

SANOFI-AVENTIS NORGE AS
Postboks 133
1325 Lysaker

Deres ref.	Dato	Vår ref.	Saksbehandler
	23.01.2023	22/29888-4	Christel Nyhus Bø

VEDTAK - STANS AV ULOVLIG REKLAME FOR PRALUENT

Innledning

Legemiddelverket viser til varsel om vedtak om stans av ulovlig reklame datert 09.12.2023. Sanofi sendte kommentarer til varslet 22.12.22. Saken gjelder Sanofis markedsføring av det reseptpliktige legemiddelet Praluent på et webinar den 23.11.2023.

Sanofi har fortløpende svart på spørsmål Legemiddelverket har hatt i saken, og vi har fått tilsendt lenke til webinarer for å kunne se det på nytt.

Sakens grunnlag

Legemiddelverket deltok på et webinar for Praluent den 23.11.2022. Webinarer var et informasjonsmøte rettet mot helsepersonell.

Tema for møtet var "Nye refusjonskriterier for PCSK9-hemmere - Resultat fra anbud på PCSK9-hemmere". Foredragsholder var Prof. Dr. Med Dan Atar, og en representant fra Sanofi hadde et innlegg om indikasjon, dagens refusjonsbestemmelser og sikkerhetsinformasjon for Praluent.

Legemiddelverket fikk i etterkant av møtet tilsendt presentasjonene.

Om Praluent (SPC)

Praluent er et reseptpliktig legemiddel til behandling av følgende indikasjoner:

Primær hyperkolesterolemi og blandet dyslipidemi. Praluent er indisert hos voksne med primær hyperkolesterolemi (heterozygot familiær og ikke-familiær) eller blandet dyslipidemi, som tilleggsbehandling til diett:

- i kombinasjon med et statin eller statin med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som ikke oppnår LDL-C-mål med høyeste tolererte dose av et statin, eller

- alene eller i kombinasjon med annen lipidsenkende behandling hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom

Praluent er indisert hos voksne med påvist aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom for å redusere kardiovaskulær risiko ved å senke LDL-C-nivåene, som tillegg til korreksjon av andre risikofaktorer, i kombinasjon med den maksimale tolererte dosen av et statin med eller uten andre lipidsenkende behandlinger, eller - alene eller i kombinasjon med andre lipidsenkende behandlinger hos pasienter som er statinintolerante, eller der et statin er kontraindisert. Informasjon om studieresultater i forhold til effekt på LDL-C, kardiovaskulære hendelser og studerte pasientgrupper finnes i pkt. 5.1.

Virkningsmekanisme

Alirokumab er et fullstendig humant IgG1 monoklonalt antistoff som bindes til proprotein konvertase subtilisin kexin type 9 (PCSK9) med høy affinitet og spesifisitet. PCSK9 bindes til lavtetthets lipoproteinreseptorer (LDLR) på overflaten til hepatocytter og fremmer nedbrytningen av LDLR i leveren. LDLR er den primære reseptoren som fjerner LDL fra sirkulasjonen. Reduksjon av LDLRnivå via PCSK9 fører derfor til økt LDL-C-nivå i blodet. Ved å hemme bindingen av PCSK9 til LDLR, øker alirokumab antall LDLR som er tilgjengelige for å fjerne LDL, og reduserer dermed nivået av LDL-C.

Gjeldende rett

Det er legemiddeloven kapittel 7 som regulerer reklame for legemidler. Utfyllende bestemmelser er gitt i legemiddelforskriften kapittel 13. Det følger av legemiddeloven § 19 første ledd at reklame for legemidler skal være nøktern og sann. Videre er relevante bestemmelser gitt i legemiddelforskriften §§ 13-1, 13-3, 13-7 og 13-8. I disse bestemmelsene slås det blant annet fast hva som defineres som reklame, hvilken reklame som er tillatt, krav til hva reklame til helsepersonell skal inneholde og krav til dokumentasjon ved reklame til helsepersonell.

Det fremgår av legemiddelforskriften § 13-3 tredje ledd bokstav a og b at reklame for et legemiddel skal «*fremme rasjonell bruk av legemidlet ved å presentere det objektivt uten å overdrive dets egenskaper,*» og «*skal ikke være misvisende eller villedende.*»

Videre står det i legemiddelforskriften § 13-7 første ledd bokstav a at enhver reklame som retter seg mot helsepersonell skal inneholde «*relevant informasjon som er fyllestgjørende og som samsvarer med preparatomtale godkjent av Statens legemiddelverk,*».

Av legemiddelforskriften § 13-8 fremgår det at:

«Alt materiell som brukes i markedsføringen av et legemiddel, rettet mot helsepersonell, skal som et minimum inneholde de nevnte opplysninger i § 13-7 første ledd, og det skal angis dato for når det er utarbeidet eller sist revidert.

Alle opplysninger som angis i første ledd skal være nøyaktige, oppdaterte, kontrollerbare, tilgjengelige for mottaker og tilstrekkelig utførlige til at mottaker kan danne seg sin egen oppfatning av legemidlets terapeutiske verdi.

Sitater, tabeller og andre illustrasjoner hentet fra medisinske tidsskrifter eller vitenskapelige arbeider skal for å kunne benyttes i materialet som oppgis i første ledd, gjengis lojalt med nøyaktig kildeangivelse.

Medisinske tidsskrifter skal ha faglig kvalitetssikring (fagfelleevaluering). Vitenskapelige arbeider skal ha gjennomgått faglig kvalitetssikring (fagfelleevaluering) og være publisert.»

Av legemiddelforskriften § 13-14 fremkommer det at Legemiddelverket er tilsynsmyndighet med legemiddelreklame. Av bestemmelsens andre ledd følger det at Legemiddelverket kan kreve reklame stanset eller inndratt.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at webinarer er reklame i henhold til legemiddelforskriften § 13-1.

Legemiddelforskriften § 13-1 definerer reklame slik:

«Med reklame for legemidler forstås i dette kapitlet enhver form for oppsøkende informasjonsvirksomhet, kampanjer, holdningspåvirkning og andre tiltak som har til hensikt å fremme forskrivning, utlevering, salg eller bruk av legemidler til mennesker og dyr.»

For at reklame skal foreligge må to vilkår være oppfylt. Det må være en aktivitet, og denne aktiviteten må ha en bestemt hensikt. Aktiviteten i definisjonen er beskrevet som informasjonsvirksomhet, kampanjer, holdningspåvirkning og andre tiltak.

Aktivetsbeskrivelsen er vid, og siden den også omfatter «andre tiltak», vil markedsføringsaktiviteter generelt omfattes av definisjonen. Aktiviteten må også ha en hensikt å fremme utlevering, salg eller bruk av legemiddelet. Aktører som har en økonomisk interesse knyttet til salg eller bruk av legemiddelet, vil normalt kunne regnes for å ha en reklamehensikt ved utøving av slik aktivitet.

Sanofi er en kommersiell aktør som selger Praluent og fikk fra 01.01.2023 innvilget forhåndsgodkjent refusjon, jf. blåreseptforskriften § 2, som resultat av anbudspilot

på blå resept. Firmaet har klare økonomiske interesser i salg av legemiddelet. Webinaret var et informasjonsmøte rettet mot helsepersonell, og er informasjonsvirksomhet i henhold til reklamedefinisjonen. Møtet anses dermed som et reklamemøte, jf. legemiddelforskriften § 13-1.

Møtet handlet i hovedsak om de nye refusjonskriteriene, hvilke pasienter som kan få refusjon og effektdata for Praluent. Det ble også gjennomgått data på effekt av Praluent på aterosklerotiske plakk. Avslutningsvis ble det gjennomgått en slide som viste utvalgt sikkerhetsinformasjon for Praluent, samt indikasjon og dagens refusjonskriterier.

Legemiddelverket mener møtet var i strid med legemiddelforskriften på flere punkter.

For det første var opplysninger som ble gitt i møtet ikke tilstrekkelige til at mottaker kunne danne seg sin egen oppfatning av legemiddelets terapeutiske verdi, jf. legemiddelforskriften § 13-8 andre ledd. Etter bestemmelsen skal alle opplysninger som brukes i markedsføringen av et legemiddel rettet mot helsepersonell være *«nøyaktige, oppdaterte, kontrollerbare, tilgjengelige for mottaker og tilstrekkelig utførlige til at mottaker kan danne seg sin egen oppfatning av legemidlets terapeutiske verdi.»*

Sikkerhetsinformasjonen (bivirkninger, kontraindikasjoner, forsiktighetsregler, interaksjoner og graviditet) ble gjennomgått på ca. 1 minutt av total møtetid på 45 min, og det var ikke mulig å lese det som stod på sliden for deltakerne. Det ble gjennomgått åtte slides med effektdata fra både PACMAN- og ODYSSEY-studien, som utgjorde en betydelig del av møtet. I et så omfattende møte, med fokus på effektdata, bør det også være mer utdypende informasjon om bivirkninger og sikkerheten til legemiddelet, slik at mottaker av reklamen skal kunne danne seg et helhetlig bilde av den terapeutiske verdien til legemiddelet jf. legemiddelforskriften § 13-8 andre ledd.

Studiene (PACMAN-AMI og ODYSSEY) skulle blitt presentert mer helhetlig. Det burde vært tydeliggjort eksempelvis hvilken pasientgruppe som var undersøkt (demografiske data), bivirkninger og annen relevant sikkerhetsinformasjon. Den utvalgte sikkerhetsinformasjonen (slide 2) skulle vært presentert så den var lesbar, i likhet med resten av foredraget, og vært mer utdypende. Informasjonen ble gitt som en direkte opplesning, og det kunne blitt sagt noe mer utfyllende om de ulike punktene. Det ble dessuten ikke opplyst om pris for Praluent i møtet jf. legemiddelforskriften § 13-7 første ledd bokstav c.

Videre ble sitater, tabeller og andre illustrasjoner hentet fra vitenskapelige arbeider ikke gjengitt lojalt, jf. legemiddelforskriften § 13-8 tredje ledd.

Følgende ble presentert:

- Tidspunkt 06.50: *«Det er en studie jeg vil trekke frem som har gjort at vår forståelse av patofysiologisk mekanismer av en så dramatisk LDL senkning er bedre forklart ut fra det vi finner inne i koronar arteriene. Og dette er PACMAN-studien som er presentert i år.»*

- Tidspunkt 13.20: «... og dette tilsier noe så utrolig at vi her snakker (ikke for første gang) men som en milepæl snakker om at det kan gå i regress. Og vi sier jo til pasientene alltid at koronar sykdom som er en progredierende sykdom ikke noe med regress, men vi ser her med denne aggressive LDL-senkning så er det faktisk mulig å oppnå regresjon i plakkene og stabilisering av den vulnerabel aktive plakk. Og når vi har dette som en patofysiologisk innsikt så kan vi kanskje forstå hvordan det blir til at ODYSSEY i outcome studien presentert for fire år siden har vist så gode resultater med alirokumab. For pasientene som har overlevd et akutt koronar symptom Og vinner av dette anbudet er nettopp denne alirokumab.»
- Tidspunkt 32.00: «PCSK-9 hemming er svært effektiv i senkningen av LDL og det foreligger nå solide data som viser nedsatte iskemiske hendelser (MACE) inklusiv kardiovaskulær død og det viser til og med noe så utrolig som regresjon av aterosklerotiske plakk. Og fra 1. januar foreligger nye refusjonskriterier for PCSK9-hemmeren alirokumab.»

Legemiddelverket viser til at det ikke er noen omtale av aterosklerotiske plakk i SPC for Praluent. Videre er ikke resultatene omtalt som verken “utrolige” eller “milepæl” i PACMAN-AMI-studien. Konklusjonen i studien er oppsummert slik:

“Conclusions and relevance. *Among patients with acute myocardial infarction, the addition of subcutaneous biweekly alirocumab, compared with placebo, to high-intensity statin therapy resulted in significantly greater coronary plaque regression in non-infarct-related arteries after 52 weeks. Further research is needed to understand whether alirocumab improves clinical outcomes in this population.”*

Opplysningen som en oppsummering på PACMAN-AMI “Og når vi har dette som en patofysiologisk innsikt så kan vi kanskje forstå hvordan det blir til at ODYSSEY i outcome-studien presentert for fire år siden har vist så gode resultater med alirokumab” er en påstand som er trukket lengre enn det originalforfatter selv gjør, jf. legemiddelforskriften § 13-8 andre ledd, som sier reklamen skal være nøyaktig, og § 13-3 tredje ledd bokstav a, som sier at reklamen skal fremme rasjonell bruk av legemiddelet ved å presentere det objektivt uten å overdrive dets egenskaper.

PACMAN-AMI- studien er ikke designet til å måle klinisk effekt, og det er for øvrig flere rapporterte dødsfall i Praluent/statin-gruppen enn i placebo (statin)-gruppen.

Konklusjonen i presentasjonen, “PCSK-9 hemming er svært effektiv i senkningen av LDL og det foreligger nå solide data som viser nedsatte iskemiske hendelser (MACE) inklusiv kardiovaskulær død og det viser til og med noe så utrolig som regresjon (fremhevet i rødt) av aterosklerotiske plakk”, er egnet til å gi inntrykk av at det først er nå det foreligger data om regresjon av plakk.

Man har imidlertid de siste 10 årene hatt gode billeddiagnostiske verktøy til å kartlegge hva som skjer i koronarkarene både med og uten behandling, og det er publisert data på

regresjon i plakk siden 2006. Det finnes flere tidligere studier som har vist plakkregresjon målt ved IVUS, både for statiner (2006 og 2011) og Rephatha (2016). Påstanden er følgelig misvisende og villedende jf. legemiddelforskriften § 13-3 tredje ledd bokstav b. Videre er det å omtale resultatene som “utrolige” og “en milepæl” påstander som er trukket lengre enn det originalforfatter selv gjør, jf. samme bestemmelse.

Det ble benyttet bilder i presentasjonen av PACMAN-AMI-studien. Graf på slide 8 er modifisert med ekstra opplysninger (bla. prosentvis reduksjon, se vedlegg1). Videre ser grafene på slide 9 og 10 ut til å være “selvlaget” og er følgelig ikke lojalt gjengitt jf. Legemiddelforskriften §13-8 tredje ledd. Grafene er egnet til å gi et forsterket inntrykk av effekten sammenlignet med originalgrafer i artikkelen, og er dermed villedende jf. legemiddelforskriften § 13-3 tredje ledd bokstav b. Det er heller ikke oppgitt at bildene brukt på slide 9 og 10 ikke er hentet fra studien, og de er dermed egnet til å gi inntrykk at de er en del av resultatene, og følgelig villedende jf. samme bestemmelse.

Legemiddelverket har mottatt kommentar fra Sanofi. Sanofi mener informasjonen som ble presentert både var relevant, nøktern og objektiv. Dere anfører at informasjonen ble adekvat balansert med obligatorisk informasjon (indikasjon, sikkerhetsinfo og nåværende refusjonsbetingelser). Informasjonen ble gitt både skriftlig og muntlig, og på en slik måte som gjorde at mange av deltagerne kunne få det med seg. Dere ønsker også en konkretisering av hva som burde vært presentert hvis Legemiddelverket mener at møtet var ubalansert. Dere mener videre at det må være rom for at legemiddelindustrien fasiliterer denne typen møter hvor man kan diskutere relevante patofysiologiske mekanismer.

Etter Legemiddelverkets forståelse har det de siste 10 årene generelt vært en stadig bedre dokumentasjon på at aggressiv lipidsenkende behandling kan føre til at plakk i koronarkarene går i regress (blir mindre) og/eller blir mer stabile (den fibrøse kappen over selve fett-kjernen blir tykkere). Dette er vist både med høydose statiner, med PCSK9-hemmeren evolokumab (Repatha) i GLAGOV i 2016, og i 2022 også for alirokumab (Praluent) i PACMAN-AMI.

Effekt på arterosklerotiske plakk er ikke omtalt i SPC for Praluent, men Legemiddelverket vurderer resultatene fra PACMAN-AMI studien som forenlige med SPC.

I henhold til EU-dom C-249/09 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 at disse er forenlig med SPC og ikke forvrenger eller forvansker opplysninger i denne.

Legemiddelverket er enig i at kjente patofysiologiske mekanismer innenfor terapiområdet, som regresjon ved LDL-reduksjon som et supplement til SPC, kan være en del av vitenskapelige møter hvor patofysiologiske mekanismer er tema, men dette må gjøres innenfor regelverket.

Legemiddelverket er enig i at kjente patofysiologiske mekanismer innenfor terapiområdet, som regresjon ved LDL-reduksjon, kan være en del av vitenskapelige møter hvor

patofysiologiske mekanismer er tema som et supplement til SPC, men dette må gjøres innenfor regelverket.

Legemiddelverket mener møtet totalt sett ikke inneholdt tilstrekkelig informasjon om Praluent til at deltakerne kunne danne sin egen personlige oppfatning av legemiddelets verdi. Det burde vært presentert mer data på bivirkninger og sikkerhetsinformasjon bla. fra studiene, og det ble heller ikke opplyst om pris. Dette er i strid med legemiddelforskriften §§ 13-7 og 13-8 (se punkt 1).

Legemiddelverket bemerker at vi ikke har gjennomgått alle slides i sin helhet, og at firmaet er selv ansvarlig for å rette andre eventuelle avvik.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften §§ 13-1 til 13-3, 13-7, og 13-8 fatter Legemiddelverket vedtak om ulovlig markedsføring av Praluent og pålegger stans av den ulovlige reklamen, jf. § 13-14 andre ledd.

Dere har rett til å få veiledning om regelverket og saksbehandlingen

Dere har rett til å få veiledning om regelverket og saksbehandlingen. Dette betyr at dere kan kreve å få vite hvilket regelverk som gjelder, hvor du finner regelverket og hvordan dette regelverket skal forstås. Dere har også rett til å få vite hvordan saken deres behandles og hvilke rettigheter dere har i den sammenheng. Men vi kan ikke gi konkrete råd om hvordan du skal oppfylle regelverket. Plikten til å veilede følger av forvaltningsloven § 11.

Klagerett

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet, jf. forvaltningsloven § 28. Klagen sendes Statens legemiddelverk. Frist for å klage er tre uker fra det tidspunkt underretning om vedtaket er kommet frem til dere. Det kan vurderes å gi utsatt iverksettelse av vedtaket i henhold til forvaltningsloven § 42 første ledd. For nærmere informasjon om klageretten, se <https://legemiddelverket.no/andre-temaer/klage-pa-forvaltningsvedtak>.

Generell informasjon

Legemiddelverket har publisert retningslinjer om reklame for legemidler. Denne veiledningen er tilgjengelig her, <https://legemiddelverket.no/andre-temaer/klage-pa-forvaltningsvedtak>.

Vi gjør oppmerksom på at Legemiddelverket også har hjemmel til å ilegge tvangsmulkt og overtredelsesgebyr for brudd på bestemmelsene om legemiddelreklame, jf. legemiddeloven § 28 a, jf. §§ 19-21.



Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Skriv inn leders navn
Skriv inn leders tittel

Christel Nyhus Bø

Dokumentet er elektronisk godkjent og har ikke håndskrevne signaturer.