

rosiglitazon er dokumentert gjennom det største forskningsprogram som er gjort på noe enkelt antidiabetisk legemiddel. 52 000 pasienter har vært inkludert i studier på rosiglitazon.

GlaxoSmithKline har full tillit til rosiglitazons sikkerhetsprofil når det blir brukt i henhold til preparatomtalen. Rosiglitazon er et viktig alternativ for leger som skal behandle en kronisk, progredierende og livstruende sykdom.

Erik Hjelvin
GlaxoSmithKline

Litteratur

1. 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.
2. Jacobsen G. Antidiabetikum med økt risiko for karsykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127: 2355.
3. FDA Briefing Document. Division of Metabolism and Endocrine Products and Office of Surveillance and Epidemiology. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee July 30, 2007. www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-background.pdf [23.10.2007].
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–43. Rettelse: *N Engl J Med* 2007; 356: 1387–8.
5. McAfee AT, Koro C, Landon J et al. Coronary heart disease outcomes in patients receiving antidiabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 711–25.
6. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370: 1129–36.

K.F. Hanssen svarer:

Det er ikke overraskende at en representant for et legemiddelfirma har en annen oppfatning av et legemiddel enn en som først og fremst skal ivareta pasientens interesse.

Mitt standpunkt er bygd på fem premisses:

- Rosiglitazon er ikke særlig effektivt til å senke HbA_{1c}
- Rosiglitazon er vist å kunne utløse hjertesvikt
- Rosiglitazon øker bruddforekomsten
- Rosiglitazon har ikke gunstig/ugunstig virkning på hjerte- og karsykdom
- Rosiglitazon er dyrt

Rosiglitazon ville aldri blitt registrert hvis disse forholdene hadde vært kjent på registreringstidspunktet.

ADOPT-undersøkelsen var ikke laget for å studere hjerte- og karsykdom. En ny og grundigere metaanalyse av rosiglitazon bekrefter økt hjerte- og karsykkelighet etter bruk av rosiglitazon (1).

Mye viktigere enn denne diskusjonen hvor man vektlegger enkeltundersøkelser ulikt, er debatten om fremtidig legemiddelutprøving hvor man bør ha harde endepunkter (død, hjerteinfarkt, nyreskade osv.)

istedenfor surrogatendepunkter som f.eks. HbA_{1c}. En slik utprøving ville etter all sannsynlighet avslørt rosiglitazons svakheter tidligere.

Jeg slutter meg til den ledende amerikanske diabetologen David Nathans ord i en lederartikkel i *New England Journal of Medicine* nylig: «Physicians may find it difficult to explain to patients why they are starting treatment with a potentially dangerous drug when other choices with longer and better safety records are available. (...) The jury may still be out with regard to the cardiotoxicity of rosiglitazone but when it comes to patient safety, first, do no harm should outweigh any presumption of innocence» (2).

Jeg tar med at jeg har vært med i en rådgivningsgruppe (advisory board) for GlaxoSmithKline, som markedsfører Avandia (rosiglitazon), og har laget en pasientbrosjyre for Eli Lilly, som markedsfører Actos (pioglitazon).

Kristian F. Hanssen
Endokrinologisk senter
Aker universitetssykehus

Litteratur

1. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189–95.
2. Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity: weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007; 357: 64–6.

Bytte mellom legemidler – bioekvivalens ikke nødvendig?

Generiske legemidler (kopipreparater) åpner for rimeligere alternativer til originale legemidler. Apotekene kan nå under bestemte forutsetninger bytte forskrevet preparat med et billigere alternativ.

Bytteordningen forutsetter at alternativet er generisk likeverdig med det originale legemidlet. Likeverdighet tilsier samme kjemiske substans, mengde og farmasøytiske kvalitet. Farmasøytisk formulering av legemidlet (f.eks. en vanlig tablett) er avgjørende for effekten ved å påvirke hvor mye og hvor fort legemidlet tas opp (biotilgjengelighet). Preparater med samme mengde aktiv substans kan gi ulik terapeutisk effekt og sideeffekt hvis formuleringen ikke er tilnærmet lik. Statens legemiddelverk poengterte fra starten at generika og originale legemidler i bytteordningen er bioekvivalente, vist med biotilgjengelighetsstudier. Krav til bioekvivalens (innenfor 80 % og 125 % sammenliknet med det originale midlet) var fastsatt av EUs organ for legemidler (EMA). Dette har bidratt til at leger kan føle seg relativt sikre i en forskrivningssituasjon og at pasienten ikke opplever endret effekt ved bytte.

På sine hjemmesider beskrev Statens

legemiddelverk nevnte krav til legemidler på byttelisten under «Bytte mellom likeverdige legemidler». Våren 2006 introduserte Legemiddelverket i dette avsnittet – under samme overskrift og tilsynelatende uendret innhold – to nye setninger uten å kommentere endringene: «Dokumentasjon av bioekvivalens vil likevel ikke alltid være nødvendig for å kunne anse legemidler som medisinsk likeverdige. Statens legemiddelverk foretar en grundig faglig vurdering av alle legemidler som føres på byttelisten, og også legemidler som ikke er vist bioekvivalente kan etter en slik vurdering komme inn på listen» (1).

Legemiddelverket åpner her for at egne og Odelstingets forutsetninger om dokumentert bioekvivalens for bytte kan fravikes (2). Det er ikke presisert hvilke vurderinger som gjøres når legemidler anses *likeverdige i en byttesituasjon* når bioekvivalens ikke er dokumentert.

Det er på tide at Legemiddelverket informerer om de endrede krav til byttelisten og om hvordan likeverdigheten bedømmes i en byttesituasjon. Når endrede krav hittil ikke er nærmere kommentert, er det nærliggende å mistenke at vurderingen som foretas best kan betegnes som ikke-kvantitativ «synsing» om likeverdighet.

Uten sammenliknende kvantitativ bestemmelse av likeverdiget mellom to legemidler kan pasientene ved et bytte erfare endret effekt. Uten å klargjøre dette nærmere har Legemiddelverket nå ansvar for en bytteliste som etter dette vil omfatte legemiddelgrupper med og uten dokumentert bioekvivalens.

Legemiddelverket har ved å introdusere vesentlige endringer i krav til legemidler på byttelisten på en tilsørt måte sviktet sitt forvaltnings- og informasjonsansvar. Dette vil skape usikkerhet ved hele bytteordningen. I praksis må helsepersonell og pasienter nå bli delaktige i den usikkerhet ved bytteordningen som er skapt ved endrede krav. Det kan føre til at legen pga. usikkerheten oftere må reservere seg mot bytte.

Sten Jacobsen
Oslo

Litteratur

1. Statens legemiddelverk. www.legemiddelverket.no/upload/22297/Info%20til%20helsepersonell%20bytteliste%20-%20oppdatert%20april%202006.pdf [22.10.2007].
2. Ot.prp. nr. 16 (2002–03). Om lov om endringer i legemiddeloven og apotekoven. www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/20022003/Otprp-nr-16-2002-2003-.html?id=171074 [3.10.2007].

Legemiddelverket svarer:

Ordningen med likeverdig (generisk) bytte ble innført i 2001. Etter hvert som man har fått mer erfaring med ordningen, er den utvidet til å omfatte nye legemidler og legemiddelformer. Den samme utviklingen har

man sett i mange andre land. Retningslinjene blir naturlig nok endret i takt med utviklingen. Gjennom oppdaterte retningslinjer viser Legemiddelverket at opptak på byttelisten skjer på et videre grunnlag enn bioekvivalensstudier alene. Den første byttelisten fra 2001 – som Sten Jacobsen var med på å utarbeide – hadde med legemidler der det ikke var gjort bioekvivalensstudier. Så dette er ikke nytt. Likeverdig bytte er siden 2005 blitt et enda viktigere legemiddelpolitisk verktøy, siden opptak på byttelisten kan utløse trinnpris. Dette betyr mye rimeligere legemidler.

Sten Jacobsen siterer ikke våre retningslinjer på en utfyllende måte. I tillegg står det nemlig: «I de fleste tilfeller vil det bli stilt krav om bioekvivalensstudier, dvs. kliniske studier som viser at legemidlet blir tatt opp i kroppen i tilnærmet samme grad som originallegemidlet» (1). Bioekvivalensstudier er altså det normale krav for opptak på byttelisten. Det er også viktig å være klar over at godkjenning av legemidler (markedsføringstillatelse) skjer etter europeiske retningslinjer, mens alle ordninger med likeverdig bytte er nasjonale ordninger med nasjonale retningslinjer.

I noen situasjoner kan man vurdere byttbarhet ut fra andre kriterier enn bioekvivalensstudier. Slike studier er f.eks. unødvendige når det gjelder perorale oppløsninger eller legemidler som gis intravenøst. Det finnes legemidler der kunnskapen om opptaket i kroppen bare er basert på publisert litteratur (bibliografiske søknader) og det finnes legemidler der likeverdighet er påvist gjennom kliniske effektstudier, eksempelvis neseply mot allergi.

Noen legemidler kommer ikke på byttelisten selv om det er utført grundige bioekvivalensstudier eller andre typer studier. Før et legemiddel tas opp på byttelisten vurderer Legemiddelverket om legemidlene er medisinsk likeverdige. Dette er en tilleggs-vurdering i forhold til bioekvivalens- eller effektstudier. Vi ser bl.a. på om pasientgruppen egner seg for likeverdig bytte. Grupper som delvis er holdt utenfor bytteordningen, omfatter epilepsi- og transplantasjonspasienter.

Legemiddelverket bruker betydelige ressurser på å sikre at de legemidlene som tas opp på byttelisten er medisinsk likeverdige og dermed trygge for pasientene. Sten Jacobsens bekymringer er grunnløse. Norske leger og pasienter kan stole på likeverdig bytte.

Steinar Madsen
Aase-Britt Holmboe
Statens legemiddelverk

Litteratur

1. Oppdaterte retningslinjer for vurdering av byttbarhet. www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_____21783.aspx [8.10.2007].

Rivastigmin mot demens ved Parkinsons sykdom?

Halvorsen & Tysnes publiserte i Tidsskriftet en oversiktsartikkel om demens ved Parkinsons sykdom (1). Med referanse til en artikkel av Emre og medarbeidere (2) konkluderte de med at 15 % av pasientene hadde klinisk nytte av kolinesterasehemmeren rivastigmin. Den aktuelle studien var en 24 ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterundersøkelse utført i 12 land og sponset av Novartis. For flere av de kliniske variablene var effektene moderate, men signifikante. Dag Årsland, som var medforfatter for studien til Emre og medarbeidere, kommenterte disse artiklene (1, 2) i en leder i samme nummer av Tidsskriftet, med den konklusjon at rivastigmin har «dokumentert effekt på flere av symptomene ved demens ved Parkinsons sykdom» (3).

Så langt er alt vel og bra. Men bivirkningsfrekvensen i rivastigminstudien var etter vår mening meget stor: Mens 7,8 % i placebogruppen gikk ut av studien på grunn av bivirkninger, var den tilsvarende andelen i rivastigmingruppen 17,9 % (2). Henholdsvis 82,1 % og 72,7 % fullførte behandlingen. De vanligste bivirkningene var kvalme (29,0 % mot 11,2 %; $p < 0,001$), oppkast (16,6 % mot 1,7 %; $p < 0,001$) og tremor (10,2 % mot 3,9 %; $p = 0,01$). Alvorlige bivirkninger var ifølge forfatterne 13,0 % og 14,5 % ($p = 0,69$). I et leserinnlegg etter publisering av artikkelen ble det hevdet at antall pasienter som må behandles (number needed to treat, NNT) for å oppnå effekt var 19, mens antallet som må behandles for at bivirkninger skal oppstå (number needed to harm, NNH), var seks, sju og 16 for henholdsvis kvalme, oppkast og tremor (4). For hver 19. pasient behandlet med rivastigmin vil bare én bedres, mens fire vil få bivirkninger. Forfatterne mente derfor at liten effekt, signifikante bivirkninger og oversett studieskjevhet ikke ga støtte til bruk av rivastigmin mot demens ved Parkinsons sykdom (4). Disse innvendingene er blitt imøtegått av Emre og medarbeidere (5). Rivastigmin ved Parkinsons sykdom ble nylig omtalt i *Prescrire International* med overskriften «Rivastigmine: new indication. Dementia and Parkinson's disease: no thank you!» (6).

Når produsenten av rivastigmin (Novartis) i en reklameplakat hevder, med referanse til Emre og medarbeideres artikkel, at det er ingen forskjeller mellom Exelon og placebo hva angår alvorlige bivirkninger, er dette å ta for sterkt i. Demente pasienter med Parkinsons sykdom har redusert livskvalitet, som ikke bedres av kvalme, oppkast og tremor.

Knud Landmark
Åsmund Reikvam
Institutt for farmakoterapi
Universitetet i Oslo

Litteratur

1. Halvorsen Ø, Tysnes O-B. Demens ved Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2517–20.
2. Emre M, Aarsland D, Albanese A et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2004; 351: 2509–18.
3. Årsland D. Demens og Parkinsons sykdom. Tidsskr Nor Lægeforen 2007; 127: 2502.
4. Harada CN, Shega JW, Sachs GA. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2005; 352: 1387.
5. Emre M, Aarsland D, Poewe W. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. N Engl J Med 2005; 352: 1387.
6. Rivastigmine: new indication. Dementia and Parkinson's disease: no thank you. Prescrire Int 2007; 16: 66.

O.-B. Tysnes svarer:

Takk til Landmark & Reikvam for deres kommentar til vår oversiktsartikkel i Tidsskriftet om Parkinsons sykdom og demens (1). Vi antydte der at det ved demens og Parkinsons sykdom kan være indikasjon for behandling med kolinesterasehemmere. Landmark & Reikvam er uenige i dette. Begrunnelsen er hyppigheten av bivirkninger av kolinesterasehemmere. Det refereres til artikkelen til Emre og medarbeidere (2), som er en av få studier som belyser effekt og bivirkninger av kolinesterasehemmere ved demens og Parkinsons sykdom, og som ble grundig gjennomgått i vår artikkel (1).

Kommentaren er konkret, og undertegnede kan ikke motgå informasjonen, bortsett fra Landmark & Reikvams tolkning av begrepet «number needed to harm». I kontrollerte studier rapporteres effekt og bivirkninger forskjellig. Effekt er en permanent forskjell fra en kontrollgruppe. Bivirkning registreres etter en gangs opplevelse av en uønsket effekt. Det er derfor ikke korrekt at en av seks pasienter hadde permanent kvalme, for eksempel, som følge av kolinesterasehemmerbruk. Korrekt er at én av fire pasienter én eller flere ganger i løpet av studieperioden opplevde kvalme.

Vi var svært nøye med å beskrive bivirkningene av kolinesterasehemming ved Parkinsons sykdom i vår artikkel. Mange pasienter som får denne behandlingen for kognitiv svekkelse, med eller uten Parkinsons sykdom, vil ha bivirkninger som gjør behandlingen uaktuell. I arbeid med pasienter med Parkinsons sykdom er opp treden av kognitiv svekkelse et betydelig problem. Som angitt i vår artikkel, utgjør denne type symptomer den største risikoen for at pasientene blir sykehjemsavhengige. I klinisk praksis må det anbefales at man i en slik situasjon forsøker den type medikamenter som er dokumentert å kunne gi en viss positiv effekt. Opp treden av bivirkninger med seponering som følge er vanlig, men utgjør tross alt et beskjedent problem. Alvorlige bivirkninger av irreversibel karakter, derimot, er svært sjeldne. Ved å unnlate å forsøke denne type medikamenter til pasienter med Parkinsons