

# Supplement

Supplement til: Boesen K, Simonsen AL, Danborg PB, Jørgensen KJ og Gøtzsche PC. Lægemiddelannoncer i Ugeskrift for Læger bør ikke forekomme. *Ugeskrift for Læger* 2018;18 (3 september 2018).

Dette supplement er tilgængeligt fra:

<https://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/public/uploads/ufl.pdf>

## Om supplementet:

Ugeskrift for Læger bringer ikke original forskning eller originale data, hvorfor størstedelen af dette supplements indhold ikke kunne bringes i tidsskriftet. Supplementet er derfor ikke redigeret af Ugeskrift for Lægers redaktion.

Vi mener at en fyldestgørende dokumentation er nødvendig for at kunne forstå baggrunden for vores konklusioner i kronikken. Vi uddyber derfor heri kronikkens tre hovedpunkter:

1. Lægemiddelannoncerne i *Ugeskrift for Læger* medfører en dårligere behandling af danske patienter.
2. De annoncerede lægemidler er dyrere end ældre og bedre afprøvede alternativer.
3. *Ugeskrift for Læger* kan blive annoncefrit ved at overgå til ren elektronisk publicering.

## Indhold

1. Gennemgang af de hyppigst annoncerede præparater
2. Prissammenligninger
3. Estimeret regnskab for annonceindtægter
4. Referenceliste

# 1. Gennemgang af de hyppigst annoncerede præparater

## Inhalationspræparater med kombineret beta<sub>2</sub>-agonist og steroid (28 annoncer)

Steroid bidrager ikke til en reduktion af dødeligheden ved KOL, hvilket både GlaxoSmithKline og AstraZeneca har skjult ved fejlbehæftede statistiske analyser i deres forsøg [1]. Derimod fører steroid til flere lungebetændelser, hvilket ikke er nævnt i annoncerne. Salget af kombinationspræparaterne er nu større end af enkeltstofferne [1].

Behandling med langtidsvirkende beta2-agonist til astma har været kontroversiel i mange år, idet to kliniske forsøg har vist en øget dødelighed [2]. FDA forlangte i 2011 at fem store forsøg med kombinationsbehandling skulle gennemføres [3], hvoraf det første forsøg blev publiceret i 2016 [4], men dette forsøg er utroværdigt. Der var ikke nogen forskel i astma-relaterede dødsfald, intubation eller indlæggelse, hazard ratio 1.03 (CI 95%: 0.64 til 1.66), ved kombinationsbehandling sammenlignet med steroid alene [4]. Man fandt en forskel i astmaforværringer, når man justerede for alder som kovariat, men da man randomiserede 11.679 patienter, er der ingen plausibel grund til, at en sådan justering er nødvendig. Justeringen nævnes ikke i metodeafsnittet, så det kan være en post-hoc analyse. FDA offentliggjorde i december 2017, at de havde gennemgået alle påkrævede forsøg, med i alt 41.297 deltagere [5]. Deres meta-analyse af de tre studier hos voksne og unge over 12 år (35.089 deltagere) fandt en ikke-statistisk signifikant forhøjet risiko for astma-relaterede dødsfald, intubation eller hospitalsindlæggelse ved brug af kombinationsbehandlingen sammenlignet med steroid alene, hazard ratio 1.10 (CI 95%: 0.85 til 1.44). På baggrund af dette fjernede FDA deres advarselsmærkat (black box warning). FDA oplyste også, at kombinationsbehandlingen nedsatte risikoen for astmaforværringer [5]. De samlede resultater er endnu ikke offentliggjort, og troværdigheden af resultaterne kan derfor ikke vurderes.

## Inhalationspræparater med kombineret beta<sub>2</sub>-agonist og antikolinergikum (27 annoncer)

Det er ikke afklaret, om denne behandling er at foretrække fremfor enkeltstofbehandling ved KOL. En Cochrane-oversigt [6], der inkluderede 10 forsøg med i alt 10.894 patienter, fandt, at kombinationen gav lidt bedre livskvalitet og lungefunktion, end hvis man kun brugte et af stofferne, men forskellene var ikke klinisk relevante, og der var ingen forskel i hospitalsindlæggelser eller dødsfald [6]. Kombinationsbehandlingen reducerede risikoen for forværringer en smule sammenlignet med en beta<sub>2</sub>-agonist alene, men ikke i forhold til antikolinergika alene. Kun to af de ti inkluderede forsøg var ikke betalt af medicinalindustrien.

### ADHD-medicin (16 annoncer)

ADHD-diagnosen og den medicinske behandling er blevet promoveret aggressivt i mange år, bl.a. i annoncer [7]. Salget af ADHD-medicin til voksne er steget voldsomt [8], hvilket bl.a. kan tilskrives markedsføringen [9]. Der blev tidligere annonceret for methylphenidat, som stadig er det mest brugte stof, men i 2015 blev der kun annonceret for amfetamin (12 annoncer) og atomoxetin (4 annoncer). Evidensen for at ADHD-medicin gavner børn og voksne er tvivlsom og af meget lav kvalitet. Dette fremgår af Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinje for behandling af ADHD hos voksne [10] samt Cochrane-oversigter om behandling med amfetamin til børn [11] og voksne [12], og behandling med methylphenidat til børn [13] og voksne [14]. En systematisk oversigt om atomoxetin til voksne konkluderede, at skadevirkningerne muligvis overstiger de gavnlige effekter [15].

### Paracetamol (15 annoncer)

Disse annoncer fokuserede på, at man kan nøjes med at tage paracetamol 665 mg tabletter tre gange om dagen (Panodil med langsom frigivelse af paracetamol) i stedet for almindelig Panodil fire gange om dagen. Prisen er over dobbelt så høj, og begge udgaver markedsføres af GlaxoSmithKline. Lægemiddelstyrelsen valgte i december 2017 at følge EMAs anbefaling, om at trække alle paracetamol-depotpræparater tilbage fra markedet [16]. EMA havde vurderet, at problemet med at behandle overdoseringer med depotpræparater oversteg eventuelle fordele ved færre daglige doseringer [17].

### Vortioxetin (8 annoncer)

Vortioxetin (Brintellix) blev markedsført i Danmark som et middel mod depression i slutningen af 2014 af Lundbeck, og fik i 2015 EMAs tilladelse til at udvide produktresumeeet til at omfatte visse effekter på kognitiv dysfunktion, hvilket netop er annoncerens budskab. Institut for Rationel Farmakoterapi stillede sig "lidt uforstående" overfor EMAs disposition [18] og FDA afviste samme ansøgning i USA. En meta-analyse gennemført af uafhængige forskere viste, at vortioxetin er dårligere end andre antidepressiva [19], men det informerer annoncen ikke om. De randomiserede forsøg, som lå bag stoffets godkendelse, skal tolkes varsomt: I samtlige korttidsforsøg havde alle forfattere væsentlige økonomiske forbindelser til Lundbeck; i alle forsøgene takkede forfatterne en ansat i Lundbeck for hjælp med at udarbejde og skrive manuskriptet (hvilket kan betragtes som spøgelsesforfatterskab); og redaktørerne i fem ud af de syv tidsskrifter, hvor forsøgene blev publiceret, havde økonomiske bindinger til Lundbeck [19]. Den daglige udgift er 69 gange højere end generisk citalopram, som også er et af Lundbecks præparater.

### Aripiprazol (7 annoncer)

Aripiprazol (Abilify) er et antipsykotikum, som i Danmark er godkendt til behandling af skizofreni, bipolar lidelse og mani, og i USA også til depression. I 2006 blev reklamekampagnen for aripiprazol kritiseret, idet annoncerne bl.a. lovede, at stoffet "genopretter balancen" i hjernen, selvom stoffets virkningsmekanisme er ukendt [20]. Ifølge to Cochrane-oversigter er det uklart, om stoffet er bedre eller dårligere end andre antipsykotika til behandling af skizofreni [21] og depression [22], og kvaliteten af evidensen er både dårlig og ufuldstændig. Alligevel var aripiprazol i 2014 det mest solgte lægemiddel i USA, hvor der blev solgt for 7.5 milliarder dollar [23], sandsynligvis på grund af en massiv reklamekampagne. Det annoncerede *Abilify Maintena* gives som månedlig injektion og koster over 3000 kroner per injektion, hvilket giver en 250 gange dyrere døgndosis end vanlig tabletbehandling.

### Nye perorale antikoagulantia (6 annoncer)

Rivaroxaban (Xarelto) og dabigatran (Pradaxa) bliver markedsført som stoffer, hvor regelmæssig kontrol af koagulationsstatus (INR) ikke er nødvendig, i modsætning til warfarin. Det er blevet afsløret, at de to lodtrækningsforsøg, ROCKET AF og RE-LY, som sikrede præparaterne FDA-godkendelse, er utroværdige. I rivaroxaban-studiet, ROCKET AF, blev der brugt et defekt INR-apparat, som viste for lave INR-værdier i den warfarin-behandlede kontrolgruppe [24]. Fejlmålingerne kan have ført til overdosering med warfarin og øget blødningsrisiko i kontrolgruppen. Firmaet bag dabigatran, Boehringer-Ingelheim, mistænkes for at have tilbageholdt data fra RE-LY studiet, som viste flere blødninger i dabigatran-gruppen end først angivet [25, 26]. Så længe alle data fra de to studier ikke er analyseret af uafhængige forskere, og der ikke er gennemført nye kliniske forsøg, forbliver det usikkert, om disse stoffer er ligeværdige med warfarin [27]. Den daglige udgift er seks gange højere for de nye præparater sammenlignet med warfarin.

### Pneumokokvaccine (6 annoncer)

Annoncen for en 13-valent pneumokokvaccine (PCV-13) gjorde opmærksom på, at kronisk sygdom øger risikoen for pneumokokinfektion. En Cochrane-oversigt fra 2013 med netop denne gruppe af voksne med kronisk sygdom fandt imidlertid ingen signifikant effekt af pneumokokvacciner vurderet på forekomst af lungebetændelse, uanset årsag, eller på dødeligheden [28]. Et kohortestudie fra England og Wales understøtter dette: Incidensen af rapporterede PCV-13 relaterede infektioner i alle aldersgrupper er faldet siden introduktionen af den 13-valente pneumokokvaccine i 2010 [29]. Til gengæld har der været en stigning i incidensen af andre pneumokokserotyper, og den samlede forekomst af invasiv pneumokoks sygdom hos ældre over 45 år var i 2016-2017 højere målt per 100.000 indbyggere, end før den 13-valente pneumokok-vaccine blev introduceret i 2010 [29].

## Canagliflozin (6 annoncer)

Denne natrium-glukose transportør-blokker blev godkendt af FDA i 2013 og anbefales som monoterapi ved type 2-diabetes til patienter, som ikke bør behandles med metformin på grund af intolerance eller kontraindikationer, eller som tillægsbehandling. Startdosis er ti gange dyrere end for metformin og 59 gange dyrere end sulfonylurinstoffer. FDA har i 2017 advaret stærkt imod canagliflozin (black box warning), efter at to lodtrækningsforsøg påviste en dobbelt så stor risiko for ben- og fodamputationer sammenlignet med placebo [30]. Canagliflozin kom ligeledes på det franske tidsskrift Prescrire Internationals liste "drugs to avoid" i 2017 [31]. Prescrire vurderede, at canagliflozin har et negativt benefit/harm forhold, bla. grundet bivirkninger som hypotension og genitale infektioner [31].

## 2. Prissammenligninger

**Tablet:** Sammenligning af annoncerede præparater med billigste, alternative generika, eller andre dispenseringsformer, f.eks. tabletbehandling i stedet for injektion. Priserne er fra september 2017 (fra [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)).

<b>Annonceprodukt</b>	<b>Pris DDD/kr</b>	<b>Alternativ</b>	<b>Pris DDD/kr</b>	<b>Prisratio</b>
Aripiprazol (400 mg som injektion)	102,48	Aripiprazol (15 mg som tablet)	0,41	250
Vortioxetin (10 mg)	9,67	Citalopram (20 mg)	0,14	69
Canagliflozin (300 mg)	12,91	Glimepirid (2 mg)	0,22	59
Canagliflozin (300mg)	12,91	Metformin (2000 mg)	1,15	11
Rivaroxaban (20 mg)	21,73	Warfarin (7,5 mg)	3,54	6
Dabigatran (300 mg)	20,95	Warfarin (7,5 mg)	3,54	6
Paracetamol 665 mg (3990 mg)	3,83	Paracetamol 500 mg (4000 mg)	1,75	2

DDD= daglig døgndosis.

### 3. Estimeret regnskab for annonceindtægter

#### **Annonceindtægter**

Annonceindtægterne for *Ugeskriftet* var 11.5 mio. kroner i 2016 [32]. Beløbet dækker indtægter fra lægemiddelannoncer samt alle andre annoncer. Annonceindtægterne er steget siden outsourcing til DG media i 2013.

#### **Produktionsomkostninger**

*Ugeskriftets* produktionsomkostninger er på i alt 14.3 mio. kroner [32]. Lægeforeningen kunne ikke oplyse hvor stor en del af omkostningerne, som bruges til opsætning og print af den trykte udgave.

#### **Distributionsomkostninger**

*Ugeskriftets* årlige oplag udgøres af det ugentlige oplag på 26.381 [33] x 26 udgivelser = 685.906. Jævnfør PostNords takster [34] koster levering af et magasin ved erhvervsuddeling 2.45 kroner + (13.5 krone/kilo x 0.2 kg) = 5.15 kroner. (Vi har antaget, at et magasin gennemsnitligt vejer 200 gram). Den årlige distribution koster derfor 685.906 x 5.15 kroner = 3.5 mio. kroner. Der er ikke medregnet ekstra omkostninger ved ekstratillæg.

#### **Tabte kontingentindtægter**

Det fremgår af Budget 2018 [32], at Lægeforeningens kontingent er sat ned med 220 kroner siden 2010, hvilket svarer til et årligt tab i kontingentindtægter på cirka 6.0 mio. kroner. Dette udregnes som antal erhvervsaktive medlemmer af Lægeforeningen på 24.814 [35] x 220 kroner plus 4793 pensionerede medlemmer [35] x 110 kroner. Der er ikke taget hensyn til indfasningen af nye kandidater i regnskabet.

#### **Samlet estimat**

*Ugeskrift for Læger* kan blive annoncefrit ved at blive et rent elektronisk tidsskrift, hvorved der spares udgifter til opsætning, trykning og distribution. Hvis det antages, at halvdelen af *Ugeskriftets* produktionsomkostninger på 14.3 mio. kr. går til opsætning og trykning af bladet (cirka 7.1 mio. kr.), vil den samlede årlige udgift, når distributionsomkostningerne (cirka 3.5 mio. kr.) medregnes, udligne annonceindtægterne (11.5 mio. kr.). Nogle af annonceindtægterne vil bestå, fordi de ikke er for lægemidler. Hvis der alligevel skulle mangle nogle indtægter, kunne man indføre en beskeden kontingentforhøjelse. Lægeforeningen nedsatte medlemskontingentet i 2014, 2015 og 2016 [32].

## 4. Referenceliste

- 1) Gøtzsche PC. Questionable research and marketing of a combination drug for smoker's lungs. *J R Soc Med* 2014;107:256–7.
- 2) Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;362:1169-71.
- 3) FDA 2011. FDA Drug Safety Communication: FDA requires post-market safety trials for Long-Acting Beta-Agonists (LABAs). Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm251512.htm>. (Tilgået 25 juni 2017).
- 4) Stempel DA, Raphiou IH, Kral KM, et al. Serious asthma events with fluticasone plus salmeterol versus fluticasone alone. *N Engl J Med* 2016;374:1822-30.
- 5) FDA Drug Safety Communications: FDA review finds no significant increase in risk of serious asthma outcomes with long-acting beta agonists (LABAs) used in combination with inhaled corticosteroids (ICS). 20 december 2017. Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm589587.htm> (Tilgået 15 maj 2018).
- 6) Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta<sub>2</sub>-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta<sub>2</sub>-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10:CD008989.
- 7) Conrad P, Bergey MR. The impending globalization of ADHD: Notes on the expansion and growth of a medicalized disorder. *Soc Sci Med* 2014;122:31-43.
- 8) Renoux C, Shin JY, Dell'Aniello S, et al. Prescribing trends of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in UK primary care, 1995-2015. *Br J Clin Pharmacol* 2016;82:858-68.
- 9) Moncrieff J, Timimi S. Critical analysis of the concept of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *The Psychiatrist* 2011;35:334-8.
- 10) Sundhedsstyrelsen 2015. National klinisk retningslinje for udredning og behandling af ADHD hos voksne - med forstyrrelse af aktivitet og opmærksomhed samt opmærksomhedsforstyrrelse uden hyperaktivitet. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2015/national-klinisk-retningslinje-adhd-hos-voksne> (Tilgået 4 september 2017).
- 11) Punja S, Shamseer L, Hartling L, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD009996.
- 12) Castells X, Ramos-Quiroga JA, Bosch R, et al. Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD007813.
- 13) Storebø OJ, Ramstad E, Krogh HB, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009885.

- 14) Boesen K, Saiz LC, Erviti J, et al. The Cochrane Collaboration withdraws a review on methylphenidate for adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Evid Based Med* 2017;22:143-7.
- 15) Cunill R, Castells X, Tobias A, et al. Atomoxetine for attention deficit hyperactivity disorder in the adulthood: a meta-analysis and meta-regression. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;9:961-9.
- 16) Lægemedelstyrelsen. Depotformuleret paracetamol trækkes af markedet. 5 feb 2018. Tilgængelig fra: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2017/depotformuleret-paracetamol-traekkes-af-markedet/> (tilgået 14 marts 2018).
- 17) European Medicines Agency. Modified-release paracetamol-containing products to be suspended from EU market. 15 december 2017. Tilgængelig fra: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2017/12/news\\_detail\\_002876.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/12/news_detail_002876.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) (tilgået 14 marts 2018).
- 18) Institut for Rationel Farmakoterapi 2016. Tilføjelse til præparatanmeldelse af Brintellix. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2016/tilfoejelse-til-praeparatanmeldelse-brintellix>. (Tilgået 4 september 2017)
- 19) Cosgrove L, Vannoy S, Mintzes B, et al. Under the influence: The interplay among industry, publishing, and drug regulation. *Account Res* 2016;23:257-79.
- 20) Lacasse JR, Leo J. Questionable Advertising of Psychotropic Medications and Disease Mongering. *PLoS Med* 2006;3:e321.
- 21) Khanna P, Suo T, Komossa K, et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1: CD006569.
- 22) Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD008121.
- 23) Medscape 2014. 100 most prescribed, best-selling branded drugs through September. Tilgængelig fra: [http://www.medscape.com/viewarticle/834273#vp\\_4](http://www.medscape.com/viewarticle/834273#vp_4). (Tilgået 9 oktober 2016).
- 24) Cohen D. Manufacturer failed to disclose faulty device in rivaroxaban trial. *BMJ* 2016;354:i5131.
- 25) Cohen D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses. *BMJ* 2014;349:g4670.
- 26) Cohen D. Concerns over data in key dabigatran trial. *BMJ* 2014;349:g4747.
- 27) Mahtani KR, Heneghan C. Novel oral anticoagulants for atrial fibrillation. *BMJ* 2016;354:i5187.
- 28) Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422.
- 29) Ladhani SN, Collins S, Djennad A, et al. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18:441-51.



- 30) FDA 2017. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Tilgængelig fra: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>. (Tilgået 7 september 2017).
- 31) Prescrire editorial staff. Towards better patient care: drugs to avoid in 2017. *Prescrire Int* 2017; 26:108-10.
- 32) Lægeforeningens budget 2018. Tilgængeligt fra: [www.laegemøde.dk/sites/default/files/Laegeforeningens%20budget%20for%202018.pdf](http://www.laegemøde.dk/sites/default/files/Laegeforeningens%20budget%20for%202018.pdf). (Tilgået 7 september 2017).
- 33) *Ugeskrift for Læger* 16 2017; 179:1349-1424.
- 34) PostNord - Takster for erhvervsopdeling. Tilgængelig fra: <http://www.postnord.dk/globalassets/danmark/pdf/priser/magasinpost-0.pdf>. (Tilgået 7 september 2017)
- 35) Lægeforeningen i tal. Tilgængelig fra: <https://www.laeger.dk/laegeforeningen-i-tal>. (Tilgået 7 september 2017).