

Fra: NIELS CHRISTIAN HEEBØLL-NIELSEN - 9655 [mailto:NCHN@dkma.dk]

Sendt: 17. november 2009 14:50

Til: Sonne Hansen, Rikke

Emne: SV: Kommentarer til Rationel Farmakoterapi, nr. 11, november 2009.

Kære Rikke.

Jeg vedhæfter her den kommentar til jeres påtale af etodolac og oxycodon, som vi har tænkt os at bringe i decembernummeret af Rationel Farmakoterapi.

Med venlig hilsen Niels

Niels C Heebøll-Nielsen, læge
Institut for Rationel Farmakoterapi
Axel Heidesgade 1, 2300 København S
Telefon 4488 9655

Fornuftig lægemiddelbehandling

Af Dorte Glintborg og Niels C Heebøll-Nielsen, IRF.

November-nummeret af Rationel Farmakoterapi indeholdte et indlæg om fornuftig lægemiddelbehandling. Indlægget peger på, at etodolac er dyrere end ibuprofen og sjældent eller aldrig er bedre.

Det nævnes også, at præparater med oxycodon ikke har fordele frem for morfinpræparater, som er meget billigere.

Disse argumenter har Nordpharma protesteret imod, og kritiserer endvidere at ”påstande om forskelle mellem lægemidler i alle afsnit er angivet uden referencer, uden hensyntagen til forskelle i væsentlige bivirkninger og er skrevet i et sprog, der kan betvivle objektiviteten af IRFs rekommandationer af lægemidler i de anførte lægemiddelgrupper.”

Til dette kritikpunkt skal fremhæves, at argumenterne i artiklen er baserede på den Nationale Rekommandationsliste, som er udarbejdet af en specialistgruppe, hvis medlemmer er udpeget af de relevante specialeselskaber uafhængigt af IRF. Rekommandationerne har endvidere været i høring hos selvsamme specialeselskaber, Lif, Danske regioner samt relevante patientforeninger, herunder Giftforeningen. Samtlige referencer findes på (1).

I det følgende skal kort gengives specialistgruppens konklusioner vedr. etodolac og depotoxycodon (OxyContin).

Etodolac

I gruppen af NSAID er følgende stoffer med forbehold i særlige tilfælde rekommanderet som ligeværdige mht. effekt og bivirkninger anvendt i de angivne ækvieffektive doser:

Ibuprofen 1.200 mg

Dexibuprofen 600 mg

Etodolac 400 mg

Nabumeton 1.000 mg

Naproxen 500 mg.

Intet præparat anbefales som bedre end andre.

Ingen tvivl om, at etodolac, som er en selektiv COX-2 hæmmer, er blandt de NSAID som har den laveste gastrointestinale risiko, men dermed ikke sagt, at etodolac har større gastrointestinal sikkerhed end ibuprofen, ligesom man samtidig må se på den kardiovaskulære sikkerhed.. Problemet er, at der findes meget få langtidsundersøgelser, hvor etodolac er sammenlignet med andre NSAID. Nordpharma henviser til et enkelt arbejde (2), som angiveligt skulle vise, at etodolac 300 og 1000 mg dgl. giver mindre risiko for ulcus og blødning end en alt for høj dosis ibuprofen 2400 mg dgl., og selvom der hos nogle patienter i undersøgelsen også anvendes en for høj dosis etodolac ift. til, at anbefalet maksimaldosis er 600 mg dgl., kan man ikke konkludere, at etodolac er mere sikkert end ibuprofen i de normalt anbefalede doser. (Neustadt 1997). Undersøgelsen er af ringe kvalitet med metodemæssige problemer såsom manglende redegørelse for, hvordan randomiseringen eller blindingen er foretaget. Manglende redegørelser for, hvordan ca. 20 % af patienterne, som fik lavdosissteroid (<5 mg prednisolon), var fordelt i de forskellige grupper. Endelig fremgår det ikke, hvordan ”ulcus og blødning” er defineret. Er det kun de komplicerede gastrointestinale hændelser, som indgår, eller har man også medtaget symptomatiske ulcus, som det

fx var tilfældet i det tidligere CLASS-studie med celecoxib, som blev stærkt kritiseret for selektiv datarapportering (ref).

Hvad angår den kardiovaskulære sikkerhed er sagen imidlertid en helt anden.

Det er i de seneste år blevet kendt, at NSAID med især stor COX-2 selektivitet øger risikoen for kardiovaskulære hændelser. Etodolac er ifølge produktresumeeet en selektiv COX-2 hæmmer. I et netop udarbejdet holdningspapir fra Dansk Cardiologisk Selskab konkluderede man således, at

- NSAID-præparater som overvejende udviser COX-2 selektive egenskaber såsom rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, etodolac, diclofenac, piroxicam, meloxicam må betragtes som havende en højere kardiovaskulær risikoprofil end de overvejende COX-1 selektive NSAID-præparater som f.eks. acetylsalicylsyre (højdosering), naproxen og ibuprofen.
- Hvis NSAID behandling hos patienter med erkendt kardiovaskulær sygdom er nødvendig, bør man vælge et mere COX-1 selektivt NSAID-præparat og behandle med mindst mulige dosis (eks. naproxen \leq 500 mg dgl. eller ibuprofen \leq 1200 mg dgl.) i så kort en periode som muligt (3).

Ud fra en samlet vurdering af gastrointestinal og kardiovaskulær sikkerhed må IRF ligesom Dansk Cardiologisk Selskab konkludere, at ibuprofen trods alt er et mere sikkert valg end etodolac, og så er det i øvrigt væsentligt billigere. Etodolac 400-600 mg/døgn koster kr. 6,46-9,82 mod ibuprofen 1200-(1800) mg/døgn kr. 1,02-1,44.

Oxycodon

Af Den Nationale Rekommandationsliste fremgår, at oxycodon i depotform (OxyContin) og morfin i depotform (Contalgin, Doltard, Depolan, Malfin) er ligeværdige. Dette udsagn står i kontrast til Norpharmas argumenter om, at OxyContin har færre bivirkninger end morfin, samt en mere forudsigelig farmakokinetik på grund af højere biotilgængelighed, som gør, at det kan optitreres hurtigere.

Om bivirkningerne konkluderede specialistgruppen følgende:

- Der er i enkelte studier fundet mindre, men ikke konsistente forskelle i bivirkninger mellem morfin og andre opioider. Det er specialistgruppens vurdering, at der ikke er holdepunkter for klinisk betydende forskelle i bivirkninger som kvalme, opkastning, obstipation, kløe, hallucinationer, sedation og toleransudvikling.

Vedr. argumentet om hurtigere optitrering, som i høj grad er blevet praksis på ortopædkirurgiske afdelinger, konkluderer specialistgruppen:

- Forskellen er ikke vist i kliniske studier, og specialistgruppen har ikke fundet denne forskel klinisk relevant.

Nyere studier fra USA antyder endvidere, at oxycodon har et større misbrugspotentialer end morfin (4,5).

Prisen for ækvivalente døgndoser fx OxyContin 40 mg versus Contalgin 60 mg er hhv. kr. 20,52 og kr. 5,78.

Argumenterne for at anvende OxyContin frem for det meget billigere morfin i depotformulering, hvilket ikke mindst initieres af sygehusene, er dårligt begrundede og står i kontrast til det massive forbrug.

For svar på flere argumenter henvises til Den Nationale Rekommandationsliste.

Referencer

1. <http://irf.dk/dk/rekommandationsliste/>.
2. David H Neustadt. *Double blind evaluation of the longterm effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis.* *J Rheumatol* 1997;(suppl 47)24:17-22.
3. http://www.cardio.dk/sw10429.asp#516_13518
4. Cicero TJ, Dart RC, Inciardi JA, Woody GE, Schnoll S, Munoz A. The development of a comprehensive risk-management program for prescription opioid analgesics: researched abuse, diversion and addiction-related surveillance (RADARS). *Pain Med* 2007; 8:157-70.
5. Davis WR, Johnson BD. Prescription opioid use, misuse, and diversion among street drug users in New York City. *Drug Alcohol Depend* 2008; 92: 267-76.

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Sonne Hansen, Rikke [mailto:rsh@norpharma.dk]

Sendt: 9. november 2009 09:25

Til: NIELS CHRISTIAN HEEBØLL-NIELSEN - 9655

Emne: SV: Kommentarer til Rationel Farmakoterapi, nr. 11, november 2009.

Kære Niels,

Vedhæftet finder du de i forbindelse med etodolac omtalte artikler.

Betyder det, at hele emnet bliver rykket til december, eller bliver synspunkterne fremsat i november-nummeret og de dertilhørende argumenterne publiceret i december-nummeret?

På forhånd tak for hjælpen.

Med venlig hilsen / best regards

norpharma a/s

Rikke Sonne Hansen

Medical Scientific Advisor

Slotsmarken 15

DK-2970 Hørsholm

☎ +45 45 17 48 00

☎ +45 45 17 48 03 (dir.)

📠 +45 45 17 48 29

📞 +45 22 93 88 11

rsh@norpharma.dk

Fra: NIELS CHRISTIAN HEEBØLL-NIELSEN - 9655 [mailto:NCHN@dkma.dk]

Sendt: 9. november 2009 07:49

Til: Sonne Hansen, Rikke

Emne: SV: Kommentarer til Rationel Farmakoterapi, nr. 11, november 2009.

Kære Rikke Sonne Hansen.

Det er ikke kommet bag på os, at vores notat om fornuftig lægemiddelbehandling har givet anledning til panderynker.

Det er af praktiske årsager ikke muligt for os at argumentere tilfredsstillende for vores synspunkter i dette nummer af Rationel Farmakoterapi. Vi vil i stedet i decembernummeret tage sagen op.

Hvis du har de 2 artikler, du nævner, vil jeg blive glad, hvis du vil sende dem til os.

[1] Neustadt: " Double Blind Evaluation of the Long-term Effect of Etodolac versus Ibuprofen in Patients with Rheumatoid Arthritis" J Rheumatol 1997; (suppl 47) 24:17-22.

² Benhamou "Large -scale open trial with etodolac (Lodine®) in France: An assessment of safety" Rheumatol Int, 1990;10(suppl):29-34. Serni "Global safety of etodolac: reports from worldwide postmarketing surveillance studies " Rheumatol Int (1990) 10 (suppl): 23-27

Med venlig hilsen Niels

Niels C Heebøll-Nielsen, læge
Institut for Rationel Farmakoterapi
Axel Heidesgade 1, 2300 København S
Telefon 4488 9655

-----Oprindelig meddelelse-----

Fra: Sonne Hansen, Rikke [mailto:rsh@norpharma.dk]

Sendt: 6. november 2009 13:19

Til: NIELS CHRISTIAN HEEBØLL-NIELSEN - 9655

Cc: STEFFEN THIRSTRUP - 9120

Emne: Kommentarer til Rationel Farmakoterapi, nr. 11, november 2009.

Kære Niels Heebøll-Nielsen,

Tak for muligheden for at kommentere på *Rationel Farmakoterapi, nr. 11, november 2009*.

norpharma har følgende kommentarer til indlægget *Fornuftig lægemiddelbehandling*.

Med baggrund i IRFs målsætning "IRF har til opgave nationalt at fremme den mest rationelle udnyttelse af de lægemidler, som er på markedet, ud fra både en virkningsmæssig og en økonomisk synsvinkel. Det vil sige valget af det billigste alternativ i tilfælde, hvor effekt og bivirkninger for flere lægemidler ikke er væsentlig forskellig" er det bemærkelsesværdigt, at IRF i afsnittet "antireumatika" anbefaler læger i Danmark, at anvende Ibuprofen som 1. valg.

norpharma har ved flere lejligheder fremsendt videnskabelig dokumentation til IRF, som viser, at der er patientsikkerhedsmæssige og således klinisk relevante fordele ved behandling med etodolac (Todolac) frem for Ibuprofen:

I et 3-årigt studie, hvor etodolac også i høje doser (300 mg og 1000 mg) blev sammenlignet med ibuprofen (2400 mg) var forekomsten af gastrointestinalt ulcus og blødning signifikant lavere for etodolac (0,4-0,7%) sammenholdt med ibuprofen (4,7%)^[1]. Samme studie viste at bivirkningsfrekvensen ved brug af etodolac var uafhængig af dosis og der sås samme lave bivirkningsfrekvens ved behandling med 1000 mg som ved 300 mg etodolac. Lignende dosisafhængighed af dyspeptiske komplikationer er ikke set med andre NSAID, herunder Ibuprofen. Etodolac kan således titreres til effekt uden øget risiko for bivirkninger herunder dyspeptiske komplikationer.

Påstanden i nærværende indlæg "Fx er etodolac (Todolac) meget dyrere – og sjældent eller aldrig bedre. Det har selvfølgelig en kraftigere relativ COX-II-blokade, der ud fra teoretiske overvejelser kunne resultere i mindre blødning, men dette er aldrig vist i kliniske undersøgelser" er ikke blot misvisende men direkte usand, og kan føre til at læger kan "være fristet til at anvende" et væsentligt mindre sikkert præparat, til fare for patienter i Danmark.

Der foreligger ligeledes omfattende postmarketing surveillance studier med sammenlagt ca. 60.000 patienter^[2], hvori det opgøres, at den gastrointestinale blødningsfrekvens for etodolac er 0,04%-0,06%. Der foreligger således data, der viser meget få alvorlige ulcus komplikationer. Da netop dyspeptiske komplikationer, herunder blødning, udgør en sundhedsmæssig risiko, bør det ud fra IRFs ligning til rationel farmakoterapi veje tungt, når IRF anbefaler præparatvalg til de danske læger.

IRF nævner i afsnittet *Smertestillende medicin*, at depotmorfin kan erstatte OxyContin. Omfattende dokumentation, som ligeledes fremsendt til IRF, viser såvel effektmæssige som sikkerhedsmæssige forskelle mellem morfin og oxycodon. Tidligere breve til IRF er vedhæftet.

Generelt for indlægget er, at påstande om forskelle mellem lægemidler i alle afsnit er angivet uden referencer, uden hensyntagen til forskelle i væsentlige

bivirkninger og er skrevet i et sprog, der kan betvivle objektiviteten af IRFs rekommandationer af lægemidler i de anførte lægemiddelgrupper. Af IRFs hjemmeside fremgår, at missionen for instituttet er "at fremme fornuftig brug af medicin og ændre uhensigtsmæssige ordinationsvaner gennem neutral information om den handling, som giver den største effekt, de færreste og mindst alvorlige bivirkninger til den lavest mulige pris". Denne søges opnået gennem værdier, hvor IRF lægger vægt på "at vores arbejde er forankret i veldokumenteret videnskab og anerkendte videnskabelige metoder" og "at arbejde i åbenhed og efter objektive velkendte kriterier"

I nærværende indlæg er ingen udsagn dokumenterede, og det er ej heller belyst, hvilke "objektive velkendte kriterier", der er anvendt til at anbefale visse lægemidler frem for andre.

norpharma imødeser af ovenstående grunde derfor en omskrivning af indlægget Fornuftig lægemiddelbehandling, så indlægget afspejler IRFs ord for egne arbejdsmetoder om, at information fra instituttet skal være:

- Videnskabelig korrekt (evidensbaseret)
- Udtømmende
- Præcis
- Omkostningsmæssigt vurderet
- Pædagogisk med prioriterede behandlingsinstruktioner.

[1] Neustadt: "Double Blind Evaluation of the Long-term Effect of Etodolac versus Ibuprofen in Patients with Rheumatoid Arthritis" J Rheumatol 1997; (suppl 47) 24:17-22.

² Benhamou "Large -scale open trial with etodolac (Lodine®) in France: An assessment of safety" Rheumatol Int, 1990;10(suppl):29-34. Serni "Global safety of etodolac: reports from worldwide postmarketing surveillance studies " Rheumatol Int (1990) 10 (suppl): 23-27

Med venlig hilsen / best regards

norpharma a/s

Rikke Sonne Hansen
Medical Scientific Advisor, Cand. Pharm.
Slotsmarken 15
DK-2970 Hørsholm
☎ +45 45 17 48 00
☎ +45 45 17 48 03 (dir.)
☎ +45 45 17 48 29
☎ +45 22 93 88 11
rsh@norpharma.dk

[1] Neustadt: "Double Blind Evaluation of the Long-term Effect of Etodolac versus Ibuprofen in Patients with Rheumatoid Arthritis" J Rheumatol 1997; (suppl 47) 24:17-22.

[2] Benhamou "Large -scale open trial with etodolac (Lodine®) in France: An assessment of safety" Rheumatol Int, 1990;10(suppl):29-34. Serni "Global safety of etodolac: reports from worldwide postmarketing surveillance studies " Rheumatol Int (1990) 10 (suppl): 23-27