

Verdens største legemiddelfirmaer har nylig godtatt gigantbøter for ulovlig markedsføring. Leger er i stor grad implisert. Nå er det tid for forandring!

## Legene og legemiddelindustrien

GlaxoSmithKline (GSK) godtok i november 2011 et forlik med den amerikanske regjeringen på 3 milliarder dollar (18 milliarder kroner) for ulovlig markedsføring av en rekke medisiner, inkludert Avandia (1). Denne saken likner mye på tilsvarende bøtelegging (0,5–3 milliarder dollar) av Pfizer, Lilly, Novartis, Merck og AstraZeneca de siste par år i USA (2). Hva er det som foregår, og hvorfor godtar verdens største legemiddelfirmaer slike gigantbøter?

Det dreier seg vesentlig om ulovlig markedsføring og manipulasjon av forskningsdata. Legemiddelfirmaene har, i likhet med alle andre firmaer, som hovedmål å tjene penger. Det er et opplagt og i seg selv akterverdige formål. Men når dette målet går på bekostning av hensynet til pasienten, blir det tvilsomt.

Ta for eksempel Avandias skjebne. Avandia tilhører legemiddelgruppen glitazoner, som minsker insulinresistensen og som i dyreforsøk hadde gunstige virkningen på hjertet. Midlet virket meget lovende. Det ble en stor salgssuksess, særlig i USA (årlig salg over 2 milliarder dollar), og det ble registrert i Norge i 2003. Midlet ble godkjent fordi det reduserte blodglukosenivået hos pasienter med type 2-diabetes, selv om reduksjonen ikke var særlig stor. Det ble ikke forsøkt å påvise virkning på ev. senkomplikasjoner (hjerte, øyne, nerver), men man var optimistisk fordi legemidlet teoretisk kunne være gunstig for hjertet.

Derfor ble det stort oppstyr da Nissen publiserte data fra Food and Drug Administration (FDA) som tydet på at Avandia tvert imot ga økt forekomst av hjerteinfarkt (3). Dette har vært meget kontroversielle data, og diskusjonen har bølget frem og tilbake (4). Problemet er at det ikke finnes studier som primært er designet med tilstrekkelig utsagnskraft (power) til å avgjøre spørsmålet om hvorvidt medikamentet gir økt tendens til hjerteinfarkt. Derimot er det klart at Avandia gir mer hertesvikt og brudd, og midlet ble avregistrert av European Medicines Agency (EMA) i 2010. FDA har innsnevret bruken betydelig (5).

Legemiddelmyndighetene har lært en lekse: Surrogatendepunkter er utilstrekkelig. Det må harde endepunkter (død, hjerteinfarkt, kreft) til for å få registrert nye legemidler til behandling av f.eks. diabetes, det er ikke nok med effekt på blodsukker- eller kolesterolnivå. Dette gjør det mye mer krevende, kostbart og risikofyllt for legemiddelfirmaene å få registrert nye midler. Bruken av generiske preparater har økt betydelig, noe som gjør at firmaenes fortjeneste er sterkt avtakende. Legemiddelfirmaene står overfor betydelig utfordringer i denne situasjonen. Hvordan reagerer de?

På tre forskjellige måter – delvis avhengig av firma. Noen reduserer sine forskningsavdelinger og satser mer på markedsføring (6). Da Pfizer kunngjorde en slik strategi, steg etter hvert aksjekursen med 20%. Andre satser på nærmere samarbeid med universiteter og oppstartsfirmaer med gode legemiddelideer. Enkelte firmaer har derimot økt forskningsinnsatsen, det gjelder f.eks. Merck (MSD).

Det er et paradoks at samtidig som vi står midt oppe i en revolusjon i vår forståelse av biologi og sykdom, har legemiddelindustrien (big pharma) vansker med å finne nye, gode legemidler. De mest spennende nye midler i dag er kanskje antistoffbaserte og opprinnelig utviklet av mindre firmaer med sterk vektlegging av forskning.

Må vi i fremtiden tenke oss andre måter å skaffe sikker kunnskap på enn randomiserte, dobbeltblinde studier? Kanskje må offentlige myndigheter inn og designe og finansiere legemiddelstudier i samarbeid med industrien. Det kan tenkes at man kan bruke populasjonsbaserte studier med kontrollpersoner fra naboerområder osv. Det er viktig å tenke nytt. Uansett blir det ekstremt viktig med løpende overvåking av nye legemidler som kommer på markedet.

Legemiddelfirmaene på sin side må finne en ny forretningsmodell som krever mindre overskudd for at de skal kunne drive rasjonelt. Vi ser at i Norge reduserer firmaene staben, kanskje særlig i de medisinske avdelingene, mens de forsøker å opprettholde den rene markedsføringsaktiviteten.

Markedsføring som er blitt funnet kriminell av det amerikanske rettsapparatet, er svært ofte gjort i samarbeid med leger. Legene har store fordelere av å samarbeide med legemiddelindustrien. Våre store internasjonale møter ville bli helt annerledes uten utstillingene derfra. Et nytt arbeid viser at hele 71% av legene som satt i «guideline panels» hadde interessekonflikter (7). Vi er kyniske når det

**NEWS**

UK news GMC rules against doctor who used unconventional tests for fatigue syndrome, p 967  
World news Doctors in Israeli detention centres are complicit in torture, report says, p 970

**GlaxoSmithKline pays \$3bn to settle dispute with US government over rosiglitazone and other drugs**

**Nigel Hawkes LONDON**  
GlaxoSmithKline is to pay a record \$3bn (£1.9bn; €2.2bn) to settle longstanding disputes with the US government over marketing of some of its best known drugs.

The disputes, some of which go back to 1997, include an investigation by the US Justice Department into the marketing of the antidiabetic drug rosiglitazone (marketed as Avandia) and GSK's alleged attempts to market the antidepressant bupropion (Wellbutrin) as a slimming aid. The settlement also includes the alleged misuse of "nominal pricing" arrangements to overcharge the Medicaid programme.

Comparison with other large fines levied by the US authorities is difficult, because so many different drugs are involved in the GSK case, but the amount it is prepared to pay exceeds the previous highest levied at one time, the \$2.3bn fine imposed on Pfizer in 2009 (BMJ 2009;339:b3657).

The decision by GSK to agree a settlement reflects a desire by the company to put the past behind it. Andrew Witby, its chief executive, said, "This is a significant step towards resolving difficult, longstanding matters which do not reflect the company that we are today.

"We have fundamentally changed our procedures for compliance, marketing, and selling in the US to ensure that we operate with high standards of integrity and that we conduct our business openly and transparently."

The final figure will not be negotiated until late next year, but GSK says that it has ample cash available to cover it, so its dividends will not be affected. The settlement will cover all GSK's best selling drugs in the US but will not completely clear its books.

It has set aside a further \$1bn in provision for other cases, including a subpoena from the New York US Attorney's Office that involves three antiretrovirals and an investigation by the US Department of Justice under the Foreign Corrupt Practices Act.

Last year GSK settled a number of patient liability claims resulting from rosiglitazone, which was shown to increase the risk of heart attacks (BMJ 2010;340:c2654). This settlement cost the company \$2.4bn.

The deal reflects an increasingly tough regime for drug companies in the US.

© BMJ.com Feature: Rosiglitazone: what went wrong? (BMJ 2010;341:e4848)  
Cite this as: BMJ 2011;343:d7274

**Consultation over Royal Brompton was unfair, says judge in landmark ruling**

**Clare Dyer BMS**  
A consultation exercise that proposed closing the children's heart surgery unit at the Royal Brompton Hospital in London has been quashed by the High Court in London.

The NHS's Joint Committee of Primary Care Trusts, which is conducting the consultation on "safe and sustainable children's congenital cardiac services."

After a 2007 report that recommended fewer and larger paediatric surgical centres, the central proposal of the consultation was to reduce the number of units nationally from 11 to seven or eight. It proposed concentrating children's cardiac surgery in London in two centres rather than three (BMJ 2011;342:d1129). But the way the investigation was done was so unfair "as to lead to the conclusion that the process went radically wrong."

Mr Justice Owen declared, "He rejected a range of claims by the Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, including arguments that the outcome of the consultation was predetermined and that the exercise was tainted by the appearance of bias. But the sole argument that he upheld—over the way that the trust's research was dealt with as part of the scoring of "quality"—was enough for the consultation to be deemed unlawful and quashed. The existing services were assessed by an independent panel, chaired by Professor Kennedy, for their compliance with the proposed service standards.

Cite this as: BMJ 2011;343:d7275

116 | 12 NOVEMBER 2011 | VOLUME 343 965

Faksimile av BMJs omtale av forliket mellom GlaxoSmithKline og den amerikanske regjeringen (9)

passer oss og naive når det passer. Men mye tyder på at vi vil få en forandring til det bedre. F.eks. var tidsskriftet som du leste for fem år siden utenkelig i sin daværende form uten annonser fra legemiddelindustrien. Nå utgjør fra legemiddelannonsene bare 13 % av budsjettet. I tillegg har f.eks. Harvard University nylig kommet med mye strengere regler for samarbeidet mellom legemiddelindustrien og legene (8), regler som legene delvis stritter imot.

Det begynner med oss selv. Det må bli uakseptabelt å tjene to herrer. Vi skal selvfølgelig samarbeide med industrien, men dette må være transparent og i overensstemmelse med samfunnets interesser. Som Edwin Gale nylig fremhevet i en leder i *BMJ*: Lovgivning vil ikke forandre situasjonen, for gode investorer vil alltid være et skritt foran. Det må en kulturendring til. Først når legene endrer holdning, vil vi få den legemiddelindustrien vi fortjener (7).

**Kristian F. Hanssen**

*k.f.hanssen@medisin.uio.no*

---

Kristian F. Hanssen (f. 1942) er overlege dr.med. ved Endokrinologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, professor II ved Universitetet i Oslo og daglig leder for Oslo Diabetesforskningscenter. Han har fått den store europeiske forskningsprisen for senkomplikasjonsforskning (Pedroli/Golgi Prize).

**Oppgitte interessekonflikter:** Hanssen har mottatt forelesningshonorar fra Novo Nordisk, Lilly, Aventis, Pfizer og BMS og har sittet i rådgivningsgruppe for Avandia. Han har de siste årene latt honorarene gå direkte inn i forskningsbudsjettene.

---

#### Litteratur

1. Glaxo settles cases with U.S. for \$ 3 billion. New York Times 3.11.2011.
2. Merck to pay \$950 million in Vioxx settlement. Wall Street Journal 23.11.2011.
3. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 2007; 356: 2457–71.
4. Hanssen KF. Antidiabetikum med økt risiko for karsykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2972.
5. Woodcock J, Sharfstein JM, Hamburg M. Regulatory action on rosiglitazone by the U.S. Food and Drug Administration. N Engl J Med 2010; 363: 1489–91.
6. New chief revises goals and spending for Pfizer. New York Times 1.2.2011.
7. Gale EA. Conflicts of interest in guideline panel members. BMJ 2011; 343: d5728.
8. Wilson D. Harvard teaching hospitals cap outside pay. New York Times 2.1.2010.
9. Hawkes N. GlaxoSmithKline pays \$3bn to settle dispute over rosiglitazone and other drugs. BMJ 2011; 343: d7234.