

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](http://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<sub>1c</sub>
- 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<sub>1c</sub>. 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](http://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 apotekloven. [www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/regpubl/otprp/20022003/Otprp-nr-16-2002-2003-.html?id=171074](http://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