
Fra: STEFFEN THIRSTRUP - 9120

Sendt: 11. december 2009 12:56

Til: 'amo@norpharma.dk'

Cc: 'rsh@norpharma.dk'; NIELS CHRISTIAN HEEBØLL-NIELSEN - 9655; DORTE GLINTBORG - 9126

Emne: Vedr. Kommentar til Rationel Farmakoterapi nr. 12, 2009

Kære Anette Morgen,

IRF har med interesse læst NorPharmas kommentarer til den planlagte artikel i Månedsblandet Rationel Farmakoterapi.

Her følger IRFs afsluttende respons på disse synspunkter (vedhæftet)

Jeg skal gerne medgive, at de korte anvisninger i artiklen "Fornuftig lægemiddelbehandling", november 2009 kunne fortjene en uddybende baggrund for de anførte anbefalinger. Derfor har vi besluttet at benytte NorPharmas henvendelse, som en kærkommen lejlighed til at bringe vores faglige vurderinger bag disse anbefalinger. Jeg giver jer ligeledes ret i, at læserne bør have adgang til hele vores interessante faglige korrespondance, hvorfor vi tillige har valgt at offentliggøre denne i sin helhed på vores hjemmeside i forbindelse med udsendelse af månedsbladet.

De bedste hilsner
Steffen Thirstrup

Steffen Thirstrup
Institutchef, PhD
Institut for Rationel Farmakoterapi

T: 4488 9120
M: 2246 7811
Mail: STH@dkma.dk

www.IRF.dk
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

IRF takker hermed for Norpharmas kommentarer til det kommende Månedssblad modtaget 2. december 2009.

Med henvisning til Norpharmas kommentarer á 6. november om, at påstande i novemhernummeret af Rationel Farmakoterapi vedr. Todolac og OxyContin var udokumenterede eller direkte usande, har vi jf. mail fra Niels Christian Heebøll-Nielsen á 9. november meddelt, at vi vil tage sagen op i december-nummeret. Det kan derfor undre IRF, at dette kommer som en overraskelse for Norpharma. Uanset dette vil vi imidlertid følge Norpharmas henstilling om, at korrespondancen offentliggøres i sin helhed, hvilket vil ske i tilknytning til netudgaven af Månedssbladet.

IRF har med henvisning til Den Nationale Rekommandationsliste tidligere behandlet mange af de nævnte ankepunkter. Selvom Den Nationale Rekommandationsliste nu er under opdatering, er den oprindelig version som fremgår af IRF's hjemmeside fortsat gældende, indtil den nye version publiceret.

Det kan oplyses, at styregruppen har behandlet de indkomne høringsvar, og at ændringerne nu er publiceret på irf.dk. Det kan endvidere oplyses, at styregruppen ikke har fundet anledning til at ændre de punkter, som refereres i indeværende artikel.

I det følgende skal IRF derfor kommentere de ankepunkter, som ikke allerede fremgår fyldestgørende af Den Nationale Rekommandationsliste.

Kommentarer vedr. etodolac

Gastrointestinale (GI) bivirkninger

Under denne overskrift argumenterer Norpharma for, at det er klinisk relevant at bruge ibuprofen 2400 mg som døgndosis, Ydermere anføres det, at maximale døgndosis i det godkendte produktresumé for ibuprofen er 2400mg/døgn, hvilket således skulle legalisere konklusionerne af studiet af Neustadt et al, hvor man sammenligner etodolac med 2400 mg ibuprofen.

Det mener IRF er en simplificeret fejltolkning. Det er korrekt, at enkelte produktresuméer, angiver muligheden for en maksimal dosis på 2400 mg ved reumatiske lidelser. Samtidig pointeres det dog, at der skal anvendes lavest mulige dosis i kortest mulige tid. For det senest markedsførte ibuprofen-produkt i Danmark (Ibuprofen 'Orifarm', filmovertrukne tabletter 400 og 600 mg; markedsført november 2009) anføres den maksimale døgndosis til 1800 mg fordelt på 3-4 doser. Endvidere angives, at dosis kortvarigt (4-6 uger) kan øges til 2400 mg. Det samme gør sig gældende for et af de ældste ibuprofen produkter på markedet (Brufen (godkendt 1972)). For Brufen Retard 800 mg (ligeledes godkendt første gang 1972, men SPC'et opdateret juni 2009) er den maksimale døgndosis 1600 mg

Da etodolac i korttidsstudier ikke adskiller sig fra ibuprofen eller andre NSAID, bliver den fundne forskel i GI-risiko mellem etodolac og en højdosis ibuprofen 2400 mg anvendt gennem 3 år, således irrelevant.

At behandling med etodolac i en høj døgndosis (1000 mg) gennem 3 år tilsyneladende medfører færre dyspeptiske gener end højdosis ibuprofen, er ligeledes uvæsentligt, da den maksimalt godkendte døgndosis for etodolac er 600 mg jf produktresuméet, hvor det endvidere fremgår, at "den mindste effektive dosis bør gives i kortest mulige tid".

Kvaliteten af studiet af Neustadt et al (reference 1).

IRF har stillet tvivl om kvaliteten af publikationen af Neustadt et al. med henvisning til, at der ikke foreligger en detaljeret redegørelse for blinding og randomisering.

Hertil anfører Norpharma, at artiklen er publiceret i et velanset peer-reviewed videnskabeligt tidsskrift, og eventuelle metodemæssige udfordringer forventes at være diskuteret under review-processen.

Af referencen fremgår imidlertid, at der er tale om en publikation i et supplementbind. Publikationer i supplementsbind er som hovedregel ikke underkastet samme krav om peer review, som artikler i hovedtidsskriftet. IRF har ikke kunnet finde holdepunkter for, at dette tidsskrift benytter peer review af sine supplementsbind, hvorfor vi fastholder vores skepsis overfor denne publikation.

Postmarketing surveillance studier

Norpharma fremhæver såvel her som i reklamer for Todolac, at der foreligger omfattende postmarketing surveillance studier med sammenlagt ca. 60.000 patienter, hvori det opgøres, at den gastrointestinale blødningsfrekvens for etodolac er 0,04%-0,06%^{4,5}. Dette tal siger imidlertid ikke noget om sikkerheden hos patienter i høj risiko for ulcus eller hvad sikkerheden er i forhold til andre NSAID.

Kardiovaskulære bivirkninger

IRF har gengivet konklusionen fra et holdningspapir udarbejdet af Dansk Cardiologisk Selskab (DCS), hvoraf det fremgår, at bl.a. etodolac har en højere kardiovaskulær risikoprofil end ibuprofen.

Norpharma har imidlertid fundet følgende 2 sætninger, som de har fundet anledning til at fremhæve, selvom de er fuldstændig løsrevet fra en længere diskussion, og på ingen måde afspejler den endelige konklusion.

"Det er væsentligt at bemærke, at i flere af de randomiserede undersøgelser, hvor de selektive COX-2 hæmmere er sammenlignet med non-selektive NSAID præparater, har risikoen for kardiovaskulære hændelser været i den samme størrelsesorden.

Dette kunne tyde på, at den kardiovasulære risikoprofil for de non-selektive NSAID og de selektive COX-2 hæmmere er ens".

Det fremgår ikke om de randomiserede studier der henvises til er kort- eller langtidsstudier. Den kardiovaskulære risiko ved NSAID stiger ved langtidsbrug, og korttidsstudier kan derfor ikke bruges til at konkludere noget om den kardiovaskulære sikkerhed. Der foreligger

imidlertid meget få randomiserede langtidsstudier, hvor man har sammenlignet COX-2 hæmmere med andre NSAID.

Norpharma henviser til 3 epidemiologiske studier (reference 6,7,8), hvor etodolac ikke er associeret med statistisk signifikant øget alvorlig kardiovaskulær bivirkningsfrekvens sammenlignet med naproxen eller ibuprofen. I den angivne reference 6 skelnes ikke mellem kort- og langtidsbrugere. I reference 9 bemærkes, at langtidsbrug af celecoxib (>180 dage) heller ikke findes signifikant forskellig fra etodolac, ibuprofen eller naproxen, hvilket senere er blevet tilbagevist i randomiserede studier.

For celecoxib findes der således, ligesom for etodolac, ligeledes epidemiologiske studier, som "synes at afvise" en større kardiovaskulær risiko ift. andre NSAID. Randomiserede langtidstudier af 2-3 års varighed har dog senere bekræftet, at celecoxib har en større kardiovaskulær risiko. Der findes på tilsvarende vis ikke evidens i form af randomiserede langtidsstudier, som kan be- eller afkræfte etodolacs kardiovaskulære risiko. Dette vil nu fremgå mere nuanceret af artiklen i IRF's månedsblad.

Samlet set må man derfor konkludere, at der ikke er evidens for, at etodolac er mere sikkert eller effektivt at anvende end ibuprofen i normalt anbefalede doser, samt at mistanken om en mulig øget kardiovaskulær risiko, ikke er be- eller afkræftet.

Kommentarer vedr. oxycodon

Bivirkninger - oxycodon vs. morfin

Norpharma anfører oxycodon har følgende fordele frem for morfin anvendt til cancerpatienter:

1. signifikant mindre hudkløe¹²
2. ingen hallucinationer^{12;13}
3. I flere studier påvist signifikant mindre kvalme og opkastning^{13;16;17}.

Ad 1) Det fremgår af abstraktet, at scoren for kløe var lavere for depotoxycodon end for depotmorfin ($p < 0,044$). Ved gennemgang af artiklen fremgår det, at forskellen kun var signifikant ved målingen 3 timer efter første dosis, og at sværhedsgraden af kløen i øvrigt var meget lav (< 20 mm på VAS-skala 1-100 mm). I to andre studier er der ikke forskel på kløe (Norpharmas reference 13,14)

Ad 2) I de to angivne studier forekom hhv. 2 og 3 episoder med hallucinationer i morfingruppen mod ingen i oxycodongruppen, men forskellene er ikke signifikante.

Ad 3) Reference 13 er et lille studie med kun 20 patienter, hvor man anvendte almindelige tabletter og ikke depotudgaven, som man normalt anbefaler. I reference 16 evaluerer 22 patienter, og reference 17 er baseret på iv. behandling. Til gengæld undlader man helt at nævne, at man i 3 studier, hvor man anvender depotformuleringerne, ikke finder forskel i kvalme (ref 12, 14, 15).

Der var desuden ingen forskel i sedation mellem morfin og oxycodon i nogle af de 4 studier.

Postoperative smerter

Norpharma henviser til et nyligt gennemført studie på laparoskopisk hysterektomipatienter, som viste, at signifikant lavere doser af oxycodon i.v. gav hurtigere indsættende effekt, signifikant bedre smertelindring og lavere frekvens af sedation sammenlignet med morfin i.v.¹⁹.

Den initiale forskel i smertereduktion er dog næppe klinisk relevant, og kan desuden forklares med, at stofferne blev administreret i forholdet 1:1 på trods af, at oxycodon er mere potent. Patienterne i morfingruppen er derfor længere tid om at opnå den morfindosis, der modsvarer oxycodon.

Der er ikke fundet klinisk relevant forskel i sedation. Forekomsten af sedation var til alle tider kun milde til moderate for både morfin og oxycodon.

Farmakokinetiske egenskaber – oxycodon vs. morfin

Dette punkt har tidligere været indgående behandlet ved udarbejdelsen af Den Nationale Rekommandationsliste. Der er ifølge Norpharmas referenceliste ikke fremkommet nye studier, som påviser en klinisk relevant forskel, hvorfor konklusionen fortsat er følgende:

- *Specialistgruppen har diskuteret om oxycodon har en klinisk relevant farmakokinetisk fordel sammenlignet med morfin. Baggrunden herfor skulle være en mere forudsigelig farmakokinetik på grund af højere biotilgængelighed (60-80 % mod 20-60 %) og mindre variation fra patient til patient (Colucci 2001). Forskellen er ikke vist i kliniske studier, og specialistgruppen har ikke fundet denne forskel klinisk relevant.*
- *Ifølge et farmakokinetisk studie kan depotoxycodon muligvis optrappes marginalt hurtigere end depotmorfin (Reder 1996), men det er ikke vist i kliniske studier. Specialistgrupper mener derfor ikke, at dette argument bør medføre valg af depotoxycodon frem for depotmorfin.*

Misbrugspotentiale

IRF har ikke konkluderet at oxycodon har et større misbrugspotentiale sammenlignet med morfin, idet vi er enige i, at det ikke kan gøres endeligt på baggrund af de to nævnte referencer. Derimod antyder referencerne et muligt større misbrugspotentiale, idet der er flere misbrugere per indløst recept af oxycodon end af morfin (Cicero 2007), samt at narkomaner foretrækker oxycodon fremfor morfin (Davis 2008)..

Norpharma nævner 4 studier, som konkluderer, at oxycodon ikke har et større misbrugspotentiale end andre opioider^{31;32 33;34}.

Hertil har IRF følgende kommentarer:

- Reference 31 inkluderer ikke morfin.
- Ref 32 er ikke et studie, men et review.
- Ref 33 og 34 er studier på ikke-misbrugere, hvor der angiveligt ikke skulle være forskel på forekomsten af behagelig eufori. Nyere studier, endda et af selv samme forfatter (Zacky 2008) viser derimod, at oxycodon gav større behagelig eufori allerede i dosisforholdet

oxycodon:morfin 1:3. Under alle omstændigheder har vi ikke lagt disse studier til grund for mistanken om øget misbrugspotentiale idet der er andre faktorer som spiller ind.

Ækvieffektivt dosisforhold mellem morfin og oxycodon, herunder pris

Norpharma argumenterer for, at ækvieffektive doser bør fastlægges ud fra studier på opioidnaive patienter, hvor der ikke er risiko for toleranceudvikling. I sådanne studier findes det ækvieffektive dosisforhold mellem Contalgin og OxyContin 2:1 (og ikke 1,5:1 som IRF konkluderer), hvorved prissammenligningen selvsagt bliver mere fordelagtig for OxyContin.

Ved prissammenligningen er IRF imidlertid interesseret i, at beregningen så vidt muligt afspejler de doser der er ækvieffektive i den kliniske hverdag, hvorfor sammenlignende studier på cancersmerter tillægges markant større vægt en eksperimentielle studier på raske/opioidnaive patienter.

1. Neustadt DH: Double blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *J.Rheumatol.Suppl* 1997; 47: 17-22
2. Lanza FL, Marathi UK, Anand BS, Lichtenberger LM: Clinical trial: comparison of ibuprofen-phosphatidylcholine and ibuprofen on the gastrointestinal safety and analgesic efficacy in osteoarthritic patients. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2008; 28: 431-42
3. Langman MJ, Weil J, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins MD, Logan RF, Murphy M, Vessey MP, Colin-Jones DG: Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994; 343: 1075-8
4. Benhamou CL: Large-scale open trials with etodolac (Lodine) in France: an assessment of safety. *Rheumatol.Int.* 1990; 10 Suppl: 29-34
5. Serni U: Global safety of etodolac: reports from worldwide postmarketing surveillance studies. *Rheumatol.Int.* 1990; 10 Suppl: 23-7
6. Warner JJ, Weideman RA, Kelly KC, Brilakis ES, Banerjee S, Cunningham F, Harford WV, Kazi S, Little BB, Cryer B: The risk of acute myocardial infarction with etodolac is not increased compared to naproxen: a historical cohort analysis of a generic COX-2 selective inhibitor. *J.Cardiovasc.Pharmacol.Ther.* 2008; 13: 252-60
7. Motsko SP, Rascati KL, Busti AJ, Wilson JP, Barner JC, Lawson KA, Worchel J: Temporal relationship between use of NSAIDs, including selective COX-2 inhibitors, and cardiovascular risk. *Drug Saf* 2006; 29: 621-32
8. Huang WF, Hsiao FY, Wen YW, Tsai YW: Cardiovascular events associated with the use of four nonselective NSAIDs (etodolac, nabumetone, ibuprofen, or naproxen) versus a cyclooxygenase-2 inhibitor (celecoxib): a population-based analysis in Taiwanese adults. *Clin.Ther.* 2006; 28: 1827-36
9. Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Stang MR, Perez-Gutthann S, Aguado J, Rodriguez LA: The use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and the risk of acute myocardial infarction in Saskatchewan, Canada. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 2009; 18: 1016-25

10. Dajani EZ, Islam K: Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *J.Physiol Pharmacol.* 2008; 59 Suppl 2: 117-33
11. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L: Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr.Med.Res.Opin.* 2008; 24: 175-92
12. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF: Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur.J.Pain* 1998; 2: 239-49
13. Kalso E, Vainio A: Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1990; 47: 639-46
14. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I: Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J.Clin.Oncol.* 1998; 16: 3222-9
15. Heiskanen T, Kalso E: Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45
16. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL: Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br.J.Cancer* 2003; 89: 2027-30
17. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D: Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J.Pain Symptom.Manage.* 1996; 12: 182-9
18. Kalso E, Poyhia R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I, Tammisto T: Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1991; 35: 642-6
19. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J: A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth.Analg.* 2009; 109: 1279-83
20. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E: Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1998; 64: 603-11
21. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1996; 59: 52-61
22. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2006; 79: 461-79
23. Christrup LL: Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 1997; 41: 116-22
24. Lotsch J, Skarke C, Schmidt H, Grosch S, Geisslinger G: The transfer half-life of morphine-6-glucuronide from plasma to effect site assessed by pupil size measurement in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2001; 95: 1329-38

25. Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB, Kaiko RF: Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am.J.Ther.* 2001; 8: 231-6
26. SPC. Morfin DAK tableter. 2007.
27. Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, Benziger DD, Kaiko RF: Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin.Ther.* 1996; 18: 95-105
28. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Taylor R, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG: Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1999; 55: 425-9
29. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD, Reder RF, Goldenheim PD: Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J.Clin.Pharmacol.* 1996; 36: 595-603
30. Jensen NH, Sjøgren P: *Praktisk klinisk smertebehandling*, 5. edition. 2008,
31. Walsh SL, Nuzzo PA, Lofwall MR, Holtman JR, Jr.: The relative abuse liability of oral oxycodone, hydrocodone and hydromorphone assessed in prescription opioid abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2008; 98: 191-202
32. Davis MP, Varga J, Dickerson D, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R: Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support.Care Cancer* 2003; 11: 84-92
33. Comer SD, Sullivan MA, Whittington RA, Vosburg SK, Kowalczyk WJ: Abuse liability of prescription opioids compared to heroin in morphine-maintained heroin abusers. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1179-91
34. Zacny JP, Gutierrez S: Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral oxycodone in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 242-54
35. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, Arendt-Nielsen L, Drewes AM: A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28-36
36. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM: Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand.J.Gastroenterol.* 2007; 42: 383-90

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.

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.