

# Program 4. marts 2017

- De nyeste forskningsresultater vedrørende TS
- Cannabis behandling af epilepsi
  - epilepsi ved TS
  - generelt omkring Cannabis og lovgivning
- Sidste nyt omkring organiseringen af TS behandlingen i Aarhus – (og andre sjældne sygdomme)

# E. Steve Roach

## Award Lecture of TSC 2016

- Tilstedeværelse af sygdomsfremkaldende mutation i TSC1/TSC2 accepteres som grundlag for om man har TS eller ej – uafhængig af de kliniske manifestationer
- Tumorer i hjertet giver sjældent symptomer efter nyfødthedsperioden
- Angiomyolipomer i nyrerne er tilstede hos 80% ved 10-års alderen, men giver sjældent symptomer før ungdomsårene eller i voksenalder
- SEGA udvikles sjældent *de novo* i voksenalder

# E. Steve Roach

## Award Lecture of TSC 2016

- Fulgt 40 børn diagnosticeret med TS før 7 måneders alderen med gentagne EEG'er
  - 70% udviklede epilepsi, heraf 50% med infantile spasmer
  - 75% af de, der udviklede epileptiske anfald, havde EEG-forandringer i gennemsnit 1.9 måned før epilepsi-debut
  - Forebygge epilepsi med medicin når der kommer EEG forandringer en mulighed

# E. Steve Roach

## Award Lecture of TSC 2016

- EXIST 3 studiet – Everolimus ved intraktabel epilepsi
- Placebogruppe; lav dosis; høj dosis
  - 15% i placebogruppen havde 50% reduktion
  - 30% i lav dosis gruppen havde 50% reduktion
  - 40% i høj dosis gruppen havde 50% reduktion
  
  - Reduktion i anfaldsfrekvens henholdsvis 15%, 29% og 40% - ganske meget når der er tale om ”resistent epilepsi”

# E. Steve Roach

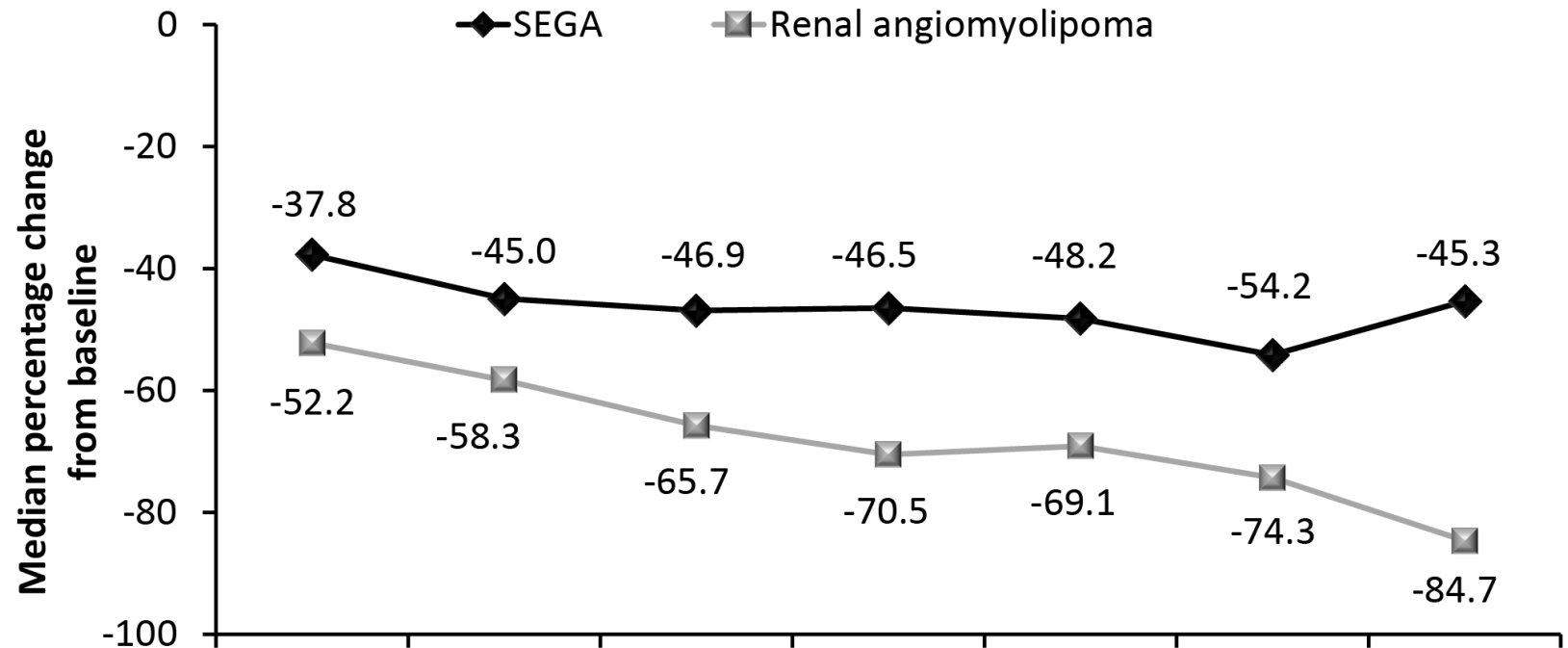
## Award Lecture of TSC 2016

- Vil tidligere behandling med Everolimus i tilfælde af resistent epilepsi mindske risiko for hjerneskade som følge af dårlig epilepsikontrol?
- Kender vi den optimale dosis ?
- Hvad er effekten ved at starte med behandling før epilepsi debut?
- Hvad er effekten på anfald ved at behandle med Everolimus for andet end epilepsi?
- Hvad sker der f.eks. med tubera-udviklingen?
  - TSC1/TSC2 mutationen giver anledning til en fortløbende proces – vi ændrer måske denne proces – ud over en effekt på en allerede ændrede (unormale) hjernestruktur

	Placebo (n=119)		Everolimus 3–7 ng/mL (n=117)		Everolimus 9–15 ng/mL (n=130)	
	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4	All grades	Grade 3 or 4
Any adverse event	92 (77%)	13 (11%)	108 (92%)	21 (18%)	123 (95%)	31 (24%)
Stomatitis*	11 (9%)	0	64 (55%)	4 (3%)	83 (64%)	5 (4%)
Diarrhoea	6 (5%)	0	20 (17%)	0	28 (22%)	0
Nasopharyngitis	19 (16%)	0	16 (14%)	0	21 (16%)	0
Upper respiratory tract infection	15 (13%)	1 (1%)	15 (13%)	0	20 (15%)	0
Pyrexia	6 (5%)	0	23 (20%)	0	18 (14%)	1 (1%)
Cough	4 (3%)	0	13 (11%)	0	13 (10%)	0
Rash	3 (3%)	0	7 (6%)	0	13 (10%)	0
Vomiting	11 (9%)	0	14 (12%)	0	13 (10%)	2 (2%)
Headache	6 (5%)	0	3 (3%)	0	11 (8%)	1 (1%)
Hypercholesterolaemia	1 (1%)	0	6 (5%)	0	9 (7%)	1 (1%)
Decreased appetite	7 (6%)	0	10 (9%)	1 (1%)	9 (7%)	1 (1%)
Acne	3 (3%)	0	3 (3%)	0	8 (6%)	0
Hypertriglyceridaemia	2 (2%)	0	6 (5%)	1 (1%)	8 (6%)	0
Pharyngitis	1 (1%)	0	6 (5%)	2 (2%)	8 (6%)	0
Ear infection	1 (1%)	0	2 (2%)	1 (1%)	7 (5%)	0
Epistaxis	1 (1%)	0	3 (3%)	0	7 (5%)	0
Influenza	4 (3%)	0	5 (4%)	1 (1%)	7 (5%)	0
Rhinorrhoea	1 (1%)	0	6 (5%)	0	4 (3%)	0

# Langtidseffekt:

Gennemsnits reduktion i forhold til udgangspunkt



**Time, weeks**

12

24

48

96

144

192

240

Patients w/ SEGA, n

106

105

104

98

92

66

26

Patients w/ renal  
angiomyolipoma, n

32

34

34

31

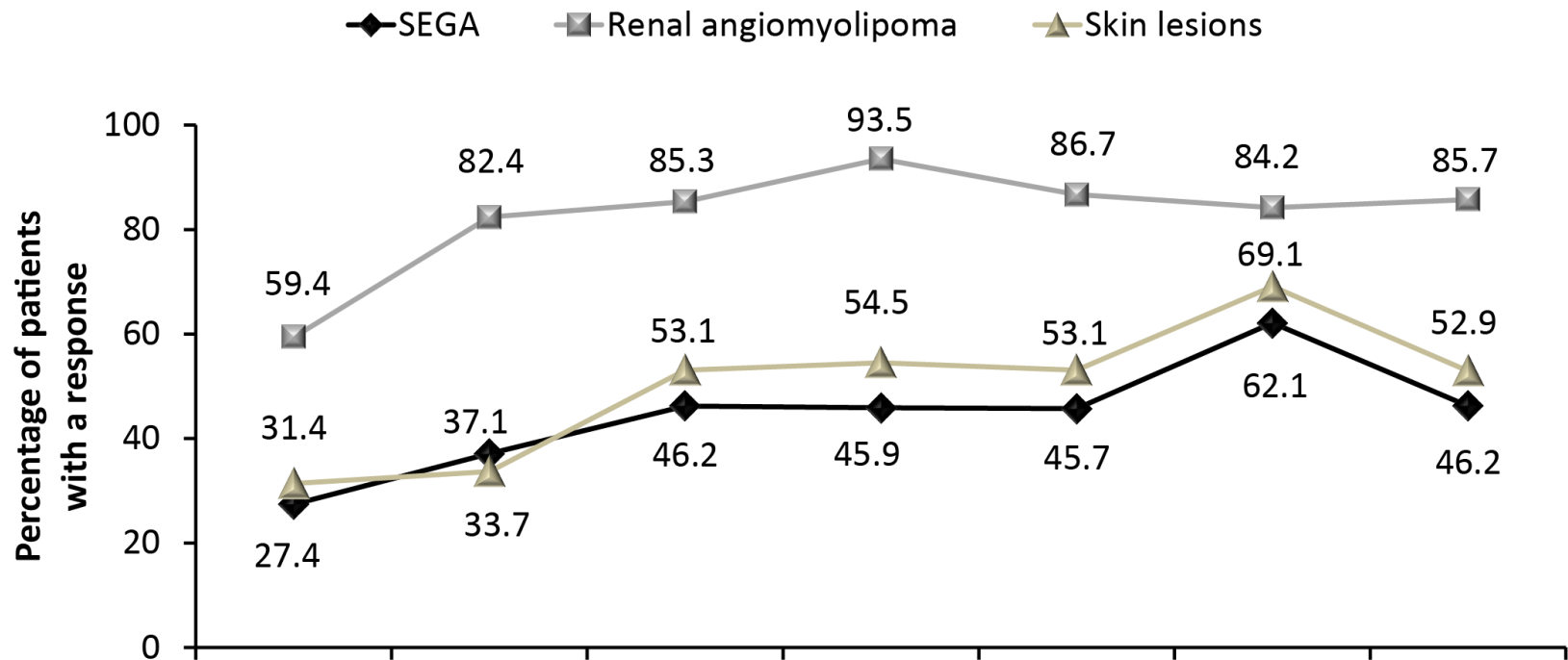
30

19

7

# Langtidseffekt:

Andel i procent med > 50% reduktion/forbedring



Time, weeks	12	24	48	96	144	192	240
Patients w/ SEGA, n	106	105	104	98	92	66	26
Patients w/ renal angiomyolipoma, n	32	34	34	31	30	19	7
Patients w/ skin lesions, n	102	95	96	88	81	55	17



# Langtidsbehandling og bivirkninger

## **Alle bivirkninger:**

1. år: 97%; 2 år: 88%; 3. år: 86%; 4. år: 75%; 5. år: 49%

## **Stomatitis:**

1. år: 40%; 2. år: 12%; 3. år: 11%; 4. år: 7%; 5. år: 9%

## **Opkastning:**

1. år: 19%; 2. år: 8%; 3. år: 5 %; 4. år: 3%; 5. år: 0

## **Diaré:**

1. år: 16%; 2. år: 9%; 3. år: 3%; 4. år: 2%; 5. år: 5%









# Cannabis

- (Cannabis sativa) består af omkring 100 stoffer kendt som phytocannabinoider
- Størstedelen af forskningen vedrørende cannabis og behandling af epilepsi har været lavet i forbindelse med anvendelse af THC, som er den psykoaktive komponent
- På det seneste har der også været interesse for at undersøge cannabidiol (CBD), som ikke har psykoaktive egenskaber
- En af udfordringerne er lunefuld og langsom optagelse ved per oral administration - en anden er interaktioner med andre medikamina, som omsættes i leveren via P450 systemet (bl.a. friseum = Clobazam)

# Amerikanske studier

## Patienter med intraktabel epilepsi

- Effekt:
  - 10 patienter (4%) fik forværring
  - 17 patienter (8%) havde ingen effekt
  - 29 patienter (13%) havde uændret antal anfald, men de var kortere
  - 25 patienter (11%) havde 25-50% færre anfald
  - 45 patienter (20%) havde 51-75% færre anfald
  - 75 patienter (33%) havde 76-99 færre anfald
  - 24 patienter (11%) var blevet helt anfaldsfri

# Israelsk studie

- 74 patienter mellem 1-18 år
- Bivirkninger:
  - anfaldsforværring hos 18%
  - Svær træthed hos 22%
  - Mave-tarm symptomer hos 7%

# Amerikansk studie på 18 patienter med Tuberøs Sclerose

- Cannabidiol (CBD), den ikke-psykoaktive komponent
- Før behandling var anfaldshyppigheden 22/uge
- Efter behandling i 3 måneder var anfaldshyppigheden 13/uge, dvs. et fald på ca. 50%



- Tolv (66 %) af de 18 patienter havde mindst én bivirkning relateret til CBD
  - Sløvhed (n = 8, 44 %)
  - ataxia (n = 5, 28 %)
  - diaré (n = 4, 22 %)
- Fjorten (80%) havde bedre kognitive evner
- Tolv (66%) havde forberedninger i forhold til adfærd

# Cannabis-medicin

- Tre typer af cannabis-medicin (mundsprayen Sativex, tabletterne Marinol og Nabilone) er godkendt af Sundhedsstyrelsen i Danmark, og udskrives bl.a. som smerte- og kvalmestillende middel til kræftpatienter og mod muskelstivhed hos sclerosepatienter. Desuden producerer nogle få apoteker lovligt deres egen cannabis-baserede medicin. Disse midler er receptpligtige, og Lægemiddelstyrelsen fraråder selvmedicinering. I 2016 fik godt 200 patienter lovligt cannabis-medicin i Danmark, og tallet er stigende.
- Et dansk forsøg med at udskrive cannabisprodukter, også den rå plante, til nogle enkelte patientgrupper (kræft, sclerose, rygmarvsskader og kroniske smerter; i alt ca. 1500 patienter) skal foregå fra 2018 og fire år frem

# Sativex

- Mundhulespray til behandling af spasmer ved multipel sklerose. Sativex indeholder cannabisekstrakter og er et godkendt lægemiddel i Danmark. Det
- Kan udskrives af speciallæger i neurologi til patienter med multipel sklerose.

# Marinol og Nabilone

- Indeholder syntetisk fremstillede cannabinoider. Producenterne af Marinol og Nabilone har ikke søgt om godkendelse i Danmark.
- Læger kan dog ansøge om udleveringstilladelse til medicin, som ikke er godkendt i Danmark eller som ikke sælges i Danmark.
- Marinol og Nabilone kan importeres fra bl.a. USA, hvis Lægemiddelstyrelsen imødekommer en dansk læges ansøgning om tilladelse til at udskrive det til konkrete patienter

# Magistrelle lægemidler

- Magistrelle lægemidler er lægemidler, der tilberedes på et apotek til den enkelte patient efter recept fra en læge.
- Læger kan ordinere magistrelle lægemidler eksempelvis som kapsler eller olier med indholdsstoffer fra cannabis.

# Magistrelle lægemidler

- Visse apoteker, herunder Glostrup Apotek, fremstiller magistrelle lægemidler
- Lægen, der ordinerer, skal selv tage det fulde ansvar, da medicinen ikke er godkendt af Lægemiddelstyrelsen
- Medicinen er derfor ikke testet for virkninger og bivirkninger i samme omfang som medicin, der er godkendt

# Udleveringstilladelse

- Udleveringstilladelse er en ordning, som gør det muligt for læger at udskrive medicin, som ikke sælges i Danmark
- Læger kan søge Lægemiddelstyrelsen om udleveringstilladelse til lægemidlerne Marinol eller Nabilone
- Får lægen en udleveringstilladelse til konkrete patienter kan medicinen skaffes fra udlandet

# Er det lovligt at sælge cannabisolie i butikker eller webbutikker, som ikke er et apotek?

- Nej. Det er kun apoteker, der har lov til at sælge medicin baseret på cannabis. Og de må kun sælge til personer, der har en recept på medicinen fra en læge.
- Der er desværre webbutikker, der skriver på deres hjemmeside, at de har tilladelse til at sælge cannabisolie i Danmark. Dette er ikke korrekt. Der er ikke givet nogen tilladelser til salg af cannabisolier til almindelige butikker eller webbutikker.



## **Er det lovligt at købe eller sælge THC-olie i butikker eller webbutikker, som ikke er et apotek?**

- THC er et virksomt stof, som er udvundet af cannabisplanten. Stoffet er klassificeret som euforiserende og omfattet af narkotikalovgivningen. Det er ikke lovligt at købe eller sælge THC i almindelige danske butikker og webbutikker.
- Kun apoteker må sælge medicin med THC – og de må kun sælge til patienter, der har en recept på medicinen fra en læge.
- Det er også ulovligt at købe eller besidde medicin med THC, med mindre man personligt har en recept på den pågældende medicin, og det er købt på apoteket.

## Er det lovligt at købe CBD-olie i butikker eller webbutikker, som ikke er et apotek?

- CBD er et aktivt stof udvundet af cannabisplanten. Produkter, som indeholder CBD, kan kaldes medicin
- Det er ikke lovligt at sælge medicin uden en tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.
- Det er Lægemiddelstyrelsens vurdering, at mange CBD-olier er medicin, og det er derfor ikke lovligt at sælge dem i almindelige butikker eller webbutikker.
- Kun apoteker må sælge medicin med CBD – og de må kun sælges til patienter, der har en personlig recept på det fra lægen

# Hvad skal der til for, at flere cannabisprodukter kan blive godkendt som lægemidler?

- Kort fortalt, så skal der først og fremmest være nogen, der ansøger om at få deres cannabisprodukt godkendt som et lægemiddel. Det vil sige en virksomhed, som har tilladelse til at producere lægemidler, skal udvikle et cannabisprodukt og derefter søge om at få produkterne godkendt til det danske marked.
- Virksomheden skal indsende dokumentation for lægemidlets virkning og bivirkninger samt kunne dokumentere, at lægemidlet bliver produceret under godkendte forhold. Formålet med godkendelsesprocedurerne er at sikre, at patienterne ikke får uvirksom eller farlig medicin.

# Kan man få tilskud til medicinsk cannabis?

- Hvis en læge udskriver cannabisbaseret medicin, kan lægen søge Lægemiddelstyrelsen om enkelttilskud til den specifikke patient.
- Lægemiddelstyrelsen kan bevilge enkelttilskud til patienter med sygdomme, hvor det kan sandsynliggøres at cannabisbaseret medicin virker. Som ved andre ikke markedsførte lægemidler kræves desuden, at al anden behandling med godkendte lægemidler til den pågældende sygdom har været afprøvet uden tilstrækkelig effekt.
- Ansøgningerne behandles individuelt efter behandlingsvejledninger fra relevante videnskabelige selskaber.