

BOEHRINGER INGELHEIM NORWAY KS  
Postboks 405  
1373 Asker

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	05.11.2015	15/13231-11	Legemiddelinformasjon Stab/ Christel Nyhus Bø

## **RAPPORT FRA UANMELDT TILSYN DER JARDIANCE VAR TEMA**

Dato: 23.09.15  
Sted: Clarion Hotel Royal Christiania, Oslo sentrum  
Firma: Boehringer Ingelheim

### **Formål med tilsynsbesøket:**

Markedsføring av Jardiance.

Hovedformålet med tilsyn er at vi ønsker å bidra til å sikre:

- Trygg bruk av legemidler
- Etterlevelse av refusjonsreglene

Markedsføringen skal være balansert med hensyn til nytte og risiko, og informasjonen skal være i henhold til godkjent preparatomtale.

### **Faktisk grunnlag:**

Møtet var en gjennomgang av data fra EMPA-REG OUTCOME. Innledningsvis ble indikasjon, refusjonsberettiget bruk, vanlige bivirkninger og sikkerhetsinformasjon for Jardiance tydelig presentert. Videre var det det en gjennomgang av studien ved flere foredragsholdere. Det var gjennomgang av studiedesign, effektdata og bivirkninger. Det ble opplyst om subgruppeanalyser. Det ble videre presentert en oversikt av NNT tall for å unngå et dødsfall for produktene Jardiance, simvastatin og ramipril.

Møtet var rapportert til Legemiddelverket som "reklamemøte". Vi går derfor ikke nærmere inn på definisjonen av reklame i legemiddelforskriften § 13-2, men legger til grunn at møtet var omfattet av reklamedefinisjonen. Legemiddelverket var til stede som tilhører på møtet for å føre tilsyn jf. legemiddelforskriften § 13-10 første ledd.

*Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.*

**Legemiddelverkets kommentarer:**

- *Balansert markedsføring og i henhold til SPC:*

Innledende presentasjon av Jardiance:

Den innledende informasjon om Jardiance med hensyn på indikasjon, kontraindikasjoner, forsiktighetsregler og bivirkninger var tydelig og balansert.

Produktpresentasjonen fremstod i samsvar med SPC.

Presentasjon av EMPA-REG-OUTCOME:

Når studien presenteres på et reklamemøte, vil reglene for reklame for legemidler legge klare rammer for presentasjonen:

- Firmaet har ansvar for at møtet som helhet bidrar til et balansert bilde av legemiddelets fordeler og ulemper og ikke gir et overdrevet bilde av legemiddelets medisinske verdi.
- Preparatomtalen setter begrensninger for hvilke påstander firmaet kan bruke i reklame for legemiddelet.

Når firmaet velger å presentere sikkerhetsstudien EMPA-REG-OUTCOME på et reklamemøte, krever dette blant annet at presentasjonen er nøktern og saklig og at det ikke trekkes konklusjoner om for eksempel indikasjon som går ut over preparatomtalen.

Hovedkonklusjonen etter studien er at Jardiance brukt på toppen av standard behandling av pasienter med diabetes type 2 ikke bidro til økt forekomst av det primære endepunktet «kardiovaskulær død, ikke dødelig hjerteinfarkt samt ikke dødelig hjerneslag» (noninferiority), men ga lavere forekomst av det primære endepunktet.

Studien gir informasjon som supplerer SPC og som foreløpig ikke myndighetsvurdert.

Legemiddelverket vurderer det slik at studien EMPA-REG-OUTCOME ble presentert på en måte som ikke bidro til et balansert bilde av den medisinske verdien av Jardiance.

Tre forhold ved presentasjonen bidro til at presentasjonen av studien ikke var nøktern og ga et misvisende og overdrevent bilde av legemidlets egenskaper og medisinske verdi (vi refererer til slides-nummer i presentasjonen vi har fått tilsendt fra firmaet):

- 1. Presentasjonen fremhever totalt sett ett av de tre elementene i det kombinerte primære endepunktet (kardiovaskulær død) på bekostning av ikke dødelig hjerteinfarkt og ikke dødelig hjerneslag på en måte som bidrar til å gi et ubalansert bilde av legemiddelets medisinske verdi.**

Slide 12 viser at Jardiance reduserte forekomsten av det kombinerte primære endepunktet med 1,6 % absolutt reduksjon /14 % relativ reduksjon.

Redusert forekomst av kardiovaskulær død bidro mest til reduksjon av det kombinerte endepunktet. Reduksjon i kardiovaskulær død ble illustrert på to slides (16 og 17). Den manglende effekten på ikke dødelig hjerteinfarkt og den negative effekten på ikke dødelig slag ikke ble presentert på samme måte. Effekt på ikke dødelig hjerteinfarkt og ikke dødelig slag ble bare vist på figurer der man samtidig viste effekten på det kombinerte endepunktet og effekten på kardiovaskulær død (slide 19,21,22).

Også i oppsummeringen (slides 43, 44, 45) understrekes reduksjon i det kombinerte primære endepunktet med 14 % (relativ reduksjon) og den positive effekten på kardiovaskulær død, mens man ikke heller her nevner at det ikke var noen effekt på ikke dødelig hjerteinfarkt og (numerisk) negativ effekt på forekomsten av ikke-dødelig hjerneslag.

## **2. Presentasjon av utvalgte subgruppeanalyser bidro til ubalansert bilde av legemiddelets medisinske verdi.**

Presentasjonen viste utvalgte subgruppeanalyser (slide 23, 24). Disse viste at effekten av Jardiance stort sett var den samme (og positiv) i de subgruppene som ble presentert (med unntak av afroamerikanere).

Foreleser unnlot å vise subgruppeanalysen som viser at man ikke fant redusert forekomst av det kombinerte primære endepunktet blant de 2885 europeiske pasientene som ble inkludert i studien.

Legemiddelverket vurderer det slik at dersom man velger å presentere subgruppeanalyser, må man også vise fram analyser som belyser effekten i den gruppen pasienter som trolig er mest interessant for tilhørerne.

## **3. Kalkulasjon av number needed to treat (NNT) for å unngå et dødsfall (sekundært endepunkt) i EMPA-REG-OUTCOME sammenlignet med NNT i en studie med simvastatin og en studie med ramipril, bidro til et ubalansert bilde av legemiddelets medisinske verdi.**

I de to studiene man sammenligner med fant man reduksjon av både død, hjerteinfarkt og slag. I EMPA-REG-OUTCOME fant man reduksjon i total død (sekundært endepunkt), mens det var en numerisk økt risiko for ikke dødelig hjerneslag. En analyse som bare ser på antall pasientår som er nødvendig for å redusere ett dødsfall blir unyansert siden man ikke korrigerer for kostnaden ved flere hjerneslag. I tillegg er det en rekke andre ulikheter ved studiene som gjør sammenligningen usikker.

- *Etterlevelse av refusjonsreglene:*

Refusjonsreglene ble tydelig gjennomgått i sin helhet

### **Konklusjon:**

Den innledende gjennomgangen av Jardiance var balansert og i henhold til legemiddelforskriften.

Følgende tre punkter bidro til at presentasjonen av studien ikke var nøktern og ga et misvisende og overdrevent bilde av legemidlets egenskaper og medisinske verdi:

1. Presentasjonen fremhever totalt sett ett av de tre elementene i det kombinerte primære endepunktet (kardiovaskulær død) på bekostning av ikke dødelig hjerteinfarkt og ikke dødelig hjerneslag.
2. Det var en gjennomgang av subanalyser, men det ble ikke informert om effekt på det kombinerte primære endepunktet i den europeiske subpopulasjonen selv om dette var høyst relevant for legene som var til stede.
3. Sammenlikning av NNT for å unngå et dødsfall mellom ulike legemidler basert på studier med ulik studiedesign.

Vi anser at dette er i strid med legemiddelforskriften § 13-3, første ledd.

### **Frist for uttalelse til forhåndsvarselet: 27.10.2015**

Tilbakemelding kan sendes pr. post eller på email til: reklame@legemiddelverket.no

*Statens legemiddelverk vil offentliggjøre tilsynsrapporten på legemiddelverket.no. Dersom dere har kommentarer til rapporten som dere ønsker vi skal vurdere før publisering ber vi om at disse sendes til oss innen to uker regnet fra dags dato.*

*Dette dokumentet er elektronisk godkjent.*

Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Sigurd Hortemo (e.f.)  
overlege

Christel Nyhus Bø  
seniorrådgiver

*Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer*