

Produktionen av världens effektivaste kopparspiral har upphört:

## Skall vinstintressen avgöra kvinnors tillgång till säkra preventivmedel?

Den 3 januari i år meddelade Janssen-Cilag AB landets preventivmedelsrådgivare att tillverkningen av kopparspiralen Gyne-T-380 hade upphört vid årsskiftet på grund av dålig lönsamhet. Vidare meddelades att det inestående lagret av Gyne-T-380 skulle säljas ut och att det beräknades räcka endast till april i år.

Vi vill påtala det tragiska och orimliga i att multinationella företags ekonomiska intressen skall avgöra kvinnors tillgång till säkra och effektiva preventivmetoder. Vidare vill vi lämna rekommendationer avseende användning av kopparspiral då tillgången till Gyne-T-380 upphör.

Gyne-T-380, som utvecklats och testats under många år av bland annat WHO och Population Council, har länge varit den bäst dokumenterade och effektivaste kopparspiralen på marknaden. Janssen-Cilag AB är det svenska dotterföretaget till det stora amerikanska företaget Johnson & Johnson, vars amerikanska dotterföretag Ortho Pharmaceuticals ansvarar för Gyne-T-380. Beslutet att lägga ner tillverkningen av

Gyne-T-380 gäller hela världen och fattades ej i Sverige. Ortho Pharmaceuticals har i många år velat framstå som ett av världens ledande företag inom området kvinnohälsa med ett brett sortiment av produkter för kvinnor såsom hormonell antikonception, spiraler, pessar, spermicida medel och hormonell substitutionsbehandling för kvinnor i menopausåldern.

### Den globala användningen

Preventivmedelsanvändningen varierar mycket mellan olika länder. I ett globalt perspektiv är användningen av intrauterina preventivmetoder (plastspiral, metallring, kopparspiral, hormonspiral) mycket större än t ex p-piller. I Kina har man länge använt en enkel metallring som införs i uterus efter första barnets födelse och som därefter kan sitta kvar under resten av kvinnans fertila period. Denna lilla intrauterina metallring är troligen den vanligaste »moderna» preventivmetoden i världen, men även i Kina har användningen av moderna kopparspiraler ökat på bekostnad av metallringar.

Användningen av intrauterina preventivmetoder är högre i Europa, speciellt i Norden, än i USA, där endast 1 procent av kvinnor i fertil ålder använder en intrauterin preventivmetod. Undersökningar i de nordiska länderna tyder på att 20–25 procent av kvinnor i

”Dessutom får Gyne-T-380 anses vara färdigutvecklad, vilket innebär klara ekonomiska fördelar om ett annat företag skulle överta produktion och försäljning. Vi föreslår därför att företaget snarast överlämnar rättigheterna till ett annat seriöst företag, som är villigt att ta ansvar för att producera och saluföra Gyne-T-380.”

fertil ålder, dvs omkring 400 000 kvinnor i Sverige, använder en intrauterin preventivmetod [1].

Vilken metod som används varierar mellan olika åldersgrupper. Siffror från en longitudinell undersökning av en grupp kvinnor i Göteborg som följts från 19 till 34 års ålder avseende preventivmedelsanvändning illustrerar detta [2]. Spiralanvändningen ökade från 3 procent vid 19 års ålder till 11 procent vid 24 års ålder, till 19 procent vid 29 års ålder och till 30 procent vid 34 års ålder [2].

### Metoder som används i Sverige

Det finns för närvarande sex olika intrauterina preventivmetoder som saluförs i Sverige. Plastspiraler har sedan länge försvunnit från vår marknad och kvar finns fem kopparspiraler: Gyne-T-380, Multiload 250, Nova-T-380, Cu SAFE 200 (som nyligen har döpts om till Flexi-T 200), Cu SAFE 300 (omdöpt till Flexi-T 300), och dessutom hormonspiralen, Levonova (Figur 1).

Siffran i kopparspiralens namn avser kopparytan i mm<sup>2</sup>. Flera studier har visat att en kopparyta >300 mm<sup>2</sup> ger en högre effektivitet än <300 mm<sup>2</sup>. Oberoende uppgifter om försäljningen av intrauterina preventivmetoder är svåra att få fram eftersom det inte finns något centralt register över försäljningen i Sverige, men enligt färskare uppgifter inhämtade från företagen har det årligen

### Författare

IAN MILSOM

professor, avdelningen för obstetrik och gynekologi, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Göteborgs Universitet, Göteborg; ordförande i Svensk förenings för obstetrik och gynekologi (SFOG) arbets- och referensgrupp för familjeplanering (FARG)

INGRID ÖSTLUND

mödrhälsöversör, Örebro, sekreterare i FARG

VIVECA ODLIND

docent, divisionschef, divisionen för kvinnors hälsa, Karolinska sjukhuset, Stockholm

KERSTIN ANDERSSON

med dr, överläkare, kvinnokliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg, styrelseledamot i SFOG

BO VON SCHOULTZ

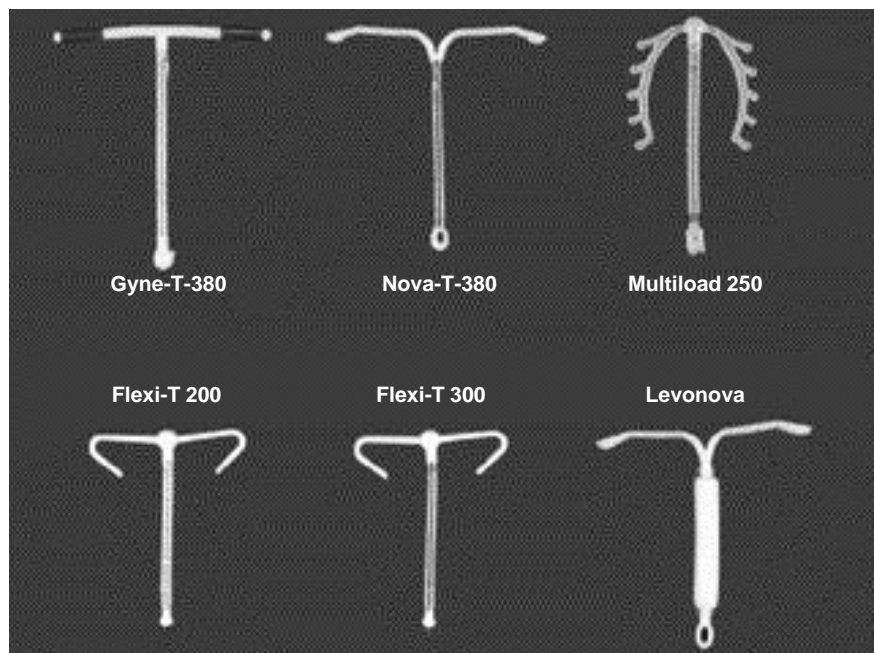
professor, avdelningen för obstetrik och gynekologi, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Karolinska institutet, Stockholm, ordförande i SFOG.

sålt ungefär 40 000 Gyne-T-380, 22 000 Nova T-380; 4 000 Multiload 250, 2 000 CU SAFE 200 och 300 samt 40 000 Levonova.

**Gyne-T-380.** Denna kopparspiral utvecklades ursprungligen av Population Council, som är en internationell, fristående organisation som verkar för utveckling och utvärdering av nya preventivmetoder. Hög säkerhet har dokumenterats i randomiserade långtidsstudier av bland annat WHO [3], med en kumulativ graviditetsfrekvens under 5 års användning på 1,4 per 100 kvinnoår (Tabell 1).

Gyne-T-380 har i studier över 10 år visat ett kumulativt graviditetstal på cirka 1,5 graviditeter per 100 kvinnoår, och Gyne-T-380 är den enda kopparspiral som har kunnat godkännas för 10 års användning [4-6]. Det råder därför sedan länge internationell enighet om att denna kopparspiral bör vara jämförelseobjekt och »golden standard» för andra intrauterina inlägg i framtida studier.

Det finns inget belägg för att antalet utstötningar, uttag på grund av smärta eller blödningar, blodförlusten vid menstruation eller andelen kvinnor med dysmenorré skiljer sig hos kvinnor med Gyne-T-380 jämfört med kvinnor med andra kopparspiraler [3-7]. Den långa användningstiden medför en potentiellt minskad risk för infektion, eftersom ris-



Figur 1. De sex olika intrauterina preventivmetoder som saluförs i Sverige.

ken för uppåstigande infektion är störst i samband med insättningen [8].

**Nova-T-380.** Dokumentationen för Nova-T-380 baseras i stor utsträckning på föregångaren, NovaT med 200 mm<sup>2</sup> kopparyta, som tidigare var den mest använda kopparspiralen i Sverige [9]. Det finns för närvarande få studier med Nova-T-380 och långtidsuppföljningen är begränsad. Batar och medförfattare

utvärderade denna kopparspiral i en öppen studie hos 400 kvinnor, av vilka 259 var utvärderingsbara vid 2-årsuppföljning [10]. Den kumulativa graviditetsfrekvensen efter 2 år var 1,6/100 kvinnoår [10].

Det pågår en randomiserad studie i

**Tabell 1.** Sammanfattning av randomiserade jämförande långtidsstudier av olika kopparspiraler och av hormonspiralen (LNG-IUD). Orsaker till avbrott (graviditet, utstötning, smärta/blödning) anger kumulativ frekvens per 100 kvinnoår. TCu380A och TCu380Ag = prototyper till Gyne T 380; ML 250 = Multiload 250; TCu220C = prototyp till Cu T; Cu Safe 300 = Flexi-T 300.

|                      | Referens | Antal insättningar | Orsaker till avbrott |           |                     |
|----------------------|----------|--------------------|----------------------|-----------|---------------------|
|                      |          |                    | Graviditet           | Utsötning | Smärta och blödning |
| <b>3-årsstudier</b>  |          |                    |                      |           |                     |
| Cu Safe 300          | 11       | 300                | 2,5                  | 6,8       | 10,4                |
| TCu 380A             | 11       | 300                | 1,5                  | 2,7       | 15,6                |
| TCu 220C             | 3        | 1 032              | 1,7                  | 4,5       | 17,3                |
| ML 250               | 3        | 1 011              | 2,8                  | 3,1       | 17,6                |
| <b>5-årsstudier</b>  |          |                    |                      |           |                     |
| Nova T 200           | 9        | 918                | 2,2                  | 9,3       | 26,7                |
| TCu 220C             | 9        | 947                | 5,8                  | 7,2       | 23,7                |
| Nova T 200           | 3        | 1 847              | 12,3                 | 6,2       | 15,7                |
| TCu 220C             | 3        | 1 881              | 6,6                  | 7,5       | 15,7                |
| TCu 220C             | 3        | 1 396              | 4,0                  | 9,3       | 17,0                |
| TCu 380A             | 3        | 1 396              | 1,4                  | 8,2       | 18,5                |
| Nova T 200           | 13       | 937                | 5,9                  | 6,7       | 26,7                |
| LNG-IUD              | 13       | 1 821              | 0,5                  | 5,8       | 19,6                |
| TCu 380 Ag           | 12       | 1 121              | 1,4                  | 7,4       | 23,3                |
| LNG-IUD              | 12       | 1 124              | 1,1                  | 11,8      | 15,4                |
| <b>10-årsstudier</b> |          |                    |                      |           |                     |
| TCu 220C             | 5        | 1 396              | 5,8                  | 11,9      | 27,2                |
| TCu 380A             | 5        | 1 396              | 2,2                  | 11,2      | 30,9                |
| <b>12-årsstudier</b> |          |                    |                      |           |                     |
| TCu 220C             | 5        | 1 396              | 5,8                  | 12,8      | 34,3                |
| TCu 380A             | 5        | 1 396              | 2,2                  | 12,5      | 35,5                |

**ANNONS**

**ANNONS**

Norge där 380 kvinnor har randomiserats till Gyne-T-380 och 405 kvinnor till Nova T 380. Graviditetsfrekvensen vid 1 år var 0 för Gyne-T-380 och 0,7/100 kvinnoår för Nova-T-380 (Skjeldestad FE, pers medd, 2000). Nova-T-380 är godkänd för 5 års användning.

**Multiload 250.** I en stor randomiserad jämförande studie [3] av Multiload 250 och TCu 220C omfattande mer än 2 000 kvinnor var den kumulativa graviditetsfrekvensen efter 3 år 2,8 (Tabell 1). Multiload 250 är godkänd för 3 års användning.

**Cu SAFE 200 och Cu SAFE 300.** Det finns en randomiserad kontrollerad studie, där 300 kvinnor fått Cu SAFE 300 och jämförts med 300 kvinnor som fått Gyne-T-380 under 3 år [11]. I studien var det efter 3 år ingen statistiskt signifikant skillnad i graviditetsfrekvens men signifikant fler utstötningar i gruppen som fått Cu SAFE 300 [11]. Cu SAFE 200 och 300 är registrerade för 3 års användning.

**Levonova.** Ett intrauterint inlägg som frisätter levonorgestrel (Levonova) är sedan 1992 godkänt i Sverige. Hormonspiralen Levonova, vars verkningsmekanism skiljer sig helt från kopparspiralernas, [12, 13] ger en mycket hög effektivitet, med en kumulativ graviditetsfrekvens på 0,5/100 kvinnoår under 5 år [13]. Levonova erbjuder utöver sin antikonceptionella effekt även andra fördelar såsom minskad blodförlust vid menstruation och minskad förekomst av dysmenorré [13]. Levonova är godkänd för 5 års användning.

### Alternativ till Gyne-T-380

Då tillgången på Gyne-T-380 beräknas upphöra i april i år står valet i framtiden mellan Nova-T-380, Multiload 250 eller Cu SAFE 200/300, om en kopparspiral skall väljas, eller Levonova om kvinnan föredrar detta. Bland kopparspiraler rekommenderas i första hand Nova-T-380.

Denna rekommendation motiveras av den längre användningstiden för Nova-T-380 jämfört med de andra i Sverige tillgängliga kopparspiralerna (5 år jämfört med 3 år) samt av att kopparytan är 380 mm<sup>2</sup>, vilket kan förmodas göra Nova-T-380 acceptabelt effektiv. Rekommendationen motiveras även av den stora erfarenheten hos svenska barnmorskor och gynekologer vad gäller insättningsteknik från föregångaren, Nova-T, som tidigare var den mest använda kopparspiralen i Sverige. Dessutom tycks ingen av de övriga kopparspiralerna vara bättre vad gäller effekti-

vetet och användningslängd än Nova-T-380.

Hormonspiralen Levonova kan vara ett alternativ eftersom den har en högre effektivitet än kopparspiraler och dessutom medför flera andra positiva hälsoeffekter för kvinnan. Det bör dock noteras att hormonella biverkningar såsom humörpåverkan, bröstspänningar och acne kan förekomma trots den mycket låga hormonutsöndringen, och därigenom är inte Levonova lämplig för alla kvinnor [13].

### Företaget borde kunnat bättre

Samtidigt som det finns ett enormt behov i världen av säkra, billiga, långtidsverkande och effektiva preventivmetoder är det en tragisk paradox att den metod som nog kommer närmast dessa mål tas bort ifrån marknaden på grund av att den har för dålig lönsamhet! Gyne-T-380 var uppenbarligen för billig för marknaden!

Det är beklagligt och anmärkningsvärt att Ortho Pharmaceuticals, som äger patent på Gyne-T-380, har beslutat lägga ner tillverkningen. Vi finner det både stötande och svårförståeligt att företaget anger dålig lönsamhet som orsak, då många andra mindre företag fortfarande lyckas producera och sälja kopparspiraler. Vi anser att Ortho Pharmaceuticals borde ha kunnat behålla Gyne-T-380 på marknaden, även om lönsamheten vore begränsad, såsom en service för världens kvinnor.

Det är kanske inte förvånande att ett amerikanskt företag inte prioriterar produktionen av intrauterina preventivmedel då dessa används mycket lite i USA. Vi är väl medvetna om att ett företag måste ta hänsyn till lönsamhet, men det borde funnits andra möjligheter än att lägga ned produktionen av Gyne-T-380.

### Överlåt rätten till annat företag!

Ett tänkbart alternativ hade varit att överlämna rättigheten på Gyne-T-380 till ett annat företag, som varit berett att fullfölja produktion och försäljning. Det finns ett sådant färskt exempel från området familjplanering. När företaget Hoechst Marion Roussel beslutade att upphöra med produktionen av mifepriston (Mifegyne) – ett läkemedel som används vid medicinska aborter – överlämnade företaget rättigheterna avseende produkten till ett litet nystartat företag för en symbolisk summa. Tillgången till preparatet kunde därmed säkras.

Eftersom Gyne-T-380 är dokumenterat överlägsen alla andra kopparspiraler och har en relativt stor global an-

vändning borde det rimligen ha funnits ekonomiska förutsättningar att driva produktionen vidare. Dessutom får Gyne-T-380 anses vara färdigutvecklad, vilket innebär klara ekonomiska fördelar om ett annat företag skulle överta produktion och försäljning.

Vi föreslår därför att företaget snarast överlämnar rättigheterna till ett annat seriöst företag, som är villigt att ta ansvar för att producera och saluföra Gyne-T-380.

### Referenser

1. Oddens B, Milsom I. Contraceptive practice and attitudes in Sweden 1994. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 932-40.
2. Larsson G, Milsom I, Sundell G, Andersch B, Blohm F. A longitudinal study of birth control and pregnancy outcome in a Swedish population. *Contraception* 1997; 56: 9-16.
3. Task Force on the safety and efficacy of fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. The TCu380A, TCu 220C, Multiload 250 and Nova T IUD's – Results from three randomized multicentre trials. *Contraception* 1990; 42: 141-58.
4. Sivin I, Stern J, Coutinho E, Mattos CE, el Mahgoub S, Diaz S et al. Prolonged intrauterine contraception – a 7 year study of levonorgestrel IUCD, 20mg per day and Copper T 380Ag. *Contraception* 1991; 44: 473-80.
5. UNDP/UNPF/World Bank/WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Long term reversible contraception, 12 years experience with T Cu 380A and T Cu 220C. *Contraception* 1997; 56: 341-52.
6. Sivin I, Diaz S, Pavez M, Alvarez F, Brache V, Diaz J et al. Two year comparative trial of of the Gyne T 380 slimline and the Gyne T 380 intrauterine copper devices. *Contraception* 1991; 44: 481-7.
7. Milsom I, Andersson K, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a Gyne-T 380S IUD on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1995; 52: 175-9.
8. Farley TMM, Rosenberg MJ, Rowe P, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet* 1992; i: 785-8.
9. Luukainen T, Allonen H, Nielsen NC, Nygren KG, Pyörälä T. Five years experience with the Nova T and the Copper-T-200. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 885-92.
10. Batar I, Kuukankorpi A, Rauramo I, Siljanen M. Two-year clinical experience with Nova-T 380, a novel copper-silver IUD. *Adv Contracept* 1999; 15: 37-48.
11. Van Kets HE, Van der Pas H, Delbrage W, Thiery M. A randomized comparative study of the TCu380A and Cu-Safe 300 IUDs. *Adv Contracept* 1995; 11: 123-9.
12. Sivin I, El Mahgoud S, McCarthy T, Mishell DR Jr, Shoupe D, Alvarez F et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 mcg/day (LNg 20) and the Copper T 380Ag intrauterine devices: A five year randomized study. *Contraception* 1990; 42: 361-78.
13. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper releasing (Nova T) IUD's during five years of use. A randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49: 56-72.