

Anders Ullerås
Apotek & receptfri detaljhandel

Datum: 2021-11-15

Dnr: 6.2.9-2021-059362

Jansen-Cilag AB
Box 4042
169 04 Solna

Förbud förenat med vite

Beslut

Läkemedelsverket förbjuder Jansen-Cilag AB, org.nr 556024-0037, att vid marknadsföring av Spravato använda den påtalade annonsen i bilaga 1 eller annan framställning med väsentligen samma utformning eller innehåll.

Beslutet förenas med löpande vite om femhundra tusen (500 000) kronor. Vitet kan komma att utdömas varje gång förbudet överträds.

Beslutet gäller omedelbart.

Tillämpliga bestämmelser

14 kap. 3 § läkemedelslagen (2015:315)

8 och 9 §§ Läkemedelsverkets föreskrifter (LVFS 2009:6) om marknadsföring av humanläkemedel

Artikel 91 och 92 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (nedan kallat humanläkemedelsdirektivet).

3 och 4 §§ lagen (1985:206) om viten

Redogörelse för ärendet

Läkemedelsverket har uppmärksammat Jansen-Cilag AB:s (bolaget) annons för Spravato i Läkartidningen nr 23-24, 2021 (se bilaga 1). Läkemedelsverket har i brev den 13 juli 2021 informerat bolaget om bl.a. bestämmelsen i 9 § LVFS 2009:6. Bolaget fick tillfälle att yttra sig över hur bolaget anser att den aktuella annonsen förhåller sig till angivna bestämmelser. Läkemedelsverket framförde bl.a. att marknadsföringen, särskilt avseende uttrycken *”mer än 6 av 10 patienter i Spravatogruppen erhöll ett behandlingssvar inom fyra veckor”, ”risken för återfall minskade med 70 procent vid behandling i upp till ett år”, ”inom akutindikationen har studier visat på signifikant effekt vid 24 timmar”* och *”minst hälften av patienterna går i remission”*, inte är tillräckligt utförlig för att mottagaren ska få möjlighet att bilda sig en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling.

Läkemedelsverket anförde även att marknadsföringen inte med tillräcklig tydlighet förmedlade att Spravato ska användas i kombination med SSRI¹ eller SNRI²

¹ Selektiva serotoninåterupptagshämmare

² Serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare

respektive i kombination med oral antidepressiv behandling. Marknadsföringen ansågs därför inte leva upp till kravet om saklighet. Slutligen bedömde Läkemedelsverket att en hänvisning till NT-rådets³ rekommendation gällande Spravato var vilseledande.

Bolaget besvarade skrivelsen den 18 augusti 2021 och anförde att marknadsföringen är förenlig med läkemedelslagen och LVFS 2009:6 i och med att den är saklig, vederhäftig och tillräckligt utförlig samt har stöd i Spravatos produktresumé (SmPC), alternativt att det är fråga om information som stöds av statistiskt signifikanta vetenskapliga studier som kompletterar informationen i SmPC i enlighet med EU-domstolens och NBL:s praxis⁴. Bolaget anförde även att informationen i marknadsföringen anses ge mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling genom att det informeras om det medicinska behovet hos patienterna, det nya i verkningsmekanismen samt huvudfynden i termer av antidepressiv effekt i de två indikationerna. Bolaget anförde även att de skulle göra vissa förtydliganden i kommande marknadsföring.

Motivering

Lagrum

Enligt 8 § LVFS 2009:6 ska grundläggande information som är förenlig med sammanfattningen av produktens egenskaper (produktresumén) och läkemedlets klassificering ingå i all läkemedelsreklam som riktas till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut läkemedel.

I 9 § LVFS 2009:6 anges att minst de upplysningar som anges i 8 § ska lämnas i varje dokumentation om ett läkemedel som överlämnas som en del av marknadsföringen av detta läkemedel till personer som är behöriga att förskriva eller lämna ut det. Vidare ska det datum då dokumentationen upprättades eller senast reviderades anges.

All information som ingår i sådan dokumentation som avses i första stycket ska vara exakt, aktuell, möjlig att verifiera och så utförlig att den ger mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling.

Citat samt tabeller och annat illustrationsmaterial som hämtats från medicinska tidskrifter eller andra vetenskapliga verk för att användas i sådan dokumentation som avses i första stycket ska återges troget och uppgifterna om källan ska vara fullständiga.

8-9 §§ LVFS 2009:6 är ett genomförande av artikel 91 och 92 i humanläkemedelsdirektivet

³ NT-rådet (rådet för nya terapier) är en expertgrupp med representanter för Sveriges regioner, med mandat att ge rekommendationer till landets regioner om användning av vissa nya läkemedel

⁴ NBL – Nämnden för Bedömning av Läkemedelsinformation, utgör en del av läkemedelsbranschens egenåtgärdssystem för kontroll av läkemedelsmarknadsföring

Marknadsföringen uppfyller inte kravet på att vara tillräckligt utförlig

Bolaget presenterar i den aktuella annonsen vissa utvalda uppgifter om läkemedlets effekt. Läkemedelsverket vare sig ifrågasätter uppgifternas riktighet eller påstår att uppgifterna skulle sakna stöd i SmPC. En isolerad uppgift är emellertid inte alltid tillräcklig för att förmedla en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling (jfr 9 § andra stycket LVFS 2009:6), utan kan behöva sättas i relation till andra uppgifter. Att t.ex. ensidigt selektera de uppgifter från studier, tidpunkter eller subgrupper som visat den högsta behandlingseffekten, eller att endast ange relativa effektmått, riskerar leda till att läkemedlets uppfattade värde vid behandling överskattas.

Annonstens uppgift om att *mer än 6 av 10 patienter i Spravatogruppen erhöll ett behandlingssvar inom fyra veckor* bör mot denna bakgrund och enligt Läkemedelsverkets bedömning sättas i relation till det behandlingssvar som erhöles i kontrollarmen, särskilt eftersom behandlingssvaret i kontrollgruppen var förhållandevis högt (47,7%, jämfört med 61,4% för patienter som fick Spravato). Vidare hade en mer utförlig redovisning av effektspannet i det kliniska prövningsprogrammet kunnat bidra till mottagarens möjlighet att bilda sig en uppfattning om läkemedlets värde vid behandling.

Angående annonsens uppgift om att *risken för återfall minskade med 70 procent vid behandling i upp till ett år* anser Läkemedelsverket att denna uppgift är knapphändig. Att låta påskina en behandlingstid (*upp till ett år*) som skiljer sig avsevärt från mediandurationen för exponering för Spravato i underhållsfasen (4,2 månader enligt SmPC), samt att endast återge relativ effekt för Spravato i den av behandlingsarmarna (patienter med stabilt svar) som visar den högsta relativa effekten, innebär att uppgiften blir otillräcklig för att ge mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om läkemedlets värde vid behandling.

Angående uppgiften att *inom akutindikationen har studier visat på signifikant effekt vid 24 timmar* noterar Läkemedelsverket särskilt användningen av ordet "signifikant". På annan plats i annonstexten beskrivs en studie mer specifikt som *kliniskt och statistiskt signifikant* (Läkemedelsverkets understrykning). Måhända är denna språkliga åtskillnad inte avsiktlig men bidrar likväl till intrycket att ordet "signifikant" i uttrycket *inom akutindikationen har studier visat på signifikant effekt vid 24 timmar* förstås som "betydande". Vidare får det anses vara underförstått att godkännandet av ett läkemedel eller en ny indikation förutsätter en kliniskt relevant och statistiskt signifikant effekt. Även härigenom kan marknadsföringens framhållande av ordet "signifikant" tolkas i mer generella termer som en "betydande" effekt, dvs. ett värdeomdöme. Uppgifter av sådant slag är givetvis inte otillåtna i marknadsföring men en kvalificering av något slag, i det aktuella fallet t.ex. numerisk uppgift om effektens magnitud, kan behövas för att ge mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om läkemedlets värde vid behandling.

När det gäller annonsens påstående att *minst hälften av patienterna går i remission* har bolaget anfört att det är allmänt accepterat och känt att remission innebär ett tillstånd när de depressiva symtomen inte längre är påtagliga eller påverkar patientens funktionsnivå negativt.

Läkemedelsverket vill här anföra att definitionen av begreppet remission varierar i litteraturen och kan delas upp i olika grader (fullständig/partiell). Vad avser de studier som legat till grund för godkännandet av Spravato har remission definierats som en total MADRS-poäng ≤ 12 , vilket även framgår av SmPC. Utöver en definition av själva remissionsbegreppet är såväl tidsperspektivet som förhållandet gentemot placebo av betydelse för att ge mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om läkemedlets värde vid behandling.

Beslut om förbud vid vite

Läkemedelsverkets sammantagna bedömning är att marknadsföringen inte har levt upp till kravet i 9 § andra stycket LVFS 2009:6 att informationen ska vara så utförlig att den ger mottagaren möjlighet att bilda sig en uppfattning om det berörda läkemedlets värde vid behandling. Vad bolaget anfört i sitt yttrande ändrar inte denna bedömning. Bolaget ska därför förbjudas att vid marknadsföring av Spravato använda den påtalade annonsen i bilaga 1 eller annan framställning med väsentligen samma utformning eller innehåll.

Beslutet ska förenas med vite om 500 000 kronor som kan komma att utdömas varje gång förbudet överträds. Vitesbeloppet är fastställt med hänsyn till vad som är känt om bolagets ekonomiska förhållanden och till omständigheterna i övrigt.

Detta beslut har fattats av direktören Lena Björk efter föredragning av utredaren Anders Ullerås. I den slutliga handläggningen har även verksjuristen My Malm Zetterlund deltagit.

Hur man överklagar

Detta beslut kan överklagas till Förvaltningsrätten i Uppsala, se bilaga 2.

På Läkemedelsverkets vägnar,

Lena Björk

Anders Ullerås

Detta beslut har hanterats digitalt och är därför inte undertecknat

Bilagor

1. Annons i Läkartidningen nr 23-24, 2021
2. Hur man överklagar till Förvaltningsrätten i Uppsala län

EFFEKTIV BEHANDLING AV SVÅRBEHANDLAD DEPRESSION

Spravato (esketamin) nässpray ger snabbverkande behandling av svårbehandlad unipolär depression.



Av det nationella patientregistret mellan 2006 och 2014 framgår att antal patienter med TRD, så kallad svårbehandlad unipolär depression, inom specialistpsykiatri i Sverige beräknas vara drygt 15 000. Den vanligaste definitionen på svårbehandlad unipolär depression är två väl genomförda men misslyckade behandlingsförsök.

– Det saknas säkra diagnostiska metoder för att identifiera svårbehandlad unipolär depression. För att identifiera sjukdomen gör behandlande läkare en klinisk bedömning där andra svåra somatiska psykiatriska tillstånd utesluts. Diagnosen fastställs med hjälp av en symtomskattningsskala. Patienten ska ha minst fem av nio symtom i minst två veckor, säger Mikael Sjölin, Medical TA Lead Neuroscience Janssen Sverige.

Inte tillräcklig effekt

Ny data från Patientregistret¹ har visat att individer som lider av svårbehandlad unipolär depression har en ökad mortalitet om 35 procent. Dödsorsakerna förklaras helt av självmord och olyckor. Det är därför viktigt att tidigt identifiera svårbehandlad unipolär depression, sätta in åtgärder och komma i mål med behandlingen.

– Depression och psykiska sjukdomar drabbar dessutom ofta unga människor. Tittar vi på svårbehandlade i åldersintervallet 18–29 år så har de en fördubblad dödlighet jämfört med de andra deprimerade, säger Mikael Sjölin som menar att det fram till nu har saknats en effektiv läkemedelsbehandling av svårbehandlade.

– De har de facto inte blivit hjälpta av de läkemedel som funnits tillgängliga. Tyvärr har de substanser som kommit fram på senare år inte lyckats visa tillräcklig effekt, säger Mikael Sjölin.

Hjärnans glutamatsystem

I december 2019 godkände EU-kommissionen Spravato (esketamin) nässpray. Det svenska godkännandet trädde i kraft² den 15 augusti 2020 och sedan förra året rekommenderar NT-rådet Spravato för behandling av svårbehandlad unipolär depression.

Till grund för godkännandena ligger ett fullständigt utvecklingsprogram med såväl prekliniska studier som 31 kliniska studier från fas 1 till fas 3. I en av de studier som visade klinisk och statistisk signifikans till fördel för Spravatogruppen erhölet mer än 6 av 10 patienter ett behandlings svar inom fyra veckor ($p=0.020$)². I en annan klinisk och statistiskt signifikant studie minskade risken för återfall med 70 procent vid behandling i upp till ett år ($p<0.001$)³.

– Esketamin är en enantiomer av ketamin och har en snabbt insättande effekt på depression hos människor med svårbehandlad depression. Till skillnad från andra antidepressiva läkemedel verkar Spravato via hjärnans glutamatsystem och återställer synapser mellan hjärnceller vilket möjliggör återställd aktivitet och kommunikation inom hjärnregioner som reglerar stämningsläge⁶, säger Mikael Sjölin.

Ett stort värde

Spravato är indicerat för behandling av vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte svarat på minst två tidigare behandlingar och som har en medelsvår till svår episod samt för akut korttidsbehandling hos vuxna patienter med en måttlig till svår episod av egentlig depression för snabb reducering

av depressiva symtom som kliniskt bedöms utgöra en psykiatrisk nödsituation. Nässprayen administreras av patienten själv på psykiatrisk sjukvårdsinrättning under överinseende av vårdpersonal. Inom akutindikationen har studier⁶ visat på signifikant effekt vid 24 timmar efter första dosen jämfört med placebonässpray i kombination med standardbehandling ($p<0.006$)^{4,5}. – Tidigare har det inte funnits någon snabbverkande antidepressiv behandling. Det har vi nu och det medför ett stort värde för patienten och vården. Nu finns det en ny godkänd behandling där minst hälften av patienterna går i remission trots att de har varit långdraget svårt sjuka och inte svarat på minst två väl genomförda behandlingsförsök, säger Mikael Sjölin.

REFERENSER

- 1 Reutefors et al: Journal of Affective Disorders 238 (2018) 674-679
- 2 Popova et al: Am J Psychiatry 2019 Jun 1;176(6):428-438
- 3 Daly E, et al: JAMA Psychiatry 2019 Sep; 76(9): 893–903.
- 4 Fu et al: J Clin Psychiatry 2020; 81(3):19m13191
- 5 Ionescu DF, et al: Int J Neuropsychopharmacol 2020; pyaa068, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>.
- 6 Spravato (esketamin) Produktresumé 05/2021

SPRAVATO® (esketamin)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. ♦ Risk för tillvänjning föreligger. Iakttag försiktighet vid förskrivning av detta läkemedel

Antidepressivum. 28 mg nässpray, lösning. ATC: N06AX27, Rx, EF. **Indikationer:** Spravato, i kombination med SSRI eller SNRI, är indicerat för vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående måttliga till svåra depressiva episoden. Spravato, i kombination med oral antidepressiv behandling, är indicerat som akut korttidsbehandling hos vuxna patienter med en måttlig till svår episod av egentlig depression för snabb reducering av depressiva symtom som kliniskt bedöms utgöra en psykiatrisk nödsituation. **Varningar och försiktighet:** Risk för övergående dissociation, sederig och ökat blodtryck föreligger. Personer med anamnes på drogmissbruk eller beroende kan löpa större risk för missbruk. **Kontraindikationer:** Överkänslighet mot aktiva substanser eller hjälpämne. Tillstånd där ökning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk. Arteriell aneurysmatisk kärlsjukdom, anamnes på intracerebral blödning eller nyligen genomgången kardiovaskulär händelse. **Förskrivning:** Endast mot rekvisition förordnad av läkare med specialistkompetens i psykiatri till en vårdinrättning som bedriver specialiserad psykiatrisk vård. **NT-rådet** har beslutat om nationell samverkan för Spravato nässpray och lämnade i juni 2020 en rekommendation till Sveriges regioner för behandling av patienter med svår behandlingsresistent depression. För den nya indikationen akut korttidsbehandling inväntas beslut. Fullständig information på: www.janusinfo.se För fullständig information och pris se www.fass.se. Datum för senaste översyn av produktresumén 05/2021. CP-236112

Janssen-Cilag AB, Box 4042, 169 04 Solna, www.janssen.com/sweden

Hur man överklagar

Om ni vill överklaga detta beslut ska ni göra det till Förvaltningsrätten i Uppsala. Brevet ska dock skickas till Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, alternativt till registrator@lakemedelsverket.se.

Tala om i brevet vilket beslut ni överklagar genom att ange det diarienummer som finns längst upp till höger på första sidan av beslutet. Tala också om på vilket sätt ni vill att beslutet ska ändras och varför ni anser att beslutet ska ändras.

Brevet med överklagandet ska innehålla: ert person-/organisationsnummer, postadress, e-postadress och telefonnummer. Adress och telefonnummer till er arbetsplats ska också anges samt eventuell annan adress där ni kan nås för delgivning. Om ni anlitar ett ombud, ska ombudets namn, postadress, e-postadress och telefonnummer anges.

Läkemedelsverket måste ha ert överklagande **inom tre veckor från den dag ni fått del av beslutet**, annars kan överklagandet inte prövas.

Läkemedelsverket skickar överklagandet vidare till Förvaltningsrätten i Uppsala för prövning. Om Läkemedelsverket ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.

Om något är oklart kan ni vända er till Läkemedelsverket.