

Resolución de 8 de enero de 2020 de la Sección Sexta del Jurado por la que se estima parcialmente la reclamación presentada por la mercantil Sanofi Aventis, S.A. contra una publicidad de la que es responsable la mercantil Novo Nordisk Pharma, S.A. La sección estimó parcialmente la reclamación, declarando que la publicidad infringía los artículos 3.1, 3.4, 3.8 y 3.9 (fundamentación e información de medicamentos) y 5.1 (transparencia de la promoción de medicamentos) del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica.

Frente a dicha resolución, Novo Nordisk Pharma, S.A. interpuso recurso de alzada que fue desestimado por el Pleno en su Resolución de 13 de febrero de 2020.

Resumen de la Resolución:
SANOFI AVENTIS, S.A. vs. NOVO NORDISK PHARMA, S.A.
“CD-PS 7/19 ACTIVIDAD PROMOCIONAL ESTUDIO CONCLUDE - EASD 2019”

Resolución de 8 de enero de 2020 de la Sección Sexta del Jurado por la que se estima parcialmente la reclamación presentada por la mercantil Sanofi Aventis, S.A. contra una publicidad de la que es responsable la mercantil Novo Nordisk Pharma, S.A.

La reclamación se formula frente a varios materiales promocionales en los que se promocionaba el medicamento Tresiba®. En particular, frente a cuatro materiales -tres paneles y un juego interactivo- difundidos entre los profesionales sanitarios asistentes al 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), que tuvo lugar en Barcelona en septiembre de 2019, y frente a una nota de prensa emitida por Novo Nordisk a través de su web.

En primer lugar, y antes de acometer el análisis de cada uno de los materiales reclamados, la Sección tuvo que pronunciarse sobre la posibilidad de hacer uso publicitario de resultados de objetivos secundarios de un estudio jerarquizado cuyo objetivo principal no alcanzó relevancia estadística. El Jurado, con el asesoramiento de un experto, pudo concluir que: i.- el estudio Conclude es un análisis jerarquizado; ii.- en un análisis jerarquizado es condición *sine qua non* que la variable u objetivo principal sea estadísticamente significativa; iii.- en los estudios jerarquizados en los que el objetivo principal no logra significación estadística, los resultados de los objetivos secundarios son exploratorios y deben confirmarse con estudios posteriores.

Atendiendo a lo anterior, concluyó que resultados que se definen como exploratorios, y respecto de los cuales se afirma que necesitan ser confirmados en ulteriores estudios, no pueden ser considerados por sí solos una evaluación científica adecuada y suficiente para apoyar mensajes publicitarios, sobre todo cuando con estos se pretenden destacar ventajas de un medicamento frente a otro u otros.

Aclarado lo anterior, respecto al Panel 1, la Sección concluyó que el hecho de no identificar en la publicidad la concreta fórmula de insulina degludec (Tresiba®) utilizada en el estudio Conclude no podía considerarse contraria a los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica (en adelante, “Código de Farmaindustria”) en tanto quedó acreditado que las dos fórmulas existentes son bioequivalentes.

Sin embargo, entendió que el Panel 1 resulta apto para trasladar a los destinatarios: a) un mensaje según el cual los resultados del estudio Conclude son concluyentes, cuando se trata de un estudio jerarquizado cuya variable principal no alcanzó significación estadística y, por ende, las

variables secundarias deben considerarse exploratorias y confirmarse con ulteriores estudios; b) un mensaje comparativo de superioridad global o de preferencia en la administración de Tresiba® frente a la insulina glargina U300, cuando este no era el objetivo del estudio Conclude, dado que el mismo se circunscribe a la evaluación del riesgo de hipoglucemia con insulina degludec (Tresiba®) en comparación con glargina U300 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. En consecuencia, entendió que dichos mensajes infringen los artículos 3.1, 3.4, 3.8 y 3.9 del Código de Farmaindustria.

La Sección concluyó que el Panel 2, en cuanto que incluye todas las alegaciones del Panel 1, presenta las mismas infracciones en los mismos términos. Adicionalmente, entendió que el Panel 2 infringe el artículo 3.8 del Código de Farmaindustria por cuanto establece una comparación entre TRESIBA® e insulina glargina U300 relativa a la reducción de episodios de hipoglucemia grave en un 80%, cuando dicha comparación, aunque se basa en extremos comparables y relevantes, no emplea una fuente válida atendiendo a la conclusión previamente alcanzada respecto al estudio Conclude (análisis jerarquizado cuya variable principal no obtuvo relevancia estadística y, por tanto, los resultados de las variables secundarias del mismo son meramente exploratorios, y deben ser confirmados con estudios o ensayos posteriores).

Respecto al Juego interactivo, y en particular respecto a las tres concretas alegaciones reclamadas, la Sección concluyó que todas ellas trasladan un mensaje general de superioridad de Tresiba® frente al principio activo glargina U300 en cuanto al índice o riesgo de hipoglucemia, que no encuentra sustento en el estudio Conclude -en concreto, en el *Abstract* que era el único documento disponible- por cuanto Tresiba® no demostró un riesgo general menor, sino un riesgo menor para determinados tipos de hipoglucemia (“*Severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycemia*”, “*Severe or BG-confirmed symptomatic nocturnal hypoglycemia*” y “*Severe hypoglycemia*”) y en el periodo total del tratamiento -no en el periodo de mantenimiento-. Sin embargo, la Sección apreció que la información relativa a la reducción de HbA sí se correspondía con el *Abstract*.

Teniendo en cuenta que no toda la información encontraba correspondencia en el *Abstract* del estudio y, además, que toda ella se basaba en variables secundarias de un estudio que deben considerarse exploratorias debido a que se trata de un estudio jerarquizado cuya variable principal no obtuvo relevancia estadística, la Sección declaró infringidos los artículos 3.1, 3.4 y 3.8 del Código de Farmaindustria.

Por su parte, la Sección entendió que el Panel 3 es apto para trasladar que existe un conjunto de evidencias científicas (referenciadas en el material) que demuestran que el medicamento Tresiba® reduce el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 respecto al resto de medicamentos para este tipo de diabetes existentes en el mercado. Lo anterior, concluyó la Sección, supone una infracción de los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Farmaindustria por cuanto, aunque no fueron aportados todos los estudios referenciados, el Jurado sí tuvo ocasión de valorar el *Abstract* del estudio Conclude y determinar que, además de no ser una evaluación científica suficiente, aun cuando se aceptara como tal, no permitiría sustentar un mensaje general de superioridad de Tresiba® puesto que sólo demostró un riesgo menor de hipoglucemia respecto a insulina glargina U300 en determinados tipos de hipoglucemia y sólo durante el periodo total del tratamiento -no en el periodo de mantenimiento-.

Por último, en cuanto a la nota de prensa, atendiendo a las numerosas referencias al medicamento y las alegaciones de tono laudatorio hacia el mismo, la Sección apreció infracción del artículo 5.1 del Código de Farmaindustria dado el carácter promocional de la misma.

Asimismo, apreció que si bien la nota de prensa está correctamente referenciada y no cabe entender que en este punto se infrinja el artículo 3.4 del Código de Farmaindustria, si procede apreciar infracción de este y de los artículos 3.1 y 3.8 del Código de Farmaindustria en tanto, además de que toda la información se basa en el estudio Conclude que no puede considerarse una evaluación científica adecuada:

- Se traslada que Tresiba® demostró un riesgo general de hipoglucemia menor que insulina glargina U300, así como una HbA1c significativamente más baja, cuando el estudio Conclude no demostró un riesgo general menor, sino un riesgo menor para determinados tipos de hipoglucemia (*“Severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycemia”*, *“Severe or BG-confirmed symptomatic nocturnal hypoglycemia”* y *“Severe hypoglycemia”*), y sólo en el periodo total del tratamiento. Además, en un análisis *post-hoc* demostró una HbA1c significativamente más baja desde el inicio hasta el final del tratamiento, sin que este extremo se aclare en la nota de prensa.
- Se declara que la tasa de hipoglucemia sintomática general fue estadísticamente significativa menor a favor de Tresiba® en el periodo total de tratamiento, cuando lo que fue significativamente estadístico a favor de Tresiba® fue la proporción de pacientes con hipoglucemia y no la tasa de hipoglucemia -el estudio Conclude diferencia los resultados entre *“rate of hypoglycaemia”* y *“proportions of patients with hypoglycaemia”*-.
- Se afirma que los resultados del estudio Conclude refuerzan el perfil de seguridad de Tresiba®, cuando dicho estudio no analizó la seguridad general del medicamento, sino la seguridad del mismo en relación con otro principio activo, insulina glargina U300.

Recurso de alzada

Frente a dicha resolución, Novo Nordisk Pharma, S.A. interpuso recurso de alzada que fue desestimado por el Pleno en su Resolución de 13 de febrero de 2020.

Texto completo de la Resolución del Jurado:
SANOFI AVENTIS, S.A. vs. NOVO NORDISK PHARMA, S.A.
“CD-PS 7/19 ACTIVIDAD PROMOCIONAL ESTUDIO CONCLUDE - EASD 2019”

En Madrid, a 8 de enero de 2020, reunida la Sección Sexta del Jurado de la Publicidad de Autocontrol, Asociación para la Autorregulación de la Comunicación Comercial, presidida por D. Luis Berenguer Fuster, para el estudio y resolución de la reclamación presentada por SANOFI AVENTIS, S.A. frente a una publicidad de la que es responsable la mercantil NOVO NORDISK PHARMA, S.A., emite la siguiente:

RESOLUCIÓN

I.- Antecedentes de hecho.

1.- El pasado 7 de octubre de 2019, la empresa SANOFI AVENTIS, S.A. (en lo sucesivo “**SANOFI**”) presentó una reclamación ante la Comisión Deontológica de Farmaindustria contra diversos materiales promocionales de los que es responsable la compañía NOVO NORDISK PHARMA, S.A., (en lo sucesivo, “**NOVO NORDISK**”).

El 25 de octubre SANOFI y NOVO NORDISK comparecieron ante la Comisión Deontológica de Farmaindustria. No obstante, al no alcanzarse un acuerdo de conciliación entre las partes, el 28 de octubre la Comisión Deontológica de Farmaindustria dio traslado al Jurado de Autocontrol de dicha reclamación. Todo ello de acuerdo con el Convenio suscrito entre Farmaindustria y Autocontrol, y de conformidad con el Reglamento de los Órganos de Control del Sistema de Autorregulación de la Industria Farmacéutica.

2.- La reclamación se dirige contra distintos materiales promocionales del medicamento TRESIBA® comercializado por NOVO NORDISK.

En primer lugar, contra cuatro materiales difundidos entre los profesionales sanitarios asistentes al 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), que tuvo lugar en Barcelona en septiembre de 2019. A saber:

- (i) Un panel mostrado en el stand de NOVO NORDISK en relación con el medicamento TRESIBA® el día 17 de septiembre (en adelante, “**Panel 1**”). En el mismo se pueden leer las siguientes afirmaciones: “*TRESIBA® vs. GLARGINE u300*”, “*CONCLUDE showed*”, “*Tomorrow we will CONCLUDE... join us Wednesday at 11.30 to see the exciting results*” y “*When is time for basal insulin choose TRESIBA® first*”.
- (ii) Un panel mostrado el día 18 de septiembre con ocasión de una presentación oral de 15 minutos de los resultados del estudio CONCLUDE (en adelante, “**Panel 2**”) y en el cual, además de las alegaciones del Panel 1, se pueden leer, entre otras, la siguiente alegación: “*CONCLUDE showed 80% reduction in severe hypos*”.

- (iii) Un juego interactivo en pantallas digitales (tablets) con preguntas para los profesionales sanitarios mostrado en el stand de NOVO NORDISK el día 18 de septiembre (en lo sucesivo, **“juego interactivo”**). En el mismo se pueden leer alegaciones tales como: *“In the total treatment period of the CONCLUDE trial, patients who were treated with TRESIBA® had a significant lower rate of hypos in ALL HYPOGLYCEMIA ENDPOINTS (overall, nocturnal and severe) compared to patients treated with glargine U300”, “In which hypoglycaemia endpoint did TRESIBA demonstrate a significantly lower risk vs glargine U300 in the total treatment period of Conclude Trial”* ofreciendo las siguientes respuestas: *“severe hypoglycaemia”, “nocturnal hypoglycaemia”, “overall hypoglycaemia”* y *“all”, “Predominant lower risk of hypoglycaemia with TRESIBA®”* o *“TRESIBA® showed an overall lower risk of hypoglycaemia compared to glargine U300, and post-hoc assesment showed that thee reduction in HbA, from baseline was statistically significantly greated in patient treated with TRESIBA®compared to glargine U300”*.
- (iv) Un panel promocional colocado en el stand NOVO NORDISK en relación con el medicamento TRESIBA® (en adelante, **“Panel 3”**) en el cual se puede leer la mención: *“The body of evidence demonstrates TRESIBA® consistently reduces the risk of Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes”* acompañada de sus correspondientes referencias.

En segundo lugar, la reclamación se dirige contra una nota de prensa emitida por NOVO NORDISK a través de su web bajo el título *“TRESIBA® showed an overall lower risk of hypoglycaemia and significantly lower HbA1c when compared to insulin glargine U300 in people with type 2 diabetes”*.

3.- Según expone en su escrito de reclamación, SANOFI considera que los materiales promocionales sobre TRESIBA infringen diversas disposiciones del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica de Farmaindustria (en adelante, **“Código de Farmaindustria”**). En particular, los artículos 3.1, 3.4, 3.8, 3.9 y 5.1 del mencionado Código.

Por ello, SANOFI solicita al Jurado que declare que NOVO NORDISK ha incurrido en las infracciones del Código de Farmaindustria reclamadas, y, en consecuencia, se le ordene cesar inmediatamente en la difusión y distribución de los materiales promocionales denunciados, y remitir a todos los profesionales sanitarios asistentes al congreso comunicación rectificativa de los mismos. Así como que se le impongan a NOVO NORDISK las sanciones que correspondan, calificando su infracción como grave en atención a la entidad de la infracción, su carácter desleal y el perjuicio para la imagen de la industria farmacéutica.

4.- Trasladada la reclamación a la empresa reclamada, NOVO NORDISK ha presentado escrito de contestación, en el que defiende la adecuación de todos los materiales objeto del procedimiento al Código de Farmaindustria. Por ello, solicita del Jurado la íntegra desestimación de la reclamación, con imposición a la reclamante de todos los gastos administrativos derivados del presente procedimiento.

5.- Con carácter previo a las deliberaciones de esta Sección, se celebró una comparecencia oral de las partes ante el Jurado. En dicha comparecencia, cada una de las partes se ratificó en sus escritos de reclamación y contestación respectivamente.

6.- De conformidad con lo previsto en la norma 22 del Reglamento del Jurado de Autocontrol, tras manifestar las partes su conformidad, se procedió a la designación de un perito independiente que asistió a la Sección con carácter previo a la deliberación por parte de la misma.

II.- Fundamentos deontológicos.

1.- En primer lugar, y con carácter previo al análisis del fondo del asunto, esta Sección considera conveniente señalar algunas cuestiones que no han sido objeto de controversia entre las partes y que resultan relevantes a la hora de entender la reclamación planteada.

SANOFI es titular del medicamento Toujeo 300 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada (Toujeo®), cuyo principio activo es insulina glargina. La indicación terapéutica de dicho medicamento, según consta en la ficha técnica aportada por SANOFI como Documento nº1, es: *“Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de los 6 años”*.

NOVO NORDISK es titular del medicamento TRESIBA 100 U/ml solución inyectable (TRESIBA®), cuyo principio activo es insulina degludec. La indicación terapéutica de TRESIBA®, según consta en su ficha técnica aportada también por SANOFI, en este caso como Documento nº 2, es: *“Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año”*.

Ambos medicamentos están indicados para la diabetes mellitus (tipo 1 y 2) por lo que, pese a tener principios activos distintos, son competidores directos.

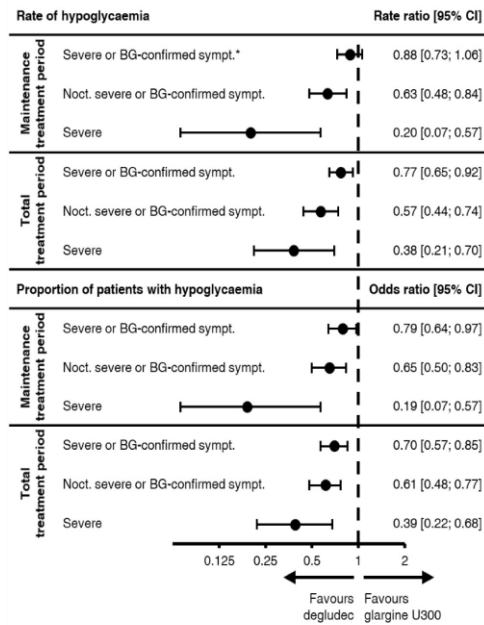
NOVO NORDISK promovió un ensayo clínico denominado CONCLUDE para comparar el riesgo de hipoglucemia de insulina degludec (TRESIBA®) frente a insulina glargina U300 (Toujeo®) en 1.609 adultos con diabetes tipo 2 previamente tratados con insulina.

Los objetivos del estudio fueron evaluados durante un periodo de mantenimiento de 36 semanas y un periodo total de tratamiento de hasta 88 semanas.

El objetivo principal de valoración del estudio CONCLUDE fue el número de episodios hipoglucémicos sintomáticos graves o confirmados (Severe or blood glucose-confirmed symptomatic) durante el periodo de mantenimiento (Maintenance treatment period) y sus resultados no fueron estadísticamente significativos.

Los objetivos secundarios del estudio, los cuales sí fueron estadísticamente significativos a favor de insulina degludec (TRESIBA®), pueden observarse en la siguiente tabla, que forma parte del *Abstract* del estudio:

Figure. Hypoglycaemia endpoints



*Primary endpoint. Severe episodes classified as per the American Diabetes Association definition. BG-confirmed episodes defined as BG <3.1 mmol/L. Nocturnal episodes were between 00:01 and 05:59. BG: blood glucose; CI: confidence interval; Noct: nocturnal; sympt: symptomatic.

El citado estudio no ha sido publicado a fecha de presentación de la reclamación, ni ha sido tampoco aportado al expediente por la reclamada, por lo que este Jurado sólo dispone del *Abstract* o resumen del mismo.

La reclamación se presenta frente a distintos materiales en los que NOVO NORDISK difunde los resultados del estudio CONCLUDE. En particular, y tal y como se desprende de la descripción de los materiales objeto de la presente controversia realizada en los antecedentes de hecho de la presente resolución, la mayoría de las alegaciones empleadas en los mismos se refieren a los objetivos secundarios del estudio.

2.- Llegados a este punto, hay una cuestión controvertida entre las partes y a la que el Jurado debe dar respuesta antes de entrar a valorar las concretas infracciones de cada uno de los materiales objeto del presente procedimiento.

De los escritos presentados por SANOFI y NOVO NORDISK, así como de sus respectivas intervenciones en la vista oral, queda patente que mantienen opiniones contrapuestas en cuanto a la posibilidad de comunicar resultados de objetivos secundarios del estudio CONCLUDE en tanto el objetivo principal no alcanzó significación estadística.

3.- SANOFI argumenta que, en un diseño jerárquico como el del estudio CONCLUDE, es necesario que la variable principal se cumpla para analizar las secundarias y poder realizar conclusiones sobre los resultados de estas. Es decir, si no se cumple la variable principal no es posible hacer inferencias estadísticas de las variables secundarias y así se recoge, a su juicio, en las guías de la European Medicines Agency (EMA) sobre ensayos Clínicos (“Guideline on multiplicity issues in clinical trials”), el Documento sobre principios estadísticos para ensayos

clínicos de ICH (Statistical Principles for Clinical Trials ICH Harmonised Tripartite Guideline) y el borrador de Guía del FDA sobre “Multiple Endpoints in Clinical Trials” de fecha Enero 2017 (Documento nº 11 del escrito de reclamación).

Por tanto, SANOFI entiende que, en la medida en que la variable principal del estudio CONCLUDE no se ha cumplido, las variables secundarias del estudio se consideran exploratorias y no tienen dimensión para considerarse estadísticamente significativas y, por tanto, no pueden utilizarse para sustentar mensajes promocionales y aún menos cuando los mensajes promocionales pretendidos por NOVO NORDISK son mensajes comparativos de superioridad de TRESIBA® frente a TOUJEO®.

En este sentido, SANOFI explica que, según la literatura científica, la única posibilidad de realizar conclusiones en un ámbito científico sobre variables secundarias -cuando no se ha cumplido la principal- se refiere a los supuestos en los que exista una evidencia científica irrefutable derivada de ensayos clínicos randomizados y controlados, lo que no sucede en este caso.

4.- Por su parte, NOVO NORDISK expone que en la industria farmacéutica está ampliamente aceptado que los objetivos secundarios de un ensayo clínico puedan y deban analizarse y comunicarse, aunque el objetivo principal del estudio no haya alcanzado significación estadística. En este sentido, la reclamada defiende que la comunicación de los resultados de los objetivos secundarios del estudio CONCLUDE está en línea con el estándar de la industria farmacéutica, donde los objetivos de hipoglucemia se evalúan con frecuencia fuera del análisis jerárquico o predeterminado de los datos y posteriormente se comunican.

A juicio de NOVO NORDISK, la prueba estadística y la interpretación científica de los resultados del estudio CONCLUDE con respecto a los objetivos secundarios preespecificados no se invalida cuando el ensayo no alcanza importancia en el objetivo primario, pero, por supuesto, debe informarse de que el objetivo principal no se ha alcanzado, tal y como se ha hecho en el presente caso. Explica NOVO NORDISK que este enfoque estándar de la industria está respaldado por varias publicaciones como, por ejemplo, la del New England Journal of Medicine 2016 titulada “The Primary Outcome Fails—What Next?” (Documento nº 2 del escrito de contestación).

Por último, NOVO NORDISK destaca que los resultados de las variables relacionadas con la hipoglucemia en el periodo de mantenimiento y en el periodo de tratamiento total están alineados, por lo que desde una perspectiva estadística es poco probable que los resultados de los objetivos secundarios sean hallazgos fortuitos toda vez que todos los valores tienen una alta significación estadística y, por ende, consistencia.

5.- De lo anterior se deduce la necesidad de que este Jurado se pronuncie respecto a si en el presente caso resulta posible comunicar y hacer uso publicitario de resultados de variables secundarias del estudio CONCLUDE cuando, según ha quedado acreditado y no es controvertido entre las partes, el objetivo primario de dicho estudio no alcanzó significación estadística.

Tal y como recuerda NOVO NORDISK en su escrito, el Jurado tuvo recientemente ocasión de conocer otro caso en el que se planteaba una cuestión también relativa a la posibilidad de comunicar resultados de objetivos secundarios de un estudio cuando el principal carecía de significación estadística.

En dicho caso, la Sección señaló lo siguiente: *“Pues bien, tal y como se ha expuesto, nos encontramos con un estudio en el que los datos en relación con el objetivo primario no alcanzaron relevancia estadística -ni tan siquiera analizando las diversas series A, B y C de forma conjunta-. Sin embargo, el propio estudio concluye que no se apreció correlación entre el objetivo primario y la tasa de embarazo. Así las cosas, esta Sección entiende que en este caso en particular podría estar justificado incluir en la publicidad datos relativos a los objetivos secundarios. No obstante, ello no implica que esta publicidad no deba de respetar igualmente el principio de objetividad y, por tanto, proporcionar toda la información relevante que sea precisa para que no exista riesgo de inducción a error en el destinatario de la publicidad respecto del alcance o relevancia de la información proporcionada. Ello implica como mínimo advertir que los resultados del objetivo primario no alcanzaron relevancia estadística”* (Resolución de 20 de diciembre de 2018, de la Sección Primera del Jurado de la Publicidad de Autocontrol, en el asunto: “CD-PS 6/18 Actividad Promocional Gonal® y Pergoveris®”).

Por su parte, el Pleno del Jurado en la Resolución de 5 de febrero de 2019 del mismo asunto (CD-PS 6/18 Actividad Promocional Gonal® y Pergoveris®) confirmó que: *“En relación con el punto (i), relativo a la utilización de un estudio para fundamentar las alegaciones publicitarias a pesar de no haberse alcanzado los objetivos primarios, la Resolución concluyó que “en este caso en particular podría estar justificado incluir en la publicidad datos relativos a los objetivos secundario”. En otras palabras, la Sección consideró que no puede prohibirse per se la utilización de los resultados de un objetivo secundario de un ensayo en la publicidad. No obstante, será preciso analizar caso por caso si dicha utilización está justificada y si la misma se realiza de forma veraz, objetiva y sin omitir datos que sean relevantes para el profesional sanitario”*.

Como se observa, el Jurado advierte que si bien no puede prohibirse *per se* la utilización de resultados de un objetivo secundario de un estudio cuando el objetivo principal no alcanzó relevancia estadística, debe analizarse caso por caso si la utilización está justificada y si la misma es conforme al principio de objetividad que rige la publicidad de medicamentos dirigida a profesionales y que se recoge tanto en la normativa legal como en la normativa deontológica.

En concreto, en el caso anterior, en el que el Jurado concluyó que podía estar justificada la utilización de resultados de objetivos secundarios pese a que el primario carecía de significación estadística, el Jurado alcanzó dicha conclusión sobre la base de que aquel estudio concluía que no se apreció correlación entre el objetivo primario y el secundario. Por tanto, la inexistencia de correlación entre el objetivo principal y el secundario fue el elemento determinante en la decisión adoptada por el Jurado en dicho supuesto.

6.- En el presente caso, la cuestión es de nuevo de gran complejidad por cuanto es esencialmente técnica y, a diferencia del caso citado por NOVO NORDISK, el Jurado no puede proceder a un análisis pormenorizado del estudio CONCLUDE como sí hizo en el caso “Actividad Promocional Gonal® y Pergoveris®”. La razón es que el estudio CONCLUDE no ha sido aportado al presente expediente, de manera que este Jurado sólo dispone del *Abstract* o resumen del mismo.

El Jurado ha procedido a un análisis del *Abstract* y ha podido constatar que en el mismo no se recoge información respecto a la correlación existente entre el objetivo primario y los objetivos secundarios del estudio CONCLUDE, ni ninguna otra información que permita concluir si está justificada o no la utilización de los resultados de objetivos secundarios de dicho estudio pese a que el principal no obtuvo relevancia estadística.



En la vista oral celebrada el 14 de noviembre de 2019, SANOFI se detuvo precisamente en la correlación, explicando que esta puede ser positiva, negativa o inexistente y que en el caso del estudio CONCLUDE la correlación entre la variable primaria y las secundarias es positiva, lo que conduce a concluir que el hecho de que la variable principal carezca de significación estadística inevitablemente debe llevar a concluir que las variables secundarias no son válidas y, por tanto, sus resultados tampoco lo son. NOVO NORDISK, por su parte, se reafirmó en su escrito de contestación y no dio respuesta a este argumento relativo a la correlación.

7.- Por todo lo anterior, este Jurado, en su reunión de 14 de noviembre de 2019, de conformidad con el artículo 22 del Reglamento del Jurado, acordó solicitar el apoyo técnico de un perito con el fin de resolver si en el caso concreto del estudio CONCLUDE es relevante, a efectos de extraer conclusiones y comunicar los resultados de objetivos secundarios del mismo, que el objetivo primario no alcanzara relevancia estadística.

La intervención de dicho perito ante el Jurado tuvo lugar en su reunión de 8 de enero de 2020, y en su informe oral explicó que la información puesta a su disposición permite concluir que el estudio CONCLUDE es un análisis jerarquizado, lo que resulta fundamental a la hora de dar respuesta a la cuestión planteada.

En dicho informe oral ante la Sección, el perito aclaró que en un análisis jerarquizado es condición *sine qua non* que la variable u objetivo principal sea estadísticamente significativa. De hecho, no se debe avanzar con el resto de variables u objetivos si el principal no ha obtenido significación estadística.

Asimismo, aclaró que en los estudios jerarquizados en los que el objetivo principal no logra significación estadística, los resultados de los objetivos secundarios son exploratorios y deben confirmarse con estudios posteriores, de manera que es posible describir los resultados de estos objetivos secundarios, pero no extraer conclusiones de los mismos.

8.- A la vista del informe pericial y, en particular, de la claridad, rotundidad y contundencia del mismo, este Jurado debe señalar que, en el presente caso, dado que nos encontramos ante un análisis jerarquizado en el cual el objetivo primario no ha alcanzado relevancia estadística, no es posible extraer conclusiones de los objetivos secundarios y, en consecuencia, realizar reivindicaciones publicitarias sobre la base de los mismos.

En consecuencia, este Jurado debe confirmar la posición de Sanofi según la cual los materiales deberían haberse abstenido de realizar alegaciones publicitarias a partir de los resultados de objetivos secundarios de un estudio jerarquizado en el cual el primario no obtuvo relevancia estadística, sobre todo cuando dichas alegaciones publicitarias, sobre la base de aquellos resultados de objetivos secundarios, pretenden destacar la superioridad del medicamento promocionado sobre su competidor.

9.- Alcanzada la anterior conclusión que, como decíamos, es esencial para la resolución de las infracciones invocadas, procede entrar a valorar cada una de estas y los argumentos dados por una y otra parte.

Según el parecer de SANOFI los materiales objeto del presente procedimiento resultan contrarios a los siguientes preceptos del Código de Farmaindustria:

“3.1. La información sobre los medicamentos debe ser precisa, equilibrada, honesta y objetiva, y ser lo suficientemente completa para permitir al destinatario juzgar por sí mismo el valor terapéutico del medicamento. Debe basarse en una evaluación científica adecuada y reflejarla claramente; y no debe inducir a confusión por distorsión, insistencias no justificadas, omisión o cualquier otra forma”.

“3.4. Con el fin de evitar adaptaciones en las presentaciones de los datos que puedan introducir sesgos e inducir a confusión, cuando el material de promoción se refiera a estudios publicados, éstos deben ser citados de manera exacta. En el caso de tablas o gráficos, su reproducción debe ser literal. De acuerdo con las normas sobre publicación de datos, deberá añadirse la referencia del trabajo publicado.

En este sentido, y a título de ejemplo, cuando se compare la eficacia, seguridad u otras propiedades de diferentes principios activos como instrumento publicitario, no pueden omitirse informaciones como la significación estadística de los resultados, ni comparar resultados de diferentes estudios o ensayos clínicos en un mismo cuadro o gráfico, excepto si la fuente es un meta-análisis. Tampoco se pueden mezclar ni comparar estadísticas, ni conclusiones, ni cualquier otro dato de distintos estudios realizados con distintas metodologías, salvo que procedan de revisiones sistemáticas o meta-análisis en los que se expresen los criterios de homogeneidad”.

“3.8. La publicidad comparativa deberá en todo caso respetar las normas de una competencia leal. No podrá ser denigratoria y las comparaciones deberán basarse en extremos comparables y relevantes. En todo caso, y especialmente en la publicidad comparativa, se cuidará de que las fuentes que sirven de base a las afirmaciones sean válidas e inmediatamente accesibles al competidor”.

“3.9. Toda información, afirmación o comparación incluida en el material de promoción debe estar fundamentada. Dicha fundamentación (o justificación) debe ofrecerse a petición de los médicos y demás Profesionales Sanitarios habilitados para prescribir o dispensar medicamentos. En especial, cualquier comparación que se efectúe entre diferentes medicamentos deberá estar contrastada científicamente. Las afirmaciones que recojan las indicaciones aprobadas en la ficha técnica vigente no necesitan estar fundamentadas”.

“5.1. Ninguna actividad o material de promoción debe encubrir su objetivo o naturaleza real”.

Con el fin de intentar aportar una mayor claridad, este Jurado procederá a continuación a analizar cada uno de los materiales reclamados por separado.

10.- En consecuencia, en primer término, procede entrar a valorar el **Panel 1**, expuesto en el stand de NOVO NORDISK en el 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) el día 17 de septiembre de 2019.

11.- En primer lugar, SANOFI entiende que la alegación “TRESIBA® vs. GLARGINE u300” infringe los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Farmaindustria en tanto se utiliza la denominación del medicamento (TRESIBA®) en lugar de la denominación del principio activo (insulina degludec), y el destinatario de la publicidad puede concluir erróneamente que el estudio CONCLUDE está



desarrollado con insulina degludec 100u/ml ya que esta es la única autorizada y comercializada en España, cuando el estudio realmente está elaborado con insulina degludec 200u/ml.

A este respecto, NOVO NORDISK arguye que el material incluye una referencia al estudio que posibilita que el destinatario pueda acceder libremente a su contenido, por lo que difícilmente se puede afirmar que la información no es completa o que no se haya trasladado de manera precisa, equilibrada, honesta y objetiva.

Asimismo, expone que las dos formulaciones de insulina degludec, esto es, degludec 100u/ml y 200 u/ml, son farmacológica y clínicamente bioequivalentes, y así se recoge en la ficha técnica del medicamento (aportada como Documento nº6 de su escrito de contestación): *“In direct comparison, requirements for bioequivalence are met for TRESIBA 100 units/mL and TRESIBA 200 units/mL”*, por lo que omitir la formulación de TRESIBA® no conduce a ningún tipo de confusión.

Por último, NOVO NORDISK contradice el argumento de SANOFI según el cual la insulina degludec 100u/ml es la única autorizada y comercializada en España, y afirma que la insulina degludec 200u/ml cuenta con la preceptiva autorización de comercialización en España.

Pues bien, ha quedado acreditado que las dos fórmulas de insulina degludec, 100u/ml y 200 u/ml, son bioequivalentes dado que así consta en su ficha técnica y, por ello, este Jurado entiende que el hecho de emplear la denominación del medicamento en lugar de su principio activo y concreta formulación no puede considerarse contrario a los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Farmaindustria.

12.- En segundo lugar, la mercantil reclamante expone que:

- La alegación *“CONCLUDE showed”* infringe el artículo 3.1 del Código de Farmaindustria al trasladar que los resultados de dicho estudio son concluyentes cuando, no habiéndose alcanzado la variable principal, las variables secundarias no tienen la dimensión para considerarse estadísticamente significativas y, por tanto, no pueden utilizarse para sustentar mensajes promocionales y no puede afirmarse que el estudio *“concluyó”* (*“Concluded”*) o evidenció (*“showed”*).
- La alegación *“Tomorrow we will CONCLUDE... join us Wednesday at 11.30 to see the exciting results”* infringe los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Farmaindustria por las mismas razones expuestas para la alegación anterior, esto es, por trasladar que los resultados del estudio son concluyentes cuando a la vista de los resultados del mismo no es posible extraer esta conclusión y, además, porque la expresión *“exciting results”* crea un expectativa para los profesionales de que los resultados son emocionantes cuando los mismos no son concluyentes.
- La alegación *“When is time for basal insulin choose TRESIBA® first”* infringe los artículos 3.1, 3.8 y 3.9 del Código de Farmaindustria. Según expone SANOFI, dicho mensaje no es equilibrado, honesto y objetivo toda vez que se omite que



el estudio CONCLUDE analizó a pacientes previamente tratados con insulina a los cuales se les realizó un cambio de la misma.

Adicionalmente, según el parecer de SANOFI, dicha mención traslada un mensaje de superioridad de TRESIBA® frente a otros medicamentos con principio activo insulina glargina U300, lo que constituye un supuesto de publicidad comparativa ilícita al no basarse en extremos comparables y relevantes ni en afirmaciones válidas ya que el estudio CONCLUDE no permite extraer conclusiones a este respecto.

Por último, SANOFI entiende que “*choose TRESIBA® first*” carece de fundamentación pues se ampara en un estudio que no es concluyente.

13.- NOVO NORDISK, de contrario, indica que:

- El término “*showed*” correspondiente a la mención “*CONCLUDE showed*” es una reproducción literal de las conclusiones del estudio, en donde se indica que “*Degludec showed an overall lower risk of hypoglycaemia compared to glargine U300 accompanied by significantly lower HbA1c*”, por lo que difícilmente puede sostenerse que NOVO NORDISK haya extraído conclusión alguna, o que la información no sea equilibrada, honesta y objetiva. Cuando, además, el material se encuentra correctamente referenciado y en el mismo se indica que el objetivo principal del estudio no había sido alcanzado.
- La mención “*Tomorrow we will CONCLUDE... join us Wednesday at 11.30 to see the exciting results*” no concluye nada, simplemente muestra los resultados del estudio denominado CONCLUDE tal y como son, los cuales son consistentes, clínicamente relevantes y estadísticamente significativos en todas sus variables secundarias a favor de insulina degludec. Debido a lo anterior, los resultados son considerados “*exciting*” por esta parte, lo cual constituye un eslogan publicitario vacío de contenido informativo-técnico que no exagera la propiedad del medicamento ni lo coloca en una situación superior respecto a medicamentos semejantes.
- El mensaje “*When is time for basal insulin choose TRESIBA® first*” se acompaña de una nota a pie de página indicando que “*CONCLUDE was a head-to-head trial to evaluate the risk of hypoglycaemia with TRESIBA® compared with glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes*”. Y, a continuación, se incluye la pertinente referencia al *Abstract* del estudio para que los destinatarios tengan un acceso al mismo. Ambos extremos son omitidos deliberadamente por SANOFI en su escrito de reclamación.

En este sentido, entiende NOVO NORDISK que dicho mensaje no concluye nada y se limita a mostrar la información recogida en el *Abstract* del estudio CONCLUDE, de una manera exacta, completa, actual, comprobable y objetiva,

incluyendo una referencia exacta al mismo y advirtiendo que el objetivo principal del mismo no ha sido alcanzado.

La referencia a “*choose TRESIBA® first*” no infringe ningún precepto del Código de Farmaindustria siendo simplemente un eslogan publicitario carente de contenido informativo-técnico que, además, viene siendo usado por el laboratorio en campañas anteriores a la que estamos conociendo en el presente procedimiento, sin que hasta la fecha haya presentado inconveniente.

14.- Pues bien, este Jurado entiende que el análisis de conjunto de todas las alegaciones incluidas en el Panel 1 traslada que los resultados del estudio CONCLUDE son concluyentes cuando, según ha quedado constatado, el objetivo principal no alcanzó significación estadística y, a la vista del informe pericial solicitado por este Jurado, dicho estudio se conformó a través de un análisis jerarquizado, lo que implica que no lograr el objetivo principal automáticamente conduce a que los resultados obtenidos en objetivos secundarios del mismo son meramente exploratorios y no pueden servir de base para extraer conclusiones. En consecuencia, la información incluida en el Panel 1 resulta apta para trasladar un mensaje que no encuentra sustento en el estudio CONCLUDE y, por tanto, no está justificado.

Asimismo, el Jurado entiende que el panel 1, analizado en su conjunto, y, en particular la alegación “*When is time for basal insulin choose TRESIBA® first*”, trasladan un mensaje comparativo de superioridad o de preferencia en la administración de TRESIBA® frente a la insulina glargina U300, cuando este no es el objetivo del estudio CONCLUDE. Recordemos que el objetivo del mismo era evaluar el riesgo de hipoglucemia con insulina degludec (TRESIBA®) en comparación con glargina U300 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina. Como se observa, la finalidad del estudio CONCLUDE está mucho más acotada y no se refiere a la superioridad global de un principio activo sobre otro, sino únicamente en términos de riesgo de hipoglucemia, dependiendo la decisión de prescripción por parte del profesional sanitario también de otros parámetros adicionales a este.

A mayor abundamiento, y tal y como se ha señalado en la cuestión previa a entrar en el fondo del asunto, dicho estudio no puede servir de base para la realización de alegaciones publicitarias de superioridad de un medicamento sobre otros, por cuanto su variable principal no alcanzó significación estadística y las secundarias, dadas las características particulares del estudio -análisis jerarquizado-, no pueden ser tomadas en consideración a efectos de extraer conclusiones de las mismas.

Por lo demás, no puede acogerse el argumento de NOVO NORDISK según el cual la expresión “*choose TRESIBA® first*” es una alegación vacía de contenido. Al contrario, tal y como está configurada, de manera objetiva y taxativa, es apta para trasladar a los profesionales sanitarios que la reciben un mensaje según el cual, a la hora de prescribir insulina basal a sus pacientes, deben elegir primero TRESIBA® de conformidad con los resultados arrojados por un estudio clínico, el estudio CONCLUDE.

Por último, tampoco cabe acoger el argumento de NOVO NORDISK según el cual en el Panel 1 se encontraba correctamente referenciado el *Abstract* del estudio CONCLUDE y se indicaba que en el mismo se evaluaba el riesgo de hipoglucemia con TRESIBA® en comparación con insulina glargina U300 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con insulina y

que su objetivo principal no alcanzó relevancia estadística. Y ello porque este Jurado ha procedido a un análisis metódico de la imagen del material aportada tanto por SANOFI como por NOVO NORDISK y en la misma no se aprecia que conste la mencionada información.

Por todo lo anterior, este Jurado debe concluir que el Panel 1 resulta contrario a los artículos 3.1, 3.4, 3.8 y 3.9 del Código de Farmaindustria.

15.- En segundo término, este Jurado debe entrar a valorar el **Panel 2**, expuesto en el 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) el día 18 de septiembre de 2019.

Dicho material incluye todas las alegaciones del Panel 1 y SANOFI reclama la infracción de las mismas en exactos términos, por lo que este Jurado suscribe para este Panel 2 lo concluido para el Panel 1, a excepción de que en este material sí se referencia correctamente el *Abstract* del que se extraen los datos y se advierte que el estudio CONCLUDE evalúa el riesgo de hipoglucemia con TRESIBA® en comparación con insulina glargina U300 en pacientes con diabetes tipo 2 tratados previamente con insulina y que su objetivo principal no alcanzó relevancia estadística.

16.- Además de lo anterior, SANOFI denuncia un mensaje adicional del Panel 2 que se incluye como novedad respecto al Panel 1, este es: “*CONCLUDE showed 80% reduction in severe hypos*”, referenciado con la siguiente nota al pie: “*Rate ratio of severe hypoglycaemic episodes (pre-specified secondary confirmatory endpoint) during the maintenance period of the trial was statistically significant in favor of TRESIBA (rate ratio 0’20; 95% CI: 0’07-0’57; not adjusted for multiplicity*”.

En particular, SANOFI expone que el mensaje refleja el resultado de una de las variables secundarias sin especificar de ningún modo que la variable primaria no fue alcanzada y dando a entender que se trata de un resultado concluyente, cuando no habiéndose alcanzado la variable primaria, los resultados de las variables secundarias no son significativos y no pueden destacarse. Por ello, según el parecer de SANOFI, la publicidad comparativa realizada a través de la mencionada alegación resulta contraria al artículo 3.8 del Código de Farmaindustria.

NOVO NORDISK defiende que en el Panel 2 se indica claramente que el objetivo principal del estudio no es estadísticamente significativo y se incluye una referencia al *Abstract* del estudio para que los destinatarios puedan ampliar la información. Aclarado lo anterior, explica que el 80% de reducción en hipoglucemias graves está basado además en un criterio de valoración preespecificado, adjudicado y que es clínicamente relevante. Todos los eventos graves del ensayo CONCLUDE fueron evaluados individualmente y adjudicados por un comité independiente.

Como se ha indicado, este Jurado ha procedido a un análisis detallado del Panel 2 y ha podido constar que en el mismo se especifica:

- (i) la finalidad del estudio CONCLUDE (“*CONCLUDE was a head-to-head trial to evaluate the risk of hypoglycaemia with TRESIBA® compared with glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes*”),
- (ii) su objetivo primario y que este no obtuvo significación estadística (“*The rate of severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycaemia during the maintenance*

period (primary endpoint) was numerically lower with TRESIBA® vs glargine U300 (rate ratio: 0.88; 95% CI: 0.73 to 1.06; not statistically significant) y,

- (iii) que el mensaje “*CONCLUDE showed 80% reduction in severe hypos*” se refiere a un objetivo secundario del estudio que sí obtuvo significación estadística (*Rate ratio of severe hypoglycaemic episodes (pre-specified secondary confirmatory endpoint) during the maintenance period of the trial was statistically significant in favor of TRESIBA (rate ratio 0’20; 95% CI: 0’07-0’57; not adjusted for multiplicity)*”).

No obstante, pese a que se incluye toda la información anterior, este Jurado debe concluir que el Panel 2 infringe el artículo 3.8 del Código de Farmaindustria en tanto establece una comparación entre TRESIBA® e insulina glargine U300 en cuanto a la reducción de episodios de hipoglucemia grave en un 80%, cuando dicha comparación, aunque se basa en extremos comparables y relevantes, no emplea una fuente válida. El motivo no es otro que el hecho de que el estudio CONCLUDE sea un análisis jerarquizado cuya variable principal no obtuvo relevancia estadística, lo que, conforme a la información proporcionada por el informe pericial solicitado por este Jurado, lleva a concluir que los resultados de las variables secundarias del mismo son meramente exploratorios, y deben ser confirmados con estudios o ensayos posteriores.

17.- En tercer término, este Jurado debe abordar el análisis del **Juego interactivo** difundido el día 18 de septiembre de 2019 en el stand de NOVO NORDISK en el 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Tres son los mensajes que SANOFI denuncia de dicho material:

- “*In the total treatment period of the CONCLUDE trial, patients who were treated with TRESIBA® had a significant lower rate of hypos in ALL HYPOGLYCEMIA ENDPOINTS (overall, nocturnal and severe) compared to patients treated with glargine U300*”, donde se destaca en negrita “*all hypoglycemia endpoints*”. Se formula la pregunta “*In which hypoglycaemia endpoint did TRESIBA demonstrate a significantly lower risk vs glargine U300 in the total treatment period of Conclude Trial*”, ofreciendo las siguientes respuestas: “*severe hypoglycaemia*”, “*nocturnal hypoglycaemia*”, “*overall hypoglycaemia*” y “*all*”.
- “*Predominant lower risk of hypoglycaemia with TRESIBA®*”, apareciendo en la pantalla la palabra “*significant*” más de 10 veces.
- “*TRESIBA® showed an overall lower risk of hypoglycaemia compared to glargine U300, and post-hoc assesment showed that the reduction in HbA_{1c} from baseline was statistically significantly greated in patient treated with TRESIBA®compared to glargine U300*”.

18.- La mercantil reclamante indica que tanto los tres mensajes como las preguntas y respuestas predeterminadas tienen carácter de mensajes promocionales comparativos en los que se pretende evidenciar la superioridad de TRESIBA® frente a otras insulinas y, en particular, frente a la insulina glargina, basándose para ello en resultados de variables secundarias, lo que no resulta válido por cuanto, al no haberse conseguido la variable principal del Estudio CONCLUDE, no pueden hacerse *claims* promocionales derivados del mismo.

Por tanto, en la medida en que no concurren la relevancia o significancia estadística de los resultados del estudio CONCLUDE, SANOFI entiende que los mensajes transcritos incumplen el artículo 3.8 del Código de Farmaindustria.

Además, a juicio de SANOFI, dichos mensajes infringen el artículo 3.1 del Código de Farmaindustria por no basarse en una evaluación científica objetiva y el artículo 3.4 del mismo por no ser una reproducción literal de estudio CONCLUDE, sino que realiza una interpretación totalmente parcial y sesgada de los resultados del mismo.

NOVO NORDISK argumenta que en la primera pregunta del test denunciada por SANOFI se observa que la respuesta incluye una referencia al estudio CONCLUDE y se informa de que el objetivo principal del mismo no fue alcanzado por no ser estadísticamente significativo.

Destaca que el segundo mensaje reclamado no forma parte del juego interactivo, sino de otro material distinto. Respecto a la reiteración del término “*significant*” explica que está extraído de manera literal del *Abstract* del estudio CONCLUDE en el cual se basa. Además, aclara que la información del estudio CONCLUDE se ampliaba al pulsar los apartados “*rate ratios*” y “*odds ratios*”.

En cuanto al tercer mensaje del juego interactivo, defiende que se limita a recoger los resultados del estudio CONCLUDE, el cual está correctamente referenciado.

19.- Este Jurado ha procedido a analizar las imágenes del juego interactivo aportadas por ambas partes y lo primero que considera oportuno señalar es que, tal y como alega NOVO NORDISK, la pantalla bajo el título “*Predominant lower risk of hypoglycaemia with TRESIBA®*” no forma parte del mismo, sino que pertenece a otro material distinto del reclamado.

Dicho esto, este Jurado considera que la misma traslada un mensaje según el cual con TRESIBA® se obtiene un menor riesgo de hipoglucemia respecto a glargina U300. Dicho mensaje se desprende, además de la citada alegación, de la información que se incluye a continuación, en la cual se hace referencia a los resultados del estudio CONCLUDE respecto a la reducción de ratio de hipoglucemia y a la reducción de la proporción de pacientes con hipoglucemia atendiendo al periodo de tratamiento y al tipo de hipoglucemia (indicando aquellos casos en los que el resultado es significativo “*significant*”).

La citada información se apoya en resultados de variables secundarias de un estudio jerarquizado cuya variable principal no alcanzó significación estadística, por lo que las primeras han de ser consideradas exploratorias según se desprende del informe pericial solicitado por este Jurado.

Así las cosas, si bien ha resultado acreditado que la pantalla bajo el título “*Predominant lower risk of hypoglycaemia with TRESIBA®*” forma parte de un material distinto del juego interactivo, constituye un material promocional que se sustenta en resultados de un estudio que no pueden considerarse válidos y, por tanto, procede apreciar que dicho material infringe los artículos 3.1, 3.4 y 3.8 del Código de Farmaindustria.

20.- Aclarado lo anterior, debe analizarse si las otras dos alegaciones, que sí se incluyen en el juego interactivo objeto de reclamación, infringen alguno de los preceptos del Código de Farmaindustria señalados por SANOFI.

El primer mensaje declara que en el periodo total del tratamiento del estudio CONCLUDE los pacientes tratados con TRESIBA® tuvieron un índice significativamente más bajo de hipoglucemia en todos los criterios de valoración (general, nocturna y grave) en comparación con los pacientes tratados con glargina U300, o lo que es lo mismo, un mensaje de superioridad de TRESIBA® frente al principio activo glargina U300 en cuanto al índice de hipoglucemia. Debajo del mismo se especifica cuál fue el objetivo principal del estudio -distinto al mensaje declarado-, que este no obtuvo significación estadística y se incluye la referencia al *Abstract* del estudio CONCLUDE.

El anterior mensaje, según ha podido comprobar este Jurado, no encuentra exacta correspondencia en el *Abstract* del estudio CONCLUDE aportado al presente procedimiento. TRESIBA® no demostró un riesgo general menor, sino un riesgo menor para determinados tipos de hipoglucemia (“*Severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycemia*”, “*Severe or BG-confirmed symptomatic nocturnal hypoglycemia*” y “*Severe hypoglycemia*”).

Adicionalmente, como se viene reiterando a lo largo de la presente resolución, la fuente que sirve de base a esta afirmación, el estudio CONCLUDE, no puede considerarse válida debido a las particularidades de dicho estudio (análisis jerarquizado cuya condición *sine qua non* es que la variable principal obtenga relevancia estadística para continuar con el mismo y sus siguientes objetivos y, en su caso, poder extraer conclusiones de estos).

Por ello, cabe apreciar que dicho mensaje, relativo al índice de hipoglucemia de TRESIBA® frente a glargina U300 durante el periodo total de tratamiento, infringe los artículos 3.1, 3.4 y 3.8 del Código de Farmaindustria.

El segundo mensaje declara que TRESIBA en comparación con glargina U300 mostró un riesgo general más bajo de hipoglucemia y la evaluación *post-hoc* mostró que la reducción de HbA desde el inicio fue estadísticamente significativa en pacientes tratados con TRESIBA® en comparación con glargina U300.

Pues bien, respecto al riesgo general más bajo de hipoglucemia no puede considerarse que el mismo encuentre correspondencia en el *Abstract* del estudio CONCLUDE y ello porque en este se declara que sólo fue así para determinados tipos de hipoglucemia (“*Severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycemia*”, “*Severe or BG-confirmed symptomatic nocturnal hypoglycemia*” y “*Severe hypoglycemia*”) y en el periodo total del tratamiento -no en el periodo de mantenimiento-, sin que esta información conste en la publicidad.

Por el contrario, la información relativa a la reducción de HbA sí se corresponde con el contenido del *Abstract*: “*The post-hoc assessed change from baseline to end of treatment in HbA1c was statistically significantly greater in patients treated with degludec compared to glargine U300 (estimated treatment difference [95% CI]: -0.10% [-0.18; -0.02])*”.

No obstante lo anterior, toda la información contenida en este segundo mensaje encuentra soporte en variables secundarias de un estudio que deben considerarse exploratorias debido a que se trata de un estudio jerarquizado cuya variable principal no obtuvo relevancia estadística.

Por ello, cabe concluir que este segundo mensaje del juego interactivo supone una infracción de los artículos 3.1, 3.4 y 3.8 del Código de Farmaindustria.



21.- En cuarto término, se debe abordar el análisis del **Panel 3** situado en el stand de NOVO NORDISK en el 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en el cual se incluye el mensaje: “*The body of evidence demonstrates TRESIBA® consistently reduces the risk of Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes*”.

SANOFI considera que dicho mensaje es contrario a los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Farmaindustria en tanto afirma que hay una evidencia científica que demuestra que TRESIBA® reduce el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, cuando el estudio CONCLUDE no puede considerarse una evidencia científica en tanto no ha acreditado resultados concluyentes y el resto de estudios referenciados no se han llevado a cabo con el fármaco TRESIBA® sino con otros distintos.

NOVO NORDISK rechaza lo anterior e indica que se limita a reproducir los resultados del estudio CONCLUDE sin extraer conclusiones del mismo. Además, manifiesta que la anterior información está en línea con todo lo que se ha venido demostrando a lo largo del programa de desarrollo clínico de TRESIBA®, incluyendo los ensayos clínicos aleatorizados BEGIN, SWITCH Y DEVOTE, y los estudios de vida real EU-TREAT y REFLECT, en los que TRESIBA® en comparación con glargina 100U/ml presenta menor tasa de hipoglucemias. También en línea con los datos de los ensayos clínicos (CONCLUDE) y estudios de vida real (CONFIRM) en los que TRESIBA® mostró una menor tasa de hipoglucemia que glargina U300.

22.- Este Jurado coincide con SANOFI en cuanto a que la información contenida en el Panel 3, en concreto, la mención “*The body of evidence demonstrates TRESIBA® consistently reduces the risk of Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes*”, acompañada de varias referencias a estudios, es apta para trasladar a los profesionales sanitarios destinatarios del mismo que existe un conjunto de evidencias científicas que demuestran que el medicamento TRESIBA® reduce el riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2.

Dicho mensaje se traslada en relación al resto de fármacos existentes en el mercado para este tipo de diabetes. Así, el profesional sanitario que visualiza el Panel 3 extraerá la conclusión de que hay varios estudios (referenciados en este) que demuestran que TRESIBA® reduce el riesgo de hipoglucemia respecto al resto de principios activos o medicamentos existentes en el mercado para tratar la diabetes tipo 2.

Para fundamentar este mensaje se emplean varios estudios, además del estudio CONCLUDE, pero ninguno de ellos ha sido aportado al expediente por lo que este Jurado no ha tenido ocasión de analizarlos.

Sí ha podido analizar, como viene haciendo a lo largo de toda esta Resolución, el *Abstract* del estudio CONCLUDE, y ha podido constatar que el mismo no sirve de base para afirmar categóricamente que TRESIBA® reduce el riesgo de hipoglucemia en pacientes que padecen diabetes tipo 2. La razón es, por un lado, que dicho estudio únicamente compara TRESIBA® con otro principio activo (glargina U300) y no con el resto de principios activos existentes en el mercado; y, por otro, que los resultados del mismo no permiten extraer dicha conclusión debido a que es un estudio jerarquizado que no ha alcanzado su variable principal y, por ende, sus variables secundarias deben ser consideradas exploratorias, lo que implica que no es posible realizar conclusiones a partir de las mismas.



Por último, y a efectos meramente dialécticos, debe señalarse que, aun cuando se ignorara lo anterior, el estudio Conclude sólo arrojaría resultados favorables a Tresiba (en la reducción del riesgo de hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 2) en relación a determinados tipos de hipoglucemia y en el período total de tratamiento, no en el período de mantenimiento, lo que es difícilmente compatible con el alcance general con el que se expresa la alegación “*The body of evidence demonstrates TRESIBA® consistently reduces the risk of Hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes*”.

En consecuencia, no es posible trasladar un mensaje general de que la evidencia científica, entre la que se incluye el estudio CONCLUDE, demuestra un riesgo menor de hipoglucemia en pacientes de tipo 2 por cuanto, al menos el estudio CONCLUDE, no permite extraer dicha conclusión.

Por ello, este Jurado debe concluir que el Panel 3 infringe los artículos 3.1 y 3.4 del Código de Farmaindustria.

23.- En quinto y último término, este Jurado debe valorar las infracciones que SANOFI reclama en relación con la **nota de prensa** difundida por NOVO NORDISK en su página web el día 19 de septiembre de 2019.

SANOFI precisa que la nota de prensa, pese a disfrazarse de un documento de carácter divulgativo e informativo, debe, por su contenido, recibir el tratamiento de material promocional. El motivo es que a lo largo de la misma se incluyen referencias a la marca comercial TRESIBA® y contiene interpretaciones de NOVO NORDISK sobre el estudio CONCLUDE.

Teniendo en cuenta el contenido de la nota de prensa, destinada únicamente a enfatizar las propiedades y virtudes de TRESIBA®, SANOFI considera que debe concluirse que la misma resulta contraria al artículo 5.1 del Código de Farmaindustria.

NOVO NORDISK, por su parte, defiende que una nota de prensa que emite una compañía con carácter institucional y corporativo no puede considerarse promocional, pues tiene carácter meramente informativo. Y, por eso, el Código de Farmaindustria expresamente la excluye en su apartado V) “*la publicidad corporativa de los laboratorios farmacéuticos*”.

Este es el caso de la nota de prensa reclamada, en la cual el laboratorio se limita a informar de un hecho relevante en el ciclo de vida del medicamento TRESIBA® como es el estudio CONCLUDE. Información que, por otro lado, está obligado a dar debido a que cotiza en bolsa.

Respecto a que se hace mención expresa al medicamento, argumenta que puesto que la nota de prensa está informando de las novedades de un ensayo clínico de un medicamento es práctica habitual que se incluya referencia al mismo.

24.- Parece claro que el primer punto al que debe dar respuesta este Jurado en relación a la nota de prensa es si la misma tiene carácter informativo o promocional. Ésta es una cuestión a la que ya ha tenido ocasión de enfrentarse este Jurado, y los pronunciamientos a este respecto demuestran que es de elevada complejidad y que requiere un análisis pormenorizado de cada caso concreto.



En el presente caso, un detenido análisis de la nota de prensa conduce a este Jurado a concluir que la misma tiene carácter publicitario, y ello porque se incluyen numerosas referencias al medicamento titularidad del laboratorio que la emite y se acompaña de numerosas alegaciones de tono laudatorio hacia el mismo.

Frente a esta conclusión, no cabe acoger el argumento de NOVO NORDISK según el cual se trata de información corporativa excluida del ámbito de aplicación del Código de Farmaindustria. Al contrario, en la nota de prensa no se incluye información corporativa del laboratorio, sino que se dedica toda su extensión a hablar del medicamento TRESIBA® y de los resultados de un estudio clínico realizado con el mismo, destacando aquellos que han sido favorables a este.

Pues bien, en la medida en que la denominada nota de prensa reviste, por las razones anteriores y a juicio de este Jurado, carácter promocional, y éste no se identifica de forma clara e inequívoca, debe considerarse infringida la norma 5.1 del Código de Farmaindustria.

25.- Sentado el carácter promocional de la nota de prensa, corresponde ahora entrar a valorar las concretas alegaciones de la misma denunciadas por SANOFI. Son las siguientes:

- *"TRESIBA® showed an overall lower risk of hypoglycaemia and significantly lower HbA1c when compared to insulin glargine U300 in people with type 2 diabetes".*
- *"According to new data from the CONCLUDE head-to-head trial, TRESIBA® (insulin degludec) showed an overall lower risk of hypoglycaemia, also known as hypo or low blood sugar at significant lower HbA1c, compared with insulin glargine U300 in adults with type 2 diabetes uncontrolled on basal insulin with or without oral anti-diabetic drugs (OADs)".*
- *"The rate of overall symptomatic hypoglycaemia was statistically significantly lower in favour of TRESIBA® during the total period of up to 88 weeks".*
- *"The results of this trial reinforce the safety profile of TRESIBA®. Exploratory severe hypoglycaemia analysis in this trial indicates a benefit for insulin degludec in this population with advanced type 2 diabetes".*

SANOFI considera que los mensajes transcritos son contrarios al artículo 3.1 del Código de Farmaindustria por cuanto no reflejan los resultados del estudio CONCLUDE, sino que realizan una interpretación sesgada y subjetiva de los mismos. Además, se basan en variables secundarias exploratorias que no son relevantes en tanto la variable principal no obtuvo relevancia estadística.

Asimismo, estima que son contrarios al artículo 3.4 del Código de Farmaindustria por no tratarse de reproducciones literales del contenido del *Abstract* y por no ser debidamente referenciados.

Por último, al tratarse de afirmaciones que transmiten mensajes comparativos de superioridad con respecto a insulina glargina U300, la reclamante denuncia que también infringen el artículo 3.8. del Código de Farmaindustria.

Por su parte, NOVO NORDISK, en relación a las concretas alegaciones reclamadas, pone de manifiesto que las dos primeras tienen la misma redacción que el texto del *Abstract* y justo a

continuación se aclara que el objetivo primario no se cumplió. En cuando a las dos alegaciones siguientes, arguye que están respaldadas por los datos recogidos en el *Abstract* del estudio CONCLUDE.

26.- En primer lugar, conviene precisar que la nota de prensa incluye un apartado relativo a referencias, entre las cuales incluye la del *Abstract* del estudio CONCLUDE. Por tanto, no puede acogerse el argumento de SANOFI según el cual la nota de prensa infringe el artículo 3.4 del Código de Farmaindustria por no estar debidamente referenciado el *Abstract* del estudio.

Sentado lo anterior, las dos primeras alegaciones trasladan un mensaje según el cual el fármaco TRESIBA® demostró un riesgo general de hipoglucemia menor que insulina glargina U300, así como una HbA1c significativamente más baja. Sin embargo, del estudio CONCLUDE no pueden extraerse estas conclusiones toda vez que TRESIBA® no demostró un riesgo general menor, sino un riesgo menor para determinados tipos de hipoglucemia (*“Severe or BG-confirmed symptomatic hypoglycemia”*, *“Severe or BG-confirmed symptomatic nocturnal hypoglycemia”* y *“Severe hypoglycemia”*), y sólo en el periodo total del tratamiento, no en el período de mantenimiento. Por su parte, en un análisis *post-hoc* demostró una HbA1c significativamente más baja desde el inicio hasta el final del tratamiento, sin que este extremo se aclare en la nota de prensa.

La tercera alegación, que declara que la tasa de hipoglucemia sintomática general fue estadísticamente significativa menor a favor de TRESIBA® en el periodo total de tratamiento (hasta 88 semanas), tampoco encuentra correspondencia en el *Abstract* del estudio CONCLUDE. Lo que se recoge en el mismo es que: *“The proportions of patients with hypoglycaemia were statistically significant in favour of degludec during both periods for all hypoglycaemic endpoints”*. Como se aprecia, lo que fue significativamente estadístico a favor de TRESIBA® fue la proporción de pacientes con hipoglucemia y no la tasa de hipoglucemia. Tal y como se observa en la tabla incluida en el *Abstract* y reproducida en el primer fundamento deontológico de la presente resolución, el estudio CONCLUDE diferencia los resultados entre *“rate of hypoglycaemia”* y *“proportions of patients with hypoglycaemia”*.

La cuarta y última alegación afirma que los resultados del estudio CONCLUDE refuerzan el perfil de seguridad de TRESIBA®. No obstante, dicho estudio no analizó la seguridad general del medicamento sino la seguridad del mismo en relación con otro principio activo, insulina glargina U300. Así, de dicho estudio no es posible extraer un mensaje general de refuerzo del perfil de seguridad del medicamento titularidad de NOVO NORDISK.

En consecuencia, cabe apreciar que las alegaciones incluidas en la nota de prensa infringen los artículos 3.1, 3.4 y 3.8 del Código de Farmaindustria.

27.- Una vez constatada la concurrencia de infracciones del Código de Farmaindustria en la publicidad reclamada, corresponde al Jurado, en aplicación del art. 22 del Código de Farmaindustria, calificar dichas infracciones e imponer la correspondiente sanción pecuniaria.

El apartado 1 del artículo 22 del Código de Farmaindustria recoge los criterios que han de ser tomados en consideración a la hora de calificar la infracción como leve, grave o muy grave. A continuación, el mismo precepto establece los factores que han de ser tenidos en cuenta para imponer la sanción correspondiente dentro de la escala prevista para cada tipo de infracción (leve, grave o muy grave).



A este respecto, SANOFI alega que la infracción debería calificarse como “grave” atendiendo a los criterios previstos en el art. 22.1 del Código de Farmaindustria. En particular, la reclamante considera que debería calificarse como grave atendiendo a la entidad de las infracciones, su carácter desleal y el perjuicio para la imagen de la industria farmacéutica.

Sin embargo, este Jurado no aprecia el concurso en el caso que nos ocupa de las circunstancias invocadas por la reclamante para la calificación de la infracción como grave. En consecuencia, este Jurado considera que las infracciones han de calificarse como leves, de manera que se acuerda situar la sanción pecuniaria dentro de la escala marcada para dichas infracciones, que oscila entre 6.000 y 120.000 euros.

Ahora bien, dentro de esta escala, el Jurado entiende que no cabe imponer una sanción mínima, toda vez que concurren varias infracciones en una misma actividad promocional. En efecto, la pluralidad de infracciones es una de las circunstancias que contempla el artículo 22.1 del Código de Farmaindustria para graduar la sanción. Por tanto, y una vez atendida la pluralidad de infracciones que se han producido, esta Sección no considera posible aplicar la sanción mínima prevista para las infracciones leves, y por el contrario considera oportuno fijar la sanción en una cantidad que se sitúe dentro del umbral medio de las sanciones previstas para las infracciones leves. De este modo el Jurado acuerda la imposición de una sanción de sesenta mil euros (60.000 €).

28.- Por otra parte, SANOFI ha solicitado que esta Sección ordene remitir a todos los profesionales sanitarios asistentes al 55º Congreso anual de la European Association for the Study of Diabetes (EASD) comunicación rectificativa de los materiales objeto de la denuncia.

El art. 24.1 del Código de Farmaindustria establece que: *“El Jurado podrá acordar la difusión o comunicación de las resoluciones que adopte por los medios que estime oportunos”*. Por su parte, el art. 24.2 del Reglamento del Jurado de Autocontrol prevé lo siguiente: *“La resolución que determine la infracción del acto publicitario enjuiciado, contendrá alguno o todos de los siguientes pronunciamientos: (...) Difusión de la resolución en la forma que la Junta Directiva estime pertinente, en aquellos casos, en los que, a juicio del Jurado, el asunto revista especial gravedad.”*

Pues bien, en tanto no se ha apreciado una especial gravedad en las infracciones estimadas, no se considera posible acceder a la solicitud de la reclamante.

29.- Por último, hemos de pronunciarnos sobre la imputación de los gastos administrativos, de conformidad con el art. 22.6 del Código de Farmaindustria, en el que se establece la necesaria *“determinación de qué parte o partes correrá con los gastos administrativos que dimanen de la tramitación del procedimiento ante Autocontrol”*. Asimismo, se precisa que *“se impondrán la totalidad de las tasas devengadas ante Autocontrol por la tramitación del procedimiento, así como en su caso, los costes del apoyo pericial decidido por el Jurado –de oficio o a instancia de parte– a la parte que haya visto rechazadas todas sus pretensiones. Si la estimación o desestimación fuere parcial, cada parte abonará sus propios gastos y los gastos administrativos antes mencionados por la mitad”*.



En el presente caso, la reclamación ha sido estimada parcialmente. Por consiguiente, debemos acordar que el abono de las tasas ante Autocontrol debe realizarse por ambas partes por mitad.

En consecuencia con lo anterior, la Sección Sexta del Jurado de Autocontrol, Asociación para la Autorregulación de la Comunicación Comercial,

ACUERDA

1º.- Estimar parcialmente la reclamación presentada por SANOFI AVENTIS, S.A contra la publicidad de la que es responsable la empresa NOVO NORDISK PHARMA, S.A.

2º.- Declarar que la publicidad reclamada infringe los artículos 3.1, 3.4, 3.8, 3.9 y 5.1 del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica en el sentido expuesto en los fundamentos deontológicos.

3º.- Instar a NOVO NORDISK PHARMA, S.A. el cese de la publicidad reclamada que infringe el Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica.

4º.- Imponer a NOVO NORDISK PHARMA, S.A., por aplicación del art. 22.2.a) del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, una sanción pecuniaria de 60.000 euros.

5º.- Imponer a ambas partes, por aplicación del art. 22.6 del Código de Buenas Prácticas de la Industria Farmacéutica, el pago por mitad de las tasas devengadas ante Autocontrol por la tramitación del presente procedimiento, conforme a las tarifas vigentes aprobadas por los órganos directivos de Autocontrol.
