

## Betalningar till generikabolag upprör

Läkemedelsjättarna har under senare år satts under allt hårdare press från tillverkare av generika (kopior). Patenten som skyddar preparaten granskas hårdare, och aggressiva generikabolag gör sitt bästa för att hitta svagheter i dessa, vilket möjliggör snabbare lansering av kopior. Det är astronomiska belopp som står på spel. Om lanseringen av en kopia fördröjs bara någon vecka kan det innebära åtskilliga miljoner dollar i utebliven försäljning. Men flera läkemedelsbolag håller generikatillverkarna tillbaka genom att helt enkelt betala dem för att inte släppa sina produkter. Betalningarna har upprört många, men det är idag inte förbjudet att betala för att hålla konkurrenterna passiva i USA. Det rapporterar New England Journal of Medicine.

**Det senaste exemplet** som blivit mycket uppmärksammat är Plavix. Det trombocythämmande preparatet som säljer för närmare 45 miljarder kronor årligen, vilket gör det till ett av världens mest sålda läkemedel, produceras av läkemedelsbolagen Sanofi-Aventis och Bristol-Myers Squibb. För bolagen är Plavix extremt viktigt, då det ensamt svarar för en tredjedel av den totala försäljningen.

Men i augusti i år stod plötsligt kopior av Plavix på hyllorna på amerikanska apotek, producerade av det kanadensiska läkemedelsbolaget Apotex. Kopiorna var prissatta runt 20 procent under prisen för Plavix (ca 30 kronor per dag av behandling), vilket på kort tid resulterade i att Apotex kapade åt sig 60 procent av marknaden för nyutskrivna Plavix-recept. Sanofi-Aventis och Bristol-Myers Squibb hävdade att Plavix-patentet höll till år 2011.

Hur kunde då en kopia släppas fem år för tidigt? Svaret är att Plavix, i likhet med andra läkemedel, omgärdas av en

mängd patent som rör olika aspekter i produktion, utveckling, själva kemiska substansen och annat. Det sista av alla dessa patent går för Plavix ut 2011, men genom att hitta svagheter i flera av patenten gavs Apotex möjlighet att släppa sin kopia redan 2006. Sanofi-Aventis och Bristol-Myers Squibb kände dock till detta och hade, i ett försök att fördröja lanseringen av kopiorna, gått med på att betala Apotex närmare 300 miljoner kronor för att inte släppa kopian före 2011.

Avtalet mellan Sanofi/Bristol och Apotex statuerade även att om det visade sig att amerikanska myndigheter av någon anledning skulle ogiltigförklara avtalet mellan Sanofi/Bristol och Apotex skulle de förstnämnda bolagen först betala ut närmare 450 miljoner till Apotex och sedan låta bli att stämma Apotex för patentintrång när de väl släppte sin kopia.

Det visade sig också sedermera att amerikanska myndigheter valde att inte godkänna avtalet, varpå Apotex omedelbart, mitt i den amerikanska semestern för att fördröja reaktionen, började vräka ut Plavix-kopior. Sanofi/Bristol lyckades efter ett par veckors febrilt arbete få till ett förbud för Apotex att sälja mer kopior, men vid det laget hade Apotex skeppat ut



Foto: Science Photo Library

**Plötsligt i augusti stod Plavix-kopior på hyllorna på amerikanska apotek. Genom att hitta svagheter i flera av patenten för Plavix kunde Apotex släppa sin kopia – trots avtal om en stor summa för att inte göra det.**

så mycket medicin att det kommer finnas Plavix-kopior på amerikanska apotek som räcker till 2007. Stor finansiell skada var alltså redan var skedd för Sanofi-Aventis och Bristol-Myers Squibb, vars VD Peter Dolan förlorade jobbet på grund av händelsen.

Fallet belyser det hårdnande klimatet mellan läkemedelsbolagen och generikatillverkarna. Så mycket pengar står på spel att de förstnämnda är beredda att betala (eller muta om man vill se det så) generikatillverkare med hundratals miljoner kronor för att förmå dem att skjuta upp lanseringen av sina produkter.

**Plavix är långt ifrån** det enda exemplet. Tillverkaren av blodtryckspreparatet Cardizem betalade över 700 miljoner kronor för att hålla kopior borta, medan Zeneca, som sedermera slogs samman med Astra, betalade 140 miljoner kronor för att fördröja lanseringen av kopior av Nolvadex. Fler exempel finns.

I USA, som har en stark tradition av antikartellagstiftning, har den här typen av betalningar upprört. Allt högre röster hörs nu för att betalningarna ska betraktas som kriminella. Det amerikanska justitiedepartementet ska ha övervägt att starta en utredning i fallet Plavix, och New England Journal of Medicine spekulerar över om den amerikanska kongressen framöver kan komma att ta ställning till ett lagförslag om att kriminalisera betalningarna.

Sista ordet är långt ifrån sagt. Det finns all anledning att räkna med att debatten kommer att intensifieras framgent.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm

anders.hansen@sciencecap.se

N Engl J Med. 2006;355(13):1297-1300.

hos majoriteten av patienterna, vilket innebär en god prognos. I den andra fasen gäller det att återställa och upprätthålla god cirkulation och koronart perfusionstryck för att återföra patienten till den elektriska fasen. Den sista fasen, den metabola, präglas av global ischemi och produktion av skadliga metaboliter även i en reperfusionsituation, vilket gör att chansen till överlevnad i denna fas är liten.

Det spelar sannolikt stor roll i vilken av de tre faserna en intervention har potential att förbättra patientens prognos, och det är idag okänt i vilken fas man har

mest nytta av t ex mekaniska hjärtkompressioner. I de refererade studierna är behandlingen insatt i alla tre faserna. Framtida studier får utröna om det är mer fördelaktigt att t ex använda dessa mekaniska hjälpmedel bara i den cirkulatoriska fasen av hjärtstopp.

Design och utförande skiljer sig betydligt åt i de två refererade studierna och därför är det svårt att få ett entydigt budskap. Man ser ju klar potential av mekaniska kompressioner vid synandet av resultatet i studien av Ong och medarbetare, och det är möjligt att nämnda möjliga förklaringar av de oväntade resultaten i

ASPIRE-studien tillsammans med applicering av behandling i »fel« fas av hjärtstoppen kan försona de till synes motsägelsefulla resultaten i dessa två studier.

**Rikard Linder**

med dr, medicinkliniken,

Capio S:t Görans sjukhus, Stockholm

1. Hallstrom A, et al. Manual chest compression vs use of an automated chest compression device during resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial. JAMA. 2006;295(22):2620-8.

2. Ong ME, et al. Use of an automated, load-distributing band chest compression device for out-of-hospital cardiac arrest resuscitation. JAMA. 2006;295(22):2629-37.

## Verktyg synliggör individer med hög risk för återinläggning på sjukhus

I en aktuell artikel beskrivs hur man i England utvecklat ett verktyg som i ett sjukvårdsområde kan identifiera de patienter som har hög risk för återinläggning på sjukhus inom tolv månader.

Genom multivariat statistisk analys av 69 olika faktorer identifierades de 21 viktigaste faktorerna som signifikant ökar risken för återinläggning på sjukhus inom tolv månader. Dessa var bl a ålder, kön, etnicitet, antal tidigare inläggningar de senaste åren och förekomst av vissa sjukdomsdiagnoser, t ex kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), hjärt-kärlsjukdom, diabetes, reumatoid artrit, uremi, alkoholrelaterad sjukdom och utvecklingsstörning.

Individer med hög risk för återinläggning kan identifieras med hygglig sensitivitet och specificitet, men de som identifieras med metoden utgör bara en

mindre del av alla dem som blir inlagda. Metoden har naturligtvis en rad svagheter: t ex måste man ha vårdats på sjukhus de senaste tre åren för att kunna bli inkluderad.

Syftet med att identifiera patientgrupper med hög risk för återinläggning är att man genom olika insatser skulle kunna reducera risken. Författarna påpekar att metoder för detta dock inte finns utarbetade i dagsläget. Verktøget finns fritt tillgängligt på webben, likaså en enkel modell för beräkning av ett sjukvårdsområdes kostnader för återinläggningar för högriskgrupper och kostnader för eventuella förebyggande insatser och för felaktigt inkluderade patienter.

Min reflektion är att det knappast är en nyhet för oss att utpekade patientgrupper har hög risk för inläggning på sjukhus. Den nytta vi skulle kunna ha av verk-

tyget är att det tydliggör den höga risken för snar återinläggning i den växande patientgruppen av äldre multisjuka.

Det behövs mer forskning, och framför allt behöver denna grupp prioriteras i dagens hälso- och sjukvård, i synnerhet i primärvården. Det kan bli både dyrt för sjukvården och dåligt för patienterna att ägna för lite tid till t ex hembesök i hemsjukvården och i särskilda boendeformer, att nedrusta tidigare kallelssystem och att ha dålig tillgänglighet och kontinuitet för äldre multisjuka.

**Kjell Lindström**

med dr, distriktsläkare,  
primärvårdens FoU-enhet, Jönköping

Billings J, et al. Case finding for patients at risk of re-admission to hospital: development of algorithm to identify high risk patients. *BMJ*. 2006;333:327-30.

## Tankesmedja vill reformera FDA

Den välrenommerade amerikanska opinionsbildaren och »tankesmedjan« Institute of Medicine (IOM) vill reformera den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA (Food and Drug Administration). FDA är den myndighet som godkänner om en medicin ska få säljas i USA, världens i särklass största läkemedelsmarknad.

IOM lyfter i en färsk rapport fram behovet av att omorganisera FDA i kölvattnet efter skandalen med det antiinflammatoriska preparatet Vioxx, som under 2004 drogs in från marknaden då det visade sig öka risken för hjärtinfarkt. IOM citerar en undersökning enligt vilken 60 procent av forskarna som är knutna till

FDA uppgett att de känner till att det föreligger »otillbörlig politisk eller kommersiell påverkan« när beslut ska fattas inom myndigheten. Vidare säger 18 procent av forskarna att de av olika anledningar någon gång pressats till att göra förändringar i rapporter.

IOM lyfter fram att FDA måste bli bättre på att följa säkerheten för redan godkända preparat. Man föreslår bl a att farmakoepidemiologer ska finnas tillgängliga som följer ett preparat hela vägen från laboratoriet till godkännande och sedan fortsätter följa preparatets effekter efter det att försäljningen startat. Därtill ska en utförlig analys göras av alla preparat fem år efter det att de släppts på

marknaden, rekommenderar IOM. Mer pengar kommer att behövas för detta, och IOM ser helst att finansieringen sker med offentliga medel.

Lancet anser på ledarplats att IOMs rapport innehåller brister men tycker sammantaget att den fyller sin funktion. Behovet av en snabb reformering av FDA är stort, annars riskerar den amerikanska allmänheten att drabbas av ännu en skandal som Vioxx, skriver Lancet vidare.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2006;368:1211.

## »Gör HPV-vaccin obligatoriskt«

THE LANCET Det nyligen godkända vaccinet mot humant papillomvirus (HPV) bör bli obligatoriskt för europeiska ungdomar. Det anser tidskriften Lancet på ledarplats.

Vaccinet, Gardasil, skyddar mot HPV-typerna 16 och 18, som orsakar runt 70 procent av alla fall av cervixcancer. Därtill skyddar det även mot HPV-typerna 6 och 11, som är orsaken till 90 procent av alla fall av genitala vårtor. Sedan preparatet godkännt i USA av den amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har det fö-

reslagits att amerikanska flickor i 11-12-årsåldern bör vaccineras. Även i Europa har vaccinet godkänts, och nu slår Lancet ett slag för att europeiska hälsomyndigheter inom kort bör besluta om obligatorisk vaccination.

Inte bara flickor utan också pojkar bör i förlängningen inkluderas i vaccinationsprogrammet, anser Lancet: dels för att undvika att viruset sprider sig till flickor, dels för att minska antalet fall av genitala vårtor hos unga män.

En annan positiv »biffekt« vid vaccination av unga män är att vaccinet skyd-

dar mot bl a analcancer (vilket även gäller kvinnor). Men då dokumentationen om vaccinets effekt på pojkar i nuläget är begränsad är det viktigaste att EUs medlemsländer snabbt beslutar om vaccination av flickor i åldrarna 11-12 år, understryker Lancet.

**Anders Hansen**

AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

Lancet. 2006; 368:1212.

Se också sidan 3377 i detta nummer.

## Förare av fyrhjulsdrevna bilar mer riskbenägna

Liksom i Sverige finns i Storbritannien en lagstiftning om obligatorisk användning av bilbälte i personbilar. Däremot finns, till skillnad från i Sverige, även ett lagstiftat förbud mot användning av handhållna mobiltelefoner under bilfärd. Denna lagstiftning trädde i kraft i mars 2004 och föregicks av en tre månader lång »nådatid« då böter inte utfärdades.

I BMJ presenterades en studie där man undersökt följsamheten till den engelska lagstiftningen. Självt tycker jag att det är uppmanande att en så pass ärevärdig tidskrift som BMJ publicerar återkommande artiklar som berör trafik säkerhetsfrågor. I den aktuella artikeln har man utgått från en tidigare framförd teori om riskkompensation. Det innebär i korthet att en bilförare ökar risktagandet, t ex genom ökad hastighet, när han känner sig säkrare i sitt fordon, t ex genom bilbälte och/eller krokkuddar. Med utgångspunkt i denna teori undersöktes användning av bilbälte och mobiltelefon under bilkörning. Man jämförde förare av »vanliga« personbilar med förare av fyrhjulsdrevna fordon (i princip s k SUV:ar, sport utility vehicles). Fyrhjulsdrevna fordon har i tidigare studier visat sig vara säkrare vid kollisioner, och hypotesen var att förarna därmed skulle vara mer riskbenägna, dvs mindre följsamma till lagstiftningen.

Undersökningen utfördes som en observationsstudie, där en av författarna (för övrigt en medicine studerande) kontrollerade drygt 40 000 bilar på tre olika ställen i Londons innerstad. Av dessa fordon var 3 000 fyrhjulsdrevna. Vid analysen av observationerna justerade man för bl a trafikintensitet, eftersom man fann att användningen av bilbälte ökade och användningen av mobiltelefon minskade vid ökad trafikintensitet.

Förare i fyrhjulsdrevna fordon visade sig i betydligt större utsträckning (8,2 procent) än förare i vanliga personbilar (2,0 procent) använda handhållna mobiltelefoner under färd. Vidare använde dessa förare bilbälte i mindre grad (80,5 mot 85,0 procent). Man noterade också en signifikant korrelation mellan dessa bägge typer av lagbrott, dvs användning av mobiltelefon ökade sannolikheten för avsaknad av bilbälte och vice versa. Anmärkningsvärt nog var lagbrotten något mer uttalade efter att lagstiftningen med bötesföreläggande trätt i kraft.

Författarna ansåg att undersökningsresultaten bekräftade deras hypotes och teorin om riskkompensation. Risken för

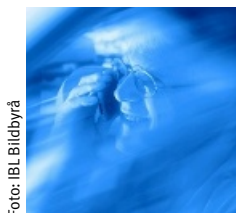


Foto: IBL Bildbyrå

Lägre följsamhet till lagstiftningen och stor benägenhet att utsätta sig själv och medtrafikanterna för risker karakteriserar Londons fyrhjulsdrevna fordonförare.

att skadas vid en kollision i ett fyrhjulsdrevna fordon är visserligen mindre än i en vanlig personbil, men förare av dessa fordon ökar risken för både sig själva och framför allt medtrafikanterna genom just ökad användning av mobiltelefoner och minskad bilbältesanvändning.

Självt bedömer jag författarnas slutsatser som rimliga men kan även tänka mig att förarna/ägarna av dessa fyrhjulsdrevna fordon utgör en selekterad grupp; en grupp som kanske i mindre utsträckning än andra trafikanter tar hänsyn till t ex miljöaspekter och medtrafikanter liksom till lagstiftning och regelsystem. Även andra faktorer än riskkompensation – utifrån känslan av säkerhet i fordonet – kan kanske bidra till att förklara de gjorda observationerna.

Det finns skäl att jämföra med svenska förhållanden. I de årliga studier som görs beträffande bilbältesanvändning fann man 2004 att 91,8 procent av förarna var bältade. Dessa mätningar görs på ett flertal bestämda mätstationer runt om i Sverige, framför allt på cirkulationsplatser nära tätorter, för att spegla både rusnings-, vardags- och distanstrafik. Även om ingen direkt storstadsmätning finns som jämförelse talar det mesta ändå för att vi i Sverige har en högre andel förare som använder bilbälte. Mig veterligt finns ingen separat svensk undersökning av förare i fyrhjulsdrevna fordon. Kanske dags för en sådan, t ex i Stockholm?

Vad avser användning av mobiltelefoner under färd är, som nämnts, lagstiftningen annorlunda i Sverige. Frågan om förbud mot användning av handburen mobiltelefon har utretts av Vägverket (2003). Sammanfattningsvis ansåg man i den presenterade rapporten att det inte fanns tillräckliga för mot förståelse för lagstiftning. Anledningen var att forskningsresultaten tydligt visade att det främst var mobiltelefonens innehåll och komplexitet som avgjorde om föraren blev distraherad och inte huruvida det rörde sig om handhållen eller »handsfree« mobiltelefon. I samma utredning redovisades en beräkning från 2001 att det förekom mobiltelefoner i ca 2 procent av Sveriges årliga totala trafikarbete. Någon aktuell ob-

servationsstudie av mobilanvändning i svenska tätorter känner jag inte till, men jag har det bestämda intrycket att vi har betydligt fler förare än i London som sitter och pratar i mobiltelefon i stadstrafik. Att detta medför en trafiksäkerhetsmässigt riskökning är det knappast någon som tvivlar på. Kanske bekräftar vi svenskar teorin om riskkompensation genom att tala desto mer i mobiltelefon när vi känner oss säkra bakom bilbältet.

Bo Bjerre  
överläkare, Vägverket, Borlänge

Walker L, et al. Unsafe driving behaviour and four wheel drive vehicles: observational study. *BMJ*. 2006;333:71.

## Tvillingkap påverkar inte skolresultat

Tvillingar presterar lika bra i skolan som »icke-tvillingar« i nionde klass. Det visar en nationell dansk tvillingstudie som omfattar 3 411 tvillingar som föddes i Danmark under åren 1986–1988.

Vissa tidigare studier har indikerat att tvillingar i genomsnitt skulle ha lägre IQ än andra. Detta skulle, enligt spekulationerna, kunna bero på hämrad neurologisk utveckling i fosterstadiet. Men den danska studien hittar inget som tyder på att så skulle vara fallet. Studien har tittat på tvillingars, och en lika stor kontrollgrupps, resultat i ett större nationellt prov som genomfördes i nionde klass.

Någon statistiskt säkerställd skillnad i resultatet mellan tvillingar och »icke-tvillingar« kunde då inte observeras. Resultaten stod sig även efter det att forskarna kontrollerat för faktorer som kön, föräldrarnas utbildning samt födelsevikt. Effekten av just födelsevikt, som tidigare utpekats som en möjlig faktor som skulle kunna påverka framtida IQ, undersöktes också, men dess påverkan på resultatet i testet var minimal, enligt forskarna.

Parentetiskt noterades att tvillingar tillbringade betydligt mer tid på sjukhus än andra barn under det första levnadsåret: 16,0 sjukhusdagar jämfört med 6,6.

Anders Hansen  
AT-läkare, Stockholm  
anders.hansen@sciencecap.se

BMJ. doi:10.1136/bmj.38959.650903.7C