

PFIZER AS  
Postboks 3  
1324 Lysaker

<b>Deres ref.:</b>	<b>Dato:</b>	<b>Vår ref.:</b>	<b>Seksjon/saksbehandler:</b>
	28.04.2015	15/04465-5	Legemiddelinformasjon Stab/ Christel Nyhus Bø

## **TILSYNSRAPPORT REVIDERT - 110315 - ENBREL - PFIZER**

Dato: 11.03.15  
Sted: Bølgen & Moi, Tjuvholmen  
Firma: Pfizer

### **Formålet med tilsynsbesøk:**

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.

### **Firmaets presentasjon**

#### Ekstern foredragsholder

Foredragsholder, holdt foredrag og work-shop under tittelen: Clinical impact of immunogenicity. Towards a personalised treatment strategy. Temaet ble belyst ved resultater fra forskning som i hovedsak var utført med bruk av adalimumab.

Innledningsvis nevnte foredragsholder at immunogenisitet er én av mange faktorer som påvirker effekten av TNF-hemmere.

Følgende data ble gjennomgått for adalimumab:

- tap av respons hos reumatoid artritt (RA) pasienter som behandles med adalimumab
- sammenheng mellom mengde anti-drug antibodies (ADA) og konsentrasjon av adalimumab ved RA
- sammenheng mellom mengde ADA og respons ved bruk av adalimumab ved RA
- sammenheng mellom mengde ADA og «through level» av adalimumab ved psoriasis
- sammenheng mellom adalimumab konsentrasjon og respons ved psoriasis

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

- karakteristika for ADA illustrert gjennom en figur med adalimumab
- måling av forekomst av ADA eksemplifisert ved adalimumab
- sammenheng mellom varighet av behandling og prosentvis forekomst av ADA mot adalimumab ved RA
- sammenheng mellom varighet av behandling og prosentvis forekomst av ADA mot adalimumab ved psoriasis artritt (PsA) og ankyloserende spondylitt (AS)
- sammenheng mellom bruk av metotreksat og utvikling av ADA mot adalimumab ved RA og PsA
- faktorer ved baseline som er assosiert med adalimumab ADA utvikling ved RA, PsA og AS
- sammenheng mellom bruk av ulike DMARDS og konsentrasjon av adalimumab
- effekt av immunogenisitet på respons etter bytte
- optimal serumkonsentrasjon for adalimumab ved lav og høy sykdomsaktivitet

Følgende data ble presentert for etanercept:

- sammenheng mellom serumkonsentrasjon og respons av etanercept ved RA, variasjonen kan ikke forklares med immunogenisitet
- effekt av immunogenisitet på respons etter bytte

Andre tema i foredraget:

- klinisk relevans av immunogenisitet, karakteristiske for ADA som ikke er nøytraliserende
- beslutningstre ved bruk av TNF-hemmere som inkluderer bruk av serumkonsentrasjonsmåling av legemiddel og ADA for pasienter som behandles med TNF hemmere
- råd om hvordan følge opp immunogenisitet, anbefaling om å måle serumnivåer av legemiddelet

Del to av det faglige programmet var en presentasjon og diskusjon av pasientkasustikker:

- Kasus 1. Tap av effekt ved behandling med adalimumab. Ved kontroll viste det seg at pasienten ikke hadde målbar konsentrasjon av adalimumab og høy serumkonsentrasjon av ADA.
- Kasus 2. Non-response ved etanercept behandling. Årsaken kan ikke forklares med immunogenisitet og var sannsynligvis dårlig compliance.
- Kasus 3. Pasient på adalimumab med lav sykdomsaktivitet. Ulike scenarier med ulik grad av ADA.
- Kasus 4. Pasient på med god effekt av etanercept, men som etter seponering av etanercept ikke fikk response da etanercept ble gjeninnsatt og heller ikke ved bytte til adalimumab.

Foredraget ble avsluttet med bla.følgende hovedbudskap:

Serumnivå, forebygge immunogenisitet, hvilke tester man kan bruke for å måle serumnivå av legemidler og ADA

Presentasjon fra firma

Etter presentasjon av pasientkasustikkene var det produktinnlegg fra Pfizer. Første slide i produktpresentasjonen viste et veiskilt som illustrerer et veivalg i behandling mellom «Enbrel» på den ene siden og «nøytraliserende antistoffer» som den andre.

Det var gjennomgang av indikasjoner, sikkerhetsinformasjon og vanlige bivirkninger for etanercept. Det ble videre oppgitt at etanercept finansieres over helseforetakene og forskrives på H-resept.

### **Legemiddelverkets kommentarer:**

#### Ekstern foredragsholder

Den eksterne foredragsholderen belyste i foredraget hvordan utvikling av antistoffer mot TNF-hemmere kan påvirke effekten av legemiddelet. Temaet ble i hovedsak belyst ved dannelse av ADA mot adalimumab som er et konkurrerende produkt til etanercept som Pfizer selger. Pasientkasustikkene belyste også dannelse av ADA ved bruk av adalimumab og kliniske utfordringer knyttet til dette.

#### Presentasjon fra firma

Etter foredraget og diskusjon av pasientkasustikker innledet Pfizer presentasjonen sin med et bilde som illustrerer at legens veivalg står mellom nøytraliserende antistoffer og «Enbrel».

Immunogenisitet er en av flere faktorer som spiller inn ved effekt av TNF-hemmere. Å vise dette «veivalg»-bildet etter foredrag og kasustikker som nesten utelukkende fokuserte på betydningen av ADA, uten at Pfizer samtidig tydelig kommuniserte at dette bare er en av flere faktorer, mener Legemiddelverket strider mot legemiddelforskriften § 13-3. *Reklame for legemidler skal være nøktern og saklig. Den skal fremme rasjonell bruk i henhold til gjeldende forskrivningsregler. Reklamen må ikke gi et misvisende eller overdrevet bilde av legemiddelets egenskaper og medisinske verdi. Reklamen må ikke føre til bruk av legemiddelet som ikke er medisinsk begrunnet.*

I denne sammenhengen bidrar bruken av «veivalg-bildet» til å gi et overdrevent bilde av legemiddelets egenskaper og medisinske verdi.

Gjennomgangen av indikasjoner, sikkerhetsinformasjon og vanlige bivirkninger var i henhold til SPC.

#### Møte

Formen på dette møtet avvek fra oppgitt program på invitasjonen. Invitasjonen oppgir faglig møte klokken 18.00-20.00 med påfølgende middag.

Det ble ønsket velkommen og programmet startet klokken 18.15. Det var fire ansatte fra Pfizer med på møtet. Møteansvarlig annonserte når det ble ønsket velkommen til møtet at deltakerne skulle få vin med en gang (siden det er så lenge til middag). Møtebordet var dekket med vinglass og det stod åtte vinflasker på et bord rett ved siden av møtebordet. Servitøren kom like etter for å servere vinen. En annen Pfizer ansatt ga et diskrete tegn til servitøren om at hun skulle vente. Middag med vin ble servert på møtebordet under den faglige delen av

reklamemøtet (19.00-19.30) og dessert ble servert og spist under den siste delen av foredraget og produktpresentasjonen fra firma (20.00-20.15). Møtet ble avsluttet klokken 20.15.

Det fremgår av legemiddelforskriften § 13-7 «*Representasjon ved salgsfremmende arbeid for legemidler skal alltid holdes på et rimelig nivå og være nøye forbundet med hovedformålet med møtet*».

### **Konklusjon:**

Bruken av bildet som viser et veivalg mellom «etanercept» og «nøytraliserende antistoffer» bidrar i denne sammenhengen til å gi et misvisende eller overdrevent bilde av den medisinske verdien av etanercept.

Etter legemiddelverkets vurdering er servering av 2-retters middag og vin under det faglige programmet i møtet egnet til å ta oppmerksomheten bort fra det som skal være hovedformålet med møtet. Middag og alkoholservering under den faglige delen av møtet kan være misvisende for hva som er hovedformålet med det faglige møte.

Markedsføring av legemidler skal være nøktern og saklig. Den skal ikke gi et misvisende eller overdrevent bilde av et legemiddels egenskaper og medisinske verdi. Representasjonen skal alltid holdes på et rimelig nivå og være nøye forbundet med hovedformålet med møtet.

Rapporten vil bli fulgt opp med et forhåndsvarsel og eventuelt et vedtak om reklameforbud.

Vennlig hilsen  
Statens legemiddelverk

Sigurd Hortemo (e.f.)  
overlege

Christel Nyhus Bø  
seniorrådgiver

Vedlegg: Vedtak om reklameforbud

Kopi: LMI, Den Norske Legeforeningen