

Helse- og omsorgsdep.

Postadresse:
Oslo universitetssykehus HF
Ullevål sykehus
Kvinne- og barneklubben
Postboks 4956 Nydalen
0424 Oslo

Sentralbord:
02770

Org.nr:
NO 993 467 049 MVA

www.oslo-universitetssykehus.no

Deres ref.:


Vår ref./saksbeh./dir.tlf SAA 46664277

Dato: 21. jan. 2014

Innspill til høring med forslag til endring i forskrift 28. juni 2007 nr 18 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften).

Legger ved innspill fra Nasjonalt kompetansesenter for AD/HD, Tourettes syndrom og narkolepsi, som er et av kompetansesentrene under Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser. Håper dette kan inkluderes som innspill til høringen, og beklager sen innsending.

For Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser


Stein Are Aksnes
Leder

Kommentarer til Høringsnotat om endringer i blåreseptforskriften fra Helse- og Omsorgsdepartementet per 07.10.13.

Når det gjelder Tourettes syndrom vil sannsynligvis den nye ordningen føre til at flere pasienter, både barn og voksne, med alvorlige tics ikke vil få dekket sine utgifter til nødvendige tics-dempende legemidler over folketrygdens budsjett.

Refusjonssituasjonen per i dag

I dag har personer med Tourettes syndrom ingen forhåndsgodkjent refusjon av legemidler etter §2. Dersom en legespesialist har søkt om individuell refusjon etter §3 a, er søknaden i en del tilfeller blitt avslått, noe som særlig gjelder aripiprazol, se nedenfor. Disse pasientene har derfor hittil kunnet få stønad gjennom bidragsordningen § 5.22.

Valg av legemidler ved Tourettes syndrom

- 1) Det eneste legemidlet som har tics som godkjent indikasjon, er det klassiske antipsykotiske midlet haloperidol (Haldol), kfr. Felleskatalogteksten og SPC. Internasjonale eksperter anbefaler imidlertid ikke lenger haloperidol i behandlingen av tics på grunn av en ugunstig bivirkningsprofil (sedasjon, vektøkning og - sammenlignet med atypiske antipsykotika - økt risiko for ekstrapyramidale bivirkninger).
- 2) Det atypiske antipsykotiske midlet risperidon har ikke tics som godkjent indikasjon, selv om det foreligger mye evidens for bruken. Refusjon etter §3a er imidlertid blitt innvilget fordi det foreligger flere RCT som støtter denne behandlingen. Problemet for pasientene er at selv om risperidon i noen grad kan dempe tics, overstiges ofte gevinsten av sjenerende bivirkninger, spesielt vektøkning og sedasjon.
- 3) En annen mulighet er da å forsøke det klassiske antipsykotiske midlet pimozid (Orap), som ikke markedsføres i Norge, men som kan skaffes på godkjenningfritak. For pimozid er det god dokumentasjon av effekt og sikkerhet mot tics, men mange pasienter slutter med det på grunn av bivirkninger.
- 4) Det nyere antipsykotiske midlet aripiprazol (Abilify) har i mange tilfeller vist seg å ha god tics-dempende effekt i lavere doser enn de som brukes ved psykose, og samtidig beskjedne bivirkninger. Det mangler imidlertid randomiserte, kontrollerte studier (RCT) ved behandling av tics. Til gjengjeld er det god dokumentasjonen av effekt og sikkerhet gjennom flere nyere, åpne studier¹⁾. Det er lite sannsynlig at

det vil bli gjennomført RCT, ettersom pasientgruppen det gjelder er liten, og produsenten av legemidlet har fått godkjenning for bruken av aripiprazol ved bl.a. schizofreni hos voksne og ungdom over 15 år.

5) Blant andre legemidler som kan dempe tics, kan nevnes klonidin, som særlig kan brukes ved lette til moderate tics hos barn med en kronisk tic-tilstand og samtidig ADHD, noe som er dokumentert i en større RCT-studie av klonidin, metylfenidat og placebo²⁾. For quetiapin, ziprasidon, olanzapin og topiramet er dokumentasjonen av effekt og sikkerhet mangelfull, og har ført til avslag om refusjon etter § 3 a.

Konsekvenser for brukerne av endringer i blåreseptforskriften

Pasienter med Tourettes syndrom antas å kunne få individuell refusjon etter § 3 for tics-dempende legemidler der det foreligger RCT av tilstrekkelig kvalitet (risperidon og pimozid), og der øvrige krav er oppfylt.

Det er uheldig at enkeltpasienter som åpenbart kan ha god nytteeffekt av visse legemidler som quetiapin, ziprasidon, topiramet, aripiprazol og ev også klonidin trolig vil få avslag om refusjon etter § 3 grunnet mangelfull dokumentasjon av effekt og sikkerhet. Det skal spesielt understrekes at aripiprazol er kostbart og kan medføre at bare pasienter med god økonomi vil ha råd til denne behandlingen.

For Ebba Wannag
Egil Midtved
Ebba Wannag

Spes. i barnesykdommer

Når det gjelder Narkolepsi vil sannsynligvis den nye ordningen føre til at flere både voksne og i særdeleshed barn, med alvorlig narkolepsi og katapleksi ikke vil få dekket sine utgifter til nødvendige søvndæpende og katapleksi-dæpende legemidler over folketrygdens budsjett.

Refusjonssituasjonen per i dag

De praktiske refusjonsregler i Norge er i dag slet ikke i overensstemmelse med anbefalinger og praksis ved Europæiske og Amerikanske søvncentre.

I dag har personer med narkolepsi forhåndsgodkjent refusjon av legemidlet Amfetamin uten specificerte vilkår, Methylphenidat for korttidsvirkende tabletform, samt Klomipramin etter årlige vurdering/fornyning af indikationen etter §2. Dersom en legespesialist har søkt om individuell refusjon af andre legemidler mod narkolepsi etter §3a er ansøkingen i en del tilfeller blitt avslått. Foruden ovennevnte er der i 2013 utkommet 2 nationale retningslinier for behandling af narkolepsi ved hhv. voksne og barn.^{3,4}

Valg av legemidler ved narkolepsi

Midler primært mot søvnighet

- 1) **Amfetamin.** Refusjon gives i dag uden specificerte vilkår som behandling af økt søvnighet/søvnanfald. Internationale eksperter anbefaler dog ikke længere amfetamin pga stor kardiovaskulær risiko-profil samt misbruger-potentiale sammenlignet med præparaterne methylphenidat, modafinil samt natrium oxybat. Da der heller ikke foreligger evidensklasse I studier på effekten, finder undertegnede det acceptabelt at dette præparats refusjon ophører jvf foreslåtte ændring i blå-receptreglerne.
- 2) **Methylphenidat.** Forhåndsgodkjent refusjon gives i dag for korttidsvirkende tabletform som behandling af økt søvnighet. Der foreligger evidensklasse II studier på effekten af methylphenidat på voksne, ingen på barn. Der er ingen randomiserte studier der sammenligner effekten af korttids- og langtidsvirkende tabletter. Det er dog internasjonalt anerkendt at mange patienter, spesielt barn, har betydelig nytte af langtidspræparaterne, da de derved kan undgå rebound søvnhighetsfænomener mellem tablet-indtagelserne, samt at det bedre kan administreres i en skole/utdannessituation med færre tabletter. En del patienter oplever bivirkninger i form af økt nervøsitet og nogengange irritation/aggression, hvilket kan medføre behov for præparatskift. Methylphenidat er anbefalet i de netop publicerte retningslinier for utredning og behandling av barn og unge, samt voksne med narkolepsi, hvorved præparatet har tilstrækkelig dokumentert effekt jvf de foreslåtte ændrede blårecept-regler. Det er dog vigtigt at man godkender refusjon af både korttids- og langtidsvirkende tablet-former.

3) **Modafinil.** Ingen forhåndsgodkendt refusion idag. Anvendes til behandling af søvnigheden, og er af internationale eksperter samt i multicenterstudier vurderet at være det foretrukne præparat, da det anses for at have lavere misbrugspotentialer og kardiovaskulær risikoprofil end methylphenidat. Der foreligger både studier af evidensklasse I og II som dokumenterer søvnighedseffekten hos voksne, ingen hos børn. Erfaringsmæssigt må præparatet dog ofte kombineres med midler mod katapleksi, og en del patienter opnår mindre effekt overfor søvnigheden end med methylphenidat. Hovedpine kan være en intolabel bivirkning ved modafinil.

Modafinil er anbefalet i de netop publicerede retningslinier for utredning og behandling af børn og unge, samt voksne med narkolepsi, hvorved præparatet har tilstrækkelig dokumenteret effekt jvf de foreslåede ændrede blårecept-regler.

Midler mod både søvnighed og katapleksi

4) **Natrium Oksybat (Xyrem).** Ingen forhåndsgodkendt refusion idag. Anvendes til behandling af søvnigheden, katapleksi, andre REM-søvnfænomener og den urolige nattesøvn. Evidensklasse I og II studier hos voksne som både viser effekten men også viser at Xyrem er lige effektivt mod søvnighed som modafinil, samt at præparaterne i kombination har additiv effekt. Præparatet er af mange søvneksperter anset for at være førstevalgspræparat ved narkolepsi pga effekten på alle narkolepsi-symptomerne, samt at det kombineres godt med fx. modafinil eller methylphenidat for at opnå optimal effekt specielt på søvnighed, samt kombineres godt med venlafaxin eller klomipramin for at opnå optimal kontrol af katapleksi. Erfaringsmæssigt tolererer børn præparatet lige godt som voksne. Forsigtighedsregler må utvises ved comorbid depression og søvnapnø. Kontraindikation for anden sedativ medicin eller alkohol-indtagelse. Natrium oksybat er anbefalet i de netop publicerede retningslinier for utredning og behandling af børn og unge, samt voksne med narkolepsi, hvorved præparatet har tilstrækkelig dokumenteret effekt jvf de foreslåede ændrede blårecept-regler. Det er dog vigtigt at man inkluderer mulighed for refusion til præparatet også til børn før puberteten, da man i mange tilfælde, specielt de mange Pandemrix-relaterede narkolepsi-pts, kan finde meget alvorlige behandlingskrævende symptomer ved også yngre børn, samt at man har fået klinisk erfaring med at også yngre aldersgrupper har god effekt og tolererer præparatet godt. Det er ligeledes vigtigt at man ikke kræver dokumenteret effekt for man giver refusion, da præparatet er så dyrt at dette vil diskriminere dårlig økonomisk stillede patienter, som så simpelthen ikke har råd til at afprøve en nødvendig behandling.

Midler mod katapleksi

5) **Klomipramin.** Refusion gives i dag hvis præparatet er opstartet af specialist i neurologi/nevrokirurgi som behandling af katapleksi. Endvidere bør søknad om fortsat refusion gøres årlig jvf aktuelle refusionsregler. Der er bare studier i evidensklasse II og IV på præparatet.

Søvneeksperter anser præparatet som effektivt mod katapleksi, dog ofte med bivirkningsprofil i form af mundtørhet og særlig vektøkning som kommer i tillæg til den vektøkning som ofte ledsager selve sygdommen. Dette præparat ville ikke blive refunderet ifølge de foreslåtte ændrede blå-recept-regler, hvilket er problematisk for enkelte patienter med svært traktabel katapleksi, hvor kombinationsbehandling er nødvendig eller hvor der er intolerable bivirkninger til de andre katapleksipræparater.

- 6) **Venlafaxin.** Ingen forhåndsgodkendt refusion idag. Anvendes til behandling af katapleksi. Ingen evidensklasse I eller II studier. Et retrospektivt deskriptivt studie fandt like god katapleksi-dæmpende effekt af venlafaxin og natrium oksybat ved barn. Erfaringsmæssigt er præparatet også like effektivt som klomipramin mod katapleksi men ofte med gunstigere bivirkningsprofil. Venlafaxin er anbefalet i de netop publicerte retningslinier for utredning og behandling av barn og unge, samt voksne med narkolepsi, hvorved præparatet har tilstrækkelig dokumentert effekt jvf de foreslåtte ændrede blårecept-regler.
- 7) **Fluoksetin.** Ingen forhåndsgodkendt refusion idag. Anvendes til behandling af katapleksi. Ingen evidensklasse I eller II studier. Der foreligger to evidensklasse III studier som dokumenterer moderat effekt på katapleksi, dvs at patienterne ofte har suboptimalt behandlet katapleksi. Bivirkningsprofilen er lik TCA-præparatet Klomipramin, men ofte mildere. Dette præparat ville ikke blive refunderet ifølge de foreslåtte ændrede blå-recept-regler, hvilket er problematisk for enkelte patienter med svært traktabel katapleksi, hvor kombinationsbehandling er nødvendig eller hvor der er intolerable bivirkninger til de andre katapleksipræparater.

Konsekvenser for brukerne av endringer i blåreseptforskriften

Pasienter med narkolepsi antas å kunne få individuell refusjon etter § 3 for søvnighet og katapleksi af legemidler der det foreligger randomiserede kontrollerte studier av tilstrekkelig kvalitet (modafinil og natrium oksybat), samt godkendte nationale retningslinier (methylphenidat, venlafaxin).

Det er uheldig at enkeltpasienter som åpenbart kan ha god nytteeffekt av visse legemidler så som klomipramin og fluoxetin så trolig vil få avslag om refusjon etter § 3 grunnet mangelfull dokumentasjon av effekt og sikkerhet. Ydermere vil barn under pubertetsalderen få vanskelig ved at få refusjon af Xyrem, hvilket er ytterst problematisk fordi det vil medføre at bare pasienter med god økonomi vil ha råd til denne behandlingen. Det er tillige generelt problematisk hvis man kræver dokumentert effekt af Xyrem før refusjon, da det kan umuliggøre afprøvning af præparatet for mange patienter.

Når det gjelder de to andre narkolepsi-beslægtede CNS hypersomnier – Kleine Levin Syndrom (KLS) og Idiopatisk Hypersomni (IH) - ville den nye ordningen medføre ophør af al refusjon for alle pasienter, både voksne og barn.

Disse diagnoser står ikke i på Refusionslisten, der findes ikke nationale retningslinier for behandling, og pga diagnosernes sjældenhed foreligger der ikke kontrollerte randomiserte studier på behandlingen. En ændring af §3b, vil derfor medføre bortfald af al refusion for disse to diagnoser.

KLS forekommer i 1/1000.000 nordmænd, hvorved RCT ikke er mulig, selv multicenter undersøgelser ville være meget vanskelige (umulige) at utføre. Den mest dokumenterte effekt er lithium, som har virket forebyggende for KLS –episoder ved ca 50% av patienterne jvf et nylig publicert review. Omend dette er baseret på case-series, så medførte ophør med Lithium en ny KLS-episode indenfor 2-7 dager.⁵ Erfaringsmæssigt klarer de fleste KLS-patienter sig uten behandling, men enkelte er uhyre hardt rammet og bør kunne tilbydes behandling. Baseret på dette foreslås at man bibeholder lithium som refusionsberettiget præparat for KLS.

For IHs vedkommende, så er sykdommen formentlig ca 1/10 så hyppig som narkolepsi og har mange likhedstegn med narkolepsi fraset katapleksi og hypokretinmangel.⁶ Mange internasjonale søvnspecialister incl undertegnede mener at narkolepsi uten katapleksi og idiopatisk hypersomni meget mulig representerer samme sykdomsspektrum. Man har tradisjonelt derfor behandlet søvnigheden med modafinil eller methylphenidat med rimelig effekt og en bivirkningsprofil som ved narkolepsi. Det finnes derfor rimelig at disse præparater også fortsatt bliver refunderet for IH patienter på lik linie med narkolepsi.



Stine Knudsen

Speciallæge i neurologi, phd. i søvnsykdommer

Referanser:

- 1) Wenzel C et al.: "Aripiprazole for the treatment of Tourette syndrome. A case series of 100 patients". *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32:548-550.
- 2) Tourette`s Syndrome Study Group: "Treatment of ADHD in children with tics: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2002;58:527-536.
- 3) "Retningslinjer for utredning og behandling av barn og unge med narkolepsi", *Nasjonalt Kompetansesenter for ADHD, TS og Narkolepsi*, 2013.
- 4) "Retningslinjer for utredning og behandling av voksne med narkolepsi", *Nasjonalt Kompetansesenter for ADHD, TS og Narkolepsi*, 2013.
- 5) Arnulf I et al, "Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome", *Lancet Neurology* 2012;11(10):918-28
- 6) International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition 2005 (ICSD-2)