kjent om pasientene har tatt medisinen sin slik de skulle. Det er uklart hvilke sensitivitetsanalyser er utført og hva som er bakgrunnen for disse. Usikkerhet knyttet til om pasientpopulasjonen i studien er lik i de to gruppene, gir usikkerhet med hensyn til om resultatene er riktige. Studieprotokollen hadde som mål å undersøke "development of the COPD health care structure and the management of patients with COPD in Sweden", og derfor ikke designet for å vise at Symbicort var bedre enn Seretide.

Basert på ovennevnte legger departementet til grunn at studien har betydelige begrensninger som innebærer at dens konklusjoner er usikre.

Spørsmålet er så om Studien likevel er på nivå med det som kreves ved godkjenning av legemidler med hensyn til å hevde at et legemiddel er bedre enn et annet. Mer konkret er spørsmålet om Pathosstudien alene vil kunne gi grunnlag for et forvaltningsvedtak som innebærer at Symbicort vurderes å ha slike virkninger som anført i reklamen sammenlignet med Seretide.

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.

Pathosstudien dekker ikke ovennevnte krav og er ikke på nivå med det som normalt kreves ved godkjenning av legemidler med hensyn til å hevde at et legemiddel er bedre enn et annet.

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. Studien har imidlertid betydelige begrensninger og er ikke egnet til å dokumentere en slik forskjell.

Påstanden om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og/eller mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide kan på dette grunnlag ikke anses som en objektiv presentasjon av legemidlet. Det overdriver dets egenskaper sett i lys av den dokumentasjon som ligger til grunn for godkjent preparatomtale og de publiserte artiklene. Påstanden er løsrevet fra innholdet i de publiserte artiklene, og kan derfor ikke anses som verken nøyaktig eller tilstrekkelig utførlige til at mottakeren kan kunne danne seg en personlig oppfatning om legemidlets terapeutiske verdi.

Det er i klagen anført at helsepersonell som er mottaker av det aktuelle budskap har ikke problemer med å holde opplysningene i SPC opp mot resultatene fra studien. Departementet tar ikke stilling til dette, men legger til grunn at den aktuelle reklameaktiviteten skal oppfylle kravene nevnt over. Det kan dermed ikke gis et muntlig uttrykk for at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner eller lungebetennelser enn

Seretide, mens mottaker på egen hånd selv må lese seg til studiens vitenskapelige verdi.

5. Vedtak

AstraZeneca kan i reklame for Symbicort, basert på resultatene fra Pathosstudien, ikke benytte påstander om at Symbicort gir mindre eksaserbasjoner enn Seretide og/eller mindre forekomst av lungebetennelser enn Seretide. Påstandene kan ikke ses på som nøktern og saklige, og de gir et misvisende og overdrevet bilde av et legemiddels egenskaper og medisinske verdi, jf. legemiddelforskriften § 13-3. Påstandene er videre trukket lenger enn det originalforfatteren selv gjør, jf. legemiddelforskriften § 13-7. Bruken er videre i strid med EU-domstolens praksis ved at de ikke kan sies å fremme rasjonell bruk av legemidlet ved at presentasjonen ikke er objektiv og ved at legemidlets egenskaper overdrives. Videre strider de mot samme rettspraksis ved at de er villedende, påstanden i seg selv er unøyaktig og ikke egnet til å gi mottakeren grunnlag for å danne seg en personlig oppfatning om legemidlets terapeutiske verdi.

Med vennlig hilsen

Björg Storesund (e.f.)
fungerende avdelingsdirektør

Per Thomas Thomassen
seniorrådgiver

Dokumentet er elektronisk signert og har derfor ikke håndskrevne signaturer.