

Medicinrådets anbefaling
vedr. inebilizumab til
behandling af
neuromyelitis optica
spektrum sygdom

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 27. november 2024

Ikrafttrædelsesdato 27. november 2024

Dokumentnummer 206218

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Inebilizumab (Uplizna)

Indikation Inebilizumab er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelse (NMOSD), som er anti-aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive

Lægemiddelfirma AMGEN

ATC-kode L04AA

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 17. november 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 25. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 15. oktober 2024

Rådets anbefaling 27. november 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 17 uger og 4 dage (89 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende multipel sklerose



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** inebilizumab til behandling af voksne patienter med nervesygdommen neuromyelitis optica spektrum (NMOSD), som er anti-aquaporin-4 immunoglobulin G-seropositive.

Medicinerådet kan på det foreliggende datagrundlag ikke vurdere, om inebilizumab samlet set har bedre eller dårligere effekt og sikkerhedsprofil end den nuværende standardbehandling med rituximab. Begge behandlinger kan reducere risikoen for angreb. De hyppigste bivirkninger ved behandling med inebilizumab og rituximab er infusionsrelaterede bivirkninger og infektioner.

Inebilizumab er væsentligt dyrere end den nuværende behandling. Medicinerådet vurderer, at de samlede omkostninger er for høje i forhold til den store usikkerhed om lægemidlets effekt sammenlignet med den nuværende standardbehandling.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 28. november 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet inebilizumab til behandling af patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Neuromyelitis optica spektrum sygdom

Neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD) er en kronisk inflammatorisk og neurologisk sygdom, der typisk rammer synsnerver og rygsøjlen. Patienter i Danmark har en medianalder på 35 år ved sygdomsdebut.

Patienter med NMOSD vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed, gentagen og langvarig hikke, kvalme og opkastninger samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienter oplever angreb, der kan medføre en vedvarende forværring af symptomer gennem sygdomsforløbet. Den væsentligste sygdomsprogression er således knyttet til angreb, og det er uvist, om sygdommen også progredierer i perioder uden angreb.

Den 1. januar 2024 var der 78 danske patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer (oplyst af skleroseregisteret), og den danske prævalens af NMOSD er i samme størrelsesorden som den globale. Medicinrådet vurderer, at stort set alle 78 patienter er i behandling for NMOSD, og at 4-5 af de patienter årligt vil opleve behandlingssvigt ved rituximab og dermed være kandidater til behandling med inebilizumab. Medicinrådet vurderer ikke, at patienter i velfungerende behandling med rituximab vil skifte til inebilizumab ved en anbefaling. Derudover vurderer Medicinrådet, at der bliver diagnosticeret 5 nye patienter om året, og at de forsat vil blive opstartet i den nuværende standardbehandling. Estimerne er forbundet med stor usikkerhed.

Inebilizumab

Inebilizumab er indiceret til behandling af voksne patienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD), som er anti-aquaporin-4 immunoglobulin G-seropositive. Den anbefalede startdosis er 300 mg intravenøs infusion efterfulgt to uger senere af en 300 mg intravenøs infusion igen. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 300 mg intravenøs infusion hver 6. måned. Inebilizumab er en vedvarende behandling, der kun forventes seponeret ved manglende effekt eller u håndterbare bivirkninger.

Inebilizumab er et monoklonalt antistof, der binder til celleoverfladeantigen CD19, som er til stede på præ-B og modne B-cellelymfocytter. Herved faciliteres B-celle-depletering og undertrykkelse af antistofudskillelse.



Nuværende behandling i Danmark

Der anvendes forskellige off-label lægemidler. Efter den akutte attackbehandling med høj dosis kortikosteroider og plasmaferese, sættes de fleste patienter i forebyggende behandling med rituximab som førstevalg, men azathioprin og mycophenolat mofetil anvendes også.

Effekt og sikkerhed

Virksomheden har baseret sin ansøgning på et RCT (N-MOmentum) af inebilizumab versus placebo og et single-arm-studie af Kim et al., som undersøgte rituximab-behandling af NMOSD. Virksomheden anvender en uforankret MAIC (matching-adjusted indirect comparison) til at sammenligne inebilizumab med rituximab til forebyggelse af attaker. Medicinrådet har valgt at inkludere et RCT (RIN-1) af rituximab versus placebo og dets opfølgingsstudie (RIN-2), hvor alle blev behandlet med rituximab. Der er forskelle i population, rituximab-dosering, co-medicinering med kortikosteroider og definitionen af attack mellem studierne, men samlet set har Medicinrådet ikke fundet anledning til at foretrække studiet af Kim et al. fremfor RIN-studierne.

I N-MOmentums sammenligning mellem inebilizumab og placebo var hazardratioen for første attack på 0,23 (95 % konfidensinterval: 0,12-0,42) i inebilizumabs favør. I sammenligningen (MAIC baseret på N-MOmentum og studiet af Kim et al.) mellem inebilizumab og rituximab var punkttestimatet på 0,58 for den justerede hazardratio for det første attack i inebilizumabs favør, men 95 % konfidensintervallet (0,20-1,44) var meget bredt og også kompatibelt med hazardratioer i rituximabs favør.

I N-MOmentum var den årlige attackrate (ARR) med inklusion af alle attakker 0,097 i inebilizumab-armen og 0,956 i placebo-armen, mens den var 0,34 for den AQP4-positive population behandlet med rituximab i studiet af Kim et al. I RIN-1 var der ingen attakker i rituximab-gruppen, hvorimod der var ARR på 0,321 i placebo-gruppen. I RIN-2 var der 2 attakker blandt 33 patienter fulgt i 1,74 år, og dermed var ARR 0,035 for patienter behandlet med rituximab. ARR for inebilizumab i N-MOmentum og ARR for rituximab RIN-1 og RIN-2 tyder på, at sammenligning af attackraterne fra disse studier ville have resulteret i hazardratio i rituximabs favør.

I N-MOmentum er der også vist gavnlige effekter af inebilizumab på NMOSD-relaterede hospitaliseringer, aktive læsioner på MR-scanning og *expanded disability scale status score* (EDSS-score), hvorimod der ikke kunne vises effekt på helbredsrelateret livskvalitet eller synsskarphed. RIN-1 kunne ikke vise effekt af rituximab på EDSS-score, men viste effekt på *optic nerve and spinal cord impairment score*. De øvrige effektmål blev ikke undersøgt i RIN-studierne eller i studiet af Kim et al.



Infektioner og infusionsrelaterede reaktioner ses ved både inebilizumab og rituximab. Der er også set tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati for begge lægemidler. Rituximab har været anvendt til flere indikationer i mange år, hvorfor sikkerhedsopgørelserne er svært at sammenligne med inebilizumab, der ikke har andre indikationer end neuromyelitis optica spektrum sygdom. Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at kunne konkludere, om der er eventuelle forskelle i sikkerhedsprofil mellem de to lægemidler.

Overordnet er datagrundlaget utilstrækkeligt til at kunne konkludere, om sikkerhedsprofilen for og effekten af inebilizumab er bedre eller dårligere end rituximab. Derfor betragtes inebilizumab og rituximab som ligeværdige.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt to sundhedsøkonomiske analyser, der estimerer omkostningseffektiviteten af inebilizumab til behandling af voksne patienter med AQP4+ NMOSD. En cost-utility analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af inebilizumab sammenlignet med rituximab, og en der estimerer omkostningseffektiviteten af inebilizumab sammenlignet med placebo.

Da rituximab har været benyttet som standardbehandling (off-label) i dansk klinisk praksis til patienter med AQP4+ NMOSD i mange år, og der er relativt lave omkostninger forbundet med behandling med rituximab, vurderer Medicinrådet, at en placebosammenligning ikke er nødvendig. Videre kan Medicinrådet ikke vurdere, om attackraten, som er effektmålet i den sundhedsøkonomiske analyse, jf. Tabel 2, er lavere eller højere for inebilizumab end for rituximab. Derfor udfører Medicinrådet i stedet en simplificeret analyse i form af en omkostningsanalyse, hvori effekt og sikkerhed antages at være sammenlignelige mellem inebilizumab og rituximab. Dermed omfatter den sundhedsøkonomiske analyse kun en sammenligning af omkostninger i år et samt i følgende år.

Resultatet af Medicinrådets omkostningsanalyse, der sammenligner inebilizumab med rituximab, viser, at der er meromkostninger på knap [REDACTED] DKK pr. patient i første år og [REDACTED] DKK i de følgende år ved behandling med inebilizumab sammenlignet med rituximab. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

	Inebilizumab [DKK]	Rituximab [DKK]	Forskel [DKK]
Totale omkostninger pr. patient første år, SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger pr. patient efterfølgende år, SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. patient første år, AIP		1.100.000	
Forskel i omkostninger pr. patient efterfølgende år, AIP		725.000	



Tabel 2. Opsummering af væsentligste usikkerheder i vurderingen

Usikkerhed	Beskrivelse af usikkerhed	Håndtering	Henvisning
Relativ effekt	Der er foretaget en uforankret indirekte sammenligning baseret på studier, hvor der er usikkerhed, om studierne er tilstrækkelig ens, og om forskellene kan justeres væk. Overordnet er datagrundlaget utilstrækkeligt til at kunne konkludere, at der er en forskel i effekt og sikkerhed mellem inebilizumab og rituximab.	Medicinrådet kan ikke vurdere, om attackraten er lavere eller højere for inebilizumab end rituximab, hvorfor Medicinrådet begrænser den sundhedsøkonomiske analyse til en omkostningsanalyse.	Se afsnit 2.3.1-2.3.5

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at fem nye patienter vil blive behandlet med inebilizumab årligt ved en anbefaling til den pågældende indikation og benytter dette i sin budgetkonsekvensanalyse. På baggrund af dette estimerer Medicinrådet, at budgetkonsekvenserne ved anbefaling af inebilizumab vil være ca. ■■■ mio. DKK i SAIP i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Neuromyelitis optica spektrum sygdom	11
1.3	Inebilizumab.....	13
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	N-MOmentum.....	16
2.2.2	Studie af Kim et al. fra 2011.....	16
2.2.3	RIN-1	16
2.2.4	RIN-2	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	17
2.3.2	Co-medicinering i form af kortikosteroider	18
2.3.3	Intervention	19
2.3.4	Komparator.....	20
2.3.5	Effektmål.....	21
2.4	Sammenligning af effekt	21
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	21
2.4.2	Oversigt over effektestimater	22
2.4.3	Attakrate	23
2.4.4	EDSS score og QOSI.....	26
2.4.5	Ændring i synsskarphed	27
2.4.6	Aktive læsioner på MR-skanning	27
2.4.7	NMOSD-relaterede hospitaliseringer.....	27
2.4.8	Helbredsrelateret livskvalitet målt ved SF-36.....	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	29
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	29
3.1	Analyseperspektiv.....	30
3.2	Model.....	30
3.3	Omkostninger	30
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	31
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	31
3.5	Resultater.....	32
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	32
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	32



4.	Budgetkonsekvenser.....	32
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	32
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	33
5.	Referencer.....	34
6.	Sammensætning af fagudvalg	36
7.	Versionslog.....	37
8.	Bilag 1	38



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 36.



Begreber og forkortelser

ARR	Årlig attackrate
CUA:	<i>Cost utility analysis</i>
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
QOSI	<i>Quantification of optic nerve and spinal cord impairment</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet inebilizumab til behandling af voksne patienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD), som har antistoffer mod aquaporin-4 immunoglobulin G (AQP4+).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Amgen.

Amgen fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 25. april 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Neuromyelitis optica spektrum sygdom

Neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD) er en kronisk inflammatorisk og neurologisk sygdom, der typisk rammer synsnerver og rygmærven. Patienter i Danmark har en medianalder på 35 år ved sygdomsdebut, men NMOSD kan ramme i alle aldre [2]. Cirka 90% af patienterne er kvinder.

NMOSD er karakteriseret ved inflammation i det centrale nervesystem, der fører til demyelinisering med tab af gliaceller og neuroner og dermed neurologisk funktionstab. Patienter med NMOSD vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed, gentagen og langvarig hikke, kvalme og opkastninger samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienter oplever angreb, der kan medføre en vedvarende forværring af symptomer gennem sygdomsforløbet [3]. Den væsentligste sygdomsprogression er således knyttet til angreb, og det er uvist, om sygdommen også progredierer i perioder uden angreb. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt angreb indenfor et år efter første angreb. Det er rapporteret, at cirka 90% af patienterne har gentagne anfald, mens 10% blot har et enkelt anfald og således har en bedre prognose. Median levealder var 64 år i en dansk NMOSD-kohorte fulgt fra 2006 til 2021, mens levealderen i den generelle danske population (matchet på køn, alder og kalenderår) var 83 år [4].

Funktionsniveauet måles som regel med den såkaldte *Expanded Disability Status Scale* score (EDSS score), som er udviklet til at måle funktionsniveau hos patienter med multipel sklerose (MS). EDSS går fra 0 (ingen neurologiske symptomer) til 10 (død), og eksempelvis svarer en EDSS-score på 4 til besvær ved almindelig gang og en score på 7 til at være kørestolsbruger. EDSS-scoren måler funktioner indenfor otte systemer ('funktionelle systemer'): synsfunktion, hjernestammen, kræfter og reflekser,



koordinering og balance, det sensoriske, mave-tarm-system, blærefunktion og hukommelse. EDSS-score beror på både patientrapportering (herunder af gangfunktion, som er behæftet med betydelige fejlskøn) og objektive fund. En anden skala til at måle funktionsniveau er Quantification of nerve and spinal cord impairment (QOSI), hvor der gives en score fra 0 (bedst) til 8 (værst) for synsskarphe, 0-7 for motorisk funktion, 0-5 for sensorisk funktion og 0-5 for blære- og tarmfunktion.

Sygdommens kliniske fremtræden deler mange ligheder med MS, men adskiller sig især ved, at den underliggende patologi er forskellig. Hos NMOSD er det primært astrocytterne, der er mål for kroppens immunreaktion, hvor det hos MS er oligodendrocytterne, der rammes. I begge tilfælde fører det til skader på neuroner i det centrale nervesystem, der fører til de symptomer, som er beskrevet ovenfor. Hos patienter med NMOSD bliver rygmarv og synsnerve ofte ramt – derfor er synsproblemer og medullært tværsnitssyndrom (rygmarsbeskadigelse i form af lammelser og tab af følesans) hyppige og alvorlige manifestationer af sygdommen. Et NMOSD-attak kan true patientens førlighed eller syn, men ofte vil akut behandling af attacker have en effekt på patientens funktionsniveau. Der er flere attacker hos patienter med NMOSD end patienter med MS, og attackerne vil oftere medføre varige skader hos patienter med NMOSD end hos patienter med MS. I modsætning til MS ses milde forløb af NMOSD sjældent.

Hos ca. 75-80 % af patienterne med NMOSD er antistoffer mod proteinet aquaporin 4 (AQP4) til stede i blodet. AQP4 er især til stede på astrocytternes endefødder [3,4]. AQP4-status har betydning for effekten af lægemidler mod NMOSD, og flere af lægemidlerne (herunder inebilizumab) til NMOSD har kun indikation til AQP4-antistof-positive. Det er ikke alle med AQP4-IgG-antistoffer, der opfylder de kliniske kriterier for NMOSD.

De diagnostiske kriterier for AQP4-positive NMOSD er 1) tilstedeværelse af mindst et af følgende kliniske karakteristika: Optisk neuritis, akut myelitis, area postrema syndrom (episode med uforklarlig hikke eller kvalme og opkast), akut hjernestamme syndrom, symptomatisk narkolepsi eller akut mellemhjerne klinisk syndrom med NMOSD-typiske mellemhjerne MR-læsioner, symptomatisk cerebralt syndrom med NMOSD-typiske hjernelæsioner; 2) positiv test for AQP4-IgG; 3) udelukkelse af differentialdiagnoser.

Den 1.1.2024 var der 78 danske patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer (oplyst af skleroseregisteret), og den danske prævalens af NMOSD er i samme størrelsesorden som den globale [3] [1]. Medicinrådet antager, at stort set alle 78 patienter er i behandling for NMOSD, og at 4-5 af de patienter årligt vil opleve behandlingssvigt ved rituximab, og dermed være kandidater til behandling med inebilizumab. Medicinrådet vurderer ikke, at patienter i velfungerende behandling med rituximab vil skifte til inebilizumab ved en anbefaling. Derudover vurderer Medicinrådet, at der bliver diagnosticeret fem nye patienter om året, og at de forsat vil blive opstartet i den nuværende standardbehandling. Estimerne er forbundet med stor usikkerhed.



1.3 Inebilizumab

Inebilizumab (handelsnavn: uplizna) er indiceret til behandling af voksne patienter med neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD), som er anti-aquaporin-4 immunoglobulin G-seropositive. Den anbefalede startdosis er 300 mg intravenøs infusion efterfulgt 2 uger senere af en anden 300 mg intravenøs infusion. Den anbefalede vedligeholdelsesdosis er 300 mg intravenøs infusion hver 6. måned. Inebilizumab er til vedvarende behandling.

Inebilizumab er et monoklonalt antistof, der binder til celleoverfladeantigen CD19, som er til stede på præ-B og modne B-cellelymfocytter. Herved faciliteres B-celle-depletering og undertrykkelse af antistofudskillelse. Desuden menes interaktionen mellem B-celler og T-celler og produktion af inflammatoriske mediatorer at blive påvirket.

1.4 Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at forsinke/hindre angreb, hindre varig funktionsnedsættelse og forbedre livskvaliteten. Dansk standardbehandling af patienter med NMOSD kan opsummeres således: Efter den akutte angrebsbehandling (højdosis methylprednisolon (1000mg x 1 dagligt i 3 dage, eventuelt yderligere 2 dage hvis manglende effekt), plasmaferese (5 plasmaseparationer fordelt over 10 dage ved svære angreb eller intravenøs immunoglobulin (2 g/kg fordelt på 1 dosis dagligt over 2 til 5 dage)) sættes de fleste patienter i forebyggende behandling med rituximab som første valg, men azathioprin og mycophenolat mofetil anvendes også. Derudover kan der gives lav-dosis methylprednisolon i nogle uger til måneder med en individualiseret nedtrapning. Hvis der er bivirkninger, kontraindikationer, eller hvis ovenstående lægemidler ikke er effektive, er alternative behandlingsmuligheder yderst begrænsede. En del patienter har andre autoimmune sygdomme, hvilket der skal tages højde for ved valg af behandling.

Medicinerådet har tidligere vurderet to andre lægemidler til indikation NMOSD. Her blev der sammenlignet med placebo, men perspektiveret i forhold til andre lægemidler. Det drejer om vurderingen af eculizumab i juni 2021 og af satralizumab i marts 2022.

Vurderingerne kan findes her: [Medicinerådets anbefaling vedrørende eculizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom](#) og [Medicinerådets anbefaling vedrørende satralizumab til behandling af neuromyelitis optica spectrum sygdom](#).



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning. På baggrund af denne litteratursøgning udvælger ansøger et enkelt studie til at belyse attackraten ved rituximab-behandling. Medicinrådet vurderer, at et randomiseret, placebokontrolleret studie af rituximab (RIN-1) og open-label opfølgingsstudie (RIN-2) er relevante at inddrage. Dette diskuteres i afsnit 2.3.



2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel .

Tabel 3. Studier af inebilizumab og rituximab til patienter med NMOSD

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
N-MOMentum trial [NCT02200770]	Voksne patienter (subpopulati on med AQP4+ NMOSD)	Inebilizumab	Placebo	Attakker (opgørelser baseret på <i>time-to- event data</i> for første attak og for alle attakker rapporteret som årlig attackrate), forværring af EDSS, ændring i synsskarphed, kumulativ total aktiv MR-læsioner og NMOSD-relaterede hospitaliseringer	Hazard ratio baseret på tid til første attak i ansøgers analyse
Studie af Kim et al.	Voksne patienter med NMOSD (subpopulati on med AQP4+)	Rituximab	Ingen	Attakker (opgørelser baseret på <i>time-to- event data</i> for første attak og for alle attakker) og ændring i EDSS	Hazard ratio baseret på tid til første attak i ansøgers analyse
RIN-1	Voksne patienter med AQP4+ NMOSD	Rituximab	Placebo	Attakker (opgørelser baseret på <i>time-to- event data</i> for første attak og alle attakker), ændring i EDSS og skade på rygmarv eller synsnerve målt ved QOSI	Estimaterne fra RIN- studierne er ikke anvendt i ansøgers CUA, men de er medvirkende til, at Medicinrådet har valgt at lave en omkostningsanalyse i stedet for en CUA.
RIN-2	Voksne patienter med AQP4+ NMOSD	Rituximab	Ingen	Attakker (opgørelser baseret på <i>time-to- event data</i> for først attak og alle attakker), ændring i EDSS og skade på rygmarv eller synsnerve målt ved QOSI	Estimaterne fra RIN- studierne er ikke anvendt i ansøgers CUA, men de er medvirkende til, at Medicinrådet har valgt at lave en omkostningsanalyse i stedet for en CUA.

AQP4-positive, aquaporin-4 positive; EDSS, Expanded Disability Status Scale; QOSI, quantification of optic nerve and spinal cord impairment



2.2.1 N-MOmentum

N-MOmentum [5] er et multicenter, dobbelt-blindet, randomiseret placebo-kontrolleret fase 2/3 studie af inebilizumab til NMOSD. Den randomiserede periode varede indtil første attacke eller dag 197, hvorefter alle blev tilbudt mindst ét års open-label behandling med inebilizumab.

Studiet randomiserede 231 patienter, hvoraf 175 (161 AQP4-positive) patienter blev randomiseret til behandling med inebilizumab og 56 (52 AQP4-positive) til behandling med placebo. Blandt de inebilizumab-randomiserede gennemførte 169 patienter den randomiserede periode, mens 54 placebo-randomiserede patienter gennemførte den randomiserede periode.

2.2.2 Studie af Kim et al. fra 2011

I studiet af Kim et al. fik alle 30 inkluderede patienter open-label behandling med rituximab i 24 måneder [6]. 70% af patienterne var AQP4-positive. Virksomheden bruger dette studie til få et estimat for attackraten under behandling med rituximab.

2.2.3 RIN-1

RIN-1 er det eneste dobbelt-blindede, randomiserede placebo-kontrolleret studie af rituximab til NMOSD [7]. Studiet varede 72 uger og inkluderede 38 AQP4-positive (og tidligere positive) patienter, hvoraf 19 blev randomiseret til placebo og 19 til rituximab. Tre patienter ophørte med behandling i rituximab-gruppen, mens ingen patienter ophørte med placebo-behandling.

2.2.4 RIN-2

RIN-2 inkluderede deltagere efter de 72 ugers behandling i RIN-1 [8]. I RIN-2 blev alle 33 behandlet med open-label rituximab. Patienterne blev i gennemsnit fulgt 20,5 måneder.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med AQP4-positiv NMOSD	Population svarer overordnet til dansk klinisk praksis	Patienter med AQP4-positiv NMOSD



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Intervention	Inebilizumab	Inebilizumab er relevant for dansk klinisk praksis	Inebilizumab
Komparator	Placebo og rituximab	Placebo har begrænset relevans, idet der er flere behandlingsalternativer, herunder rituximab, som er en relevant komparator	Placebo og rituximab
Effektmål	Attakker (tid til første attack og årlig attackrate baseret på alle attakker), forværring af EDSS, QOSI, ændring i synsskarphe de , kumulativ total aktiv MR-læsioner og NMOSD-relaterede hospitaliseringer	De væsentligste effektmål er inkluderet, men sammenligningen mellem inebilizumab og rituximab er begrænset af kun at være udført for attakker.	Attakker (hazard ratio baseret på tid til første attack) i ansøgers analyse.

AQP4-positive, aquaporin-4 positive; EDSS, Expanded Disability Status Scale; QOSI, quantification of optic nerve and spinal cord impairment

2.3.1 Population

Populationen i ansøgningen herunder i den sundhedsøkonomiske model er voksne patienter med AQP4-positiv NMOSD.

Populationen i dansk klinisk praksis beskrives med estimater fra en publikation af Papp et al. fra 2024 [9], som karakteriserer den danske population af patienter med AQP4-positiv NMOSD. Målpopulationen i sammenligninger mellem inebilizumab og rituximab (herunder i den sundhedsøkonomiske model) er den AQP4-positive population fra N-MOmentum. Populationskarakteristika ses i Tabel 5.

Populationen i studiet af Kim et al. er fra Korea, mens population i N-MOmentum var global (cirka 20% asiatisk). Population i RIN-studierne var asiatisk.



Tabel 5. Baseline karakteristika fra AQP4-positive i N-MOmentum, studiet af Kim et al., RIN-studierne og Danmark

Karakteristika	N-Momentum (N=213)	Kim et al. (N=21)	RIN-1 (N=38)	RIN-2 (N=33)	Danmark (N=66)
Alder (år)	Median: 43	Median: 41	Gennemsnit: 50	Gennemsnit: 51,5	Gennemsnit: 48
Kvinder, andel	94%	95%	94%	94%	89%
EDSS-score, gennemsnit	3,8	4,8	3,8	3,5	4,6
ARR, gennemsnit	1,6	1,9	1,1	I RIN-1: 0,321 placebo-gruppen og 0 i rituximab-gruppen	Ikke rapporteret

AAR, årlig attackrate; AQP4-positive, aquaporin-4 positive; EDSS, Expanded Disability Status Scale;

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at det er væsentligt, at sammenligningen mellem inebilizumab og rituximab baseres på studier med ensartede populationer. Populationerne i studiet af Kim et al. og RIN-studierne ikke giver anledning til at foretrække det ene studie fremfor for det andet i sammenligningen med N-MOmentum. RIN-studierne kunne foretrækkes til sammenligning med N-MOmentum på baggrund af EDSS-scoren, men studiet af Kim et al. kunne foretrækkes over RIN-2 på baggrund af ARR. Den høje attackrate og EDSS-score ved baseline i studiet Kim et al. kan medvirke til en højere attackrate i opfølgingsperioden i dette studie end i RIN-studierne.

2.3.2 Co-medicinering i form af kortikosteroider

I N-MOmentum fik alle deltagerne prednison 20 mg dagligt mellem dag 1 og 14 og derefter nedtrapning til 0 mg ved dag 21.

I studiet af Kim et al. var der kun 1 ud af 30 patienter, der fik kortikosteroidbehandling (ud over behandling i forbindelse med attacker).

Ved baseline i RIN-1 var den daglige prednisolonbehandling 5-10 mg hos 26%, 11-20 mg hos 53% og 21-30 mg hos 21 %. Denne prednisolonbehandling blev nedtrappet indtil 2 mg dagligt fra uge 8 og frem.

Ved baseline i RIN-2 fik deltagerne gennemsnitligt 6,7 mg prednisolon, som fra uge 8 var protokolleret til at nedtrappes med 2,5-5 mg per uge indtil 0 mg ved uge 16. Ingen brug af kortikosteroider blev opnået for 90% af deltagerne.



I dansk klinisk praksis kan der gives vedligeholdelsesbehandling med lav-dosis methylprednisolon. I dansk klinisk praksis kan denne vare fra nogle uger til nogle måneder. Der er en individualiseret nedtrapning.

Co-medicineringen med kortikosteroider er opsummeret i Tabel 6.

Tabel 6. Co-medicinering med kortikosteroider i N-MOmentum, studiet af Kim et al., RIN-studierne og Danmark

	N- Momen- tum	Kim et al.	RIN-1	RIN-2	Danmark
Kortiko- steroider	Dag 1-14: 20 mg/dagligt Dag 21: Nedtrapning til 0 mg/dagligt	Tæt på ingen	Ved baseline: 26 %: 5-10 mg/dagligt 53%: 11-20 mg/dagligt 21%: 21-30 mg/dagligt. Fra uge 8: Nedtrapning til 2 mg/dagligt	Ved baseline: Gennemsnitli gt 6,7 mg/dagligt Nedtrapning Fra uge 8: Nedtrapning indtil 0 mg /dagligt ved uge 16 (opnået for 90%)	Individualiser et behandling i uger til måneder

Medicinerådets vurdering af co-medicinering i form af kortikosteroider

I dansk klinisk praksis vil kortikosteroidbehandling forventeligt blive givet i en overlappende periode med rituximab-behandling. Det er usikkert, om det forventede overlap i dansk klinisk praksis svarer til overlappet i N-MOmentum. Kortikosteroider som vedligeholdelsesbehandling har muligvis en effekt på attackrate, hvilket er et argument for at anvende studier med ensartet kortikosteroidbehandling i sammenligningen mellem rituximab og inebilizumab.

Der er mindre kortikosteroidbehandling i Kim et al. end i N-MOmentum, og der er kortikosteroidbehandling i længere tid i RIN-studierne og dansk klinisk praksis end i N-MOmentum, men det er muligt at fokusere på den steroidfri periode af RIN-2 og en tilsvarende periode i N-MOmentum (se afsnit 2.4.3 Attackrate).

2.3.3 Intervention

I N-MOmentum modtog patienterne induktionsbehandling med i.v. inebilizumab 300 mg på dag 1 og dag 15 (svarende til produktresuméet) i den randomiserede periode. I open-label perioden, som for de fleste startede ved cirka dag 197, var vedligeholdelsesbehandling 300 mg hver 6. måned (svarende til produktresuméet).



Derudover modtog alle deltagerne prednison 20 mg om dagen mellem dag 1 og 14, hvorefter der blev nedtrappet til dag 21. I produktresuméet er angivet følgende præmedicinering: "Præmedicinering med et kortikosteroid (f.eks. methylprednisolon 80-125 mg intravenøs eller tilsvarende) skal administreres ca. 30 minutter før hver infusion af inebilizumab, og et antihistamin (f.eks. difenhydramin 25-50 mg peroralt eller tilsvarende) og et antipyretikum (f.eks. paracetamol 500- 650 mg peroralt eller tilsvarende) ca. 30-60 minutter før hver infusion af inebilizumab".

Produktresuméet angiver, at det skal overvejes at seponere behandlingen, hvis en patient udvikler en alvorlig opportunistisk infektion eller tilbagevendende infektion, hvis immunglobulin-niveauer antyder svækket immunforsvar. Ved det første tegn eller symptom, som kan give mistanke om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), skal behandling med inebilizumab stilles i bero, indtil PML er blevet udelukket.

Der var 4 ud af 161 AQP4-positive patienter, der ophørte med inebilizumab-behandling i den randomiserede kontrollerede periode af N-MOmentum.

Medicinrådets vurdering af intervention

Inebilizumab doseringen svarer til den relevante dosering i dansk klinisk praksis.

2.3.4 Komparator

Ansøger har sammenlignet med rituximab, som anvendes off-label i behandlingen af NMOSD i Danmark. Da rituximab til NMOSD ikke har været vurderet af Medicinrådet, inddrages også sammenligningen af inebilizumab versus placebo fra N-MOmentum. Rituximabs patent er udløbet, og biosimilært rituximab er tilgængeligt i Danmark.

I studiet af Kim et al., RIN-1 og RIN-2 er anvendt følgende dosering af i.v. rituximab: Enten 375 mg/m² én gang om ugen i fire uger eller 1.000 mg på cirka dag 1 og 15 (kun anvendt i studiet af Kim et al. og RIN-2). Derefter er der forskelle mellem studierne. I studiet af Kim et al. blev der givet 375 mg/m², udelukkende når niveauet af hukommelses-B-celler kom over 0,05% af mononukleære celler i perifært blod. Det mediane antal vedligeholdelsesdoser var 3 i studiet af Kim et al. I RIN-1 blev der givet 1000 mg ved måned 6, 6,5, 12 og 12,5. I RIN-2 blev der givet 1000 mg to gange (ét sæt) på to uger, når niveauet af CD19- eller CD20-positive B-celler kom over 1% af den totale lymfocyt-population. Det mediane antal sæt rituximab i RIN-2 var 3 (dvs. 6 doser af 1000 mg), og den gennemsnitlige tid mellem to vedligeholdelsessæt var 9,5 måneder.

I dansk klinisk praksis gives der indledningsvist induktionsbehandling 1.000 mg rituximab på dag 1 og dag 15. Vedligeholdelsesbehandling (1000 mg) gives hvert halve år de første par år, hvorefter der kan foretages individualiseret forlænget doseringsinterval på baggrund af B-celle-niveau.



Medicinerådets vurdering af komparator

I studiet af Kim et al og RIN-2 var der ikke vedligeholdelsesbehandling på fastlagte tidspunkter. Vedligeholdelsesbehandling i RIN-2 bestod af 2 gange 1000 mg, mens den i studiet af Kim et al. var 375 mg/m² svarende til cirka 1000 mg, og dermed fik patienterne mere rituximab-behandling i RIN-2 end i studiet af Kim et al. Der blev også givet mere rituximab i RIN-1 end i studiet af Kim et al. Det kan muligvis have gjort rituximab-behandlingen mindre effektiv i studiet af Kim et al. end dansk klinisk praksis og RIN-studierne.

2.3.5 Effektmål

Virksomheden har indsendt data fra N-MOmentum for attackrate, forværring af EDSS score, synsskarphe, læsioner på MR-scanning, NMOSD-relaterede hospitaliseringer og helbredsrelaterede livskvalitet for sammenligningen mellem inebilizumab og placebo. Sammenligning mellem inebilizumab og rituximab er kun gjort for attackrate. Medicinerådets efterspørgsel efter sammenligning mellem inebilizumab og rituximab for de øvrige ovenstående effektmål er ikke imødekommet af virksomheden. Virksomhedens begrundelse er manglende tilgængelighed af effektmål i publikationen af Kim et al. undtagen for EDSS-score. I forhold til EDSS-scoren argumenterer virksomheden, at den sundhedsøkonomiske models estimat for EDSS-scoren er tilstrækkeligt.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Inklusion af flere effektmål i sammenligningen mellem inebilizumab og rituximab havde givet et bedre klinisk grundlag for at vurdere inebilizumabs effekt. i forhold til rituximabs effekt. Virksomhedens estimat for EDSS-scoren i inebilizumab versus rituximab er forbundet med stor usikkerhed, da det afhænger af den meget usikre attack-hazardratio for inebilizumab versus rituximab.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Inebilizumab er sammenlignet med placebo ved hjælp af *intention-to-treat* analyser.

Ansøger har sammenlignet inebilizumab med rituximab ved en uforankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC) vægtet sådan, at median-alder, køn (andel af mænd vs. kvinder) og gennemsnitlig ARR svarer til populationen i studiet af Kim et al. Vægtningen førte til, at den effektive sample størrelse i N-MOmentum svarer til 176 patienter (mens den var 213 i analyser uden vægtning).

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Det er tvivlsomt, om inklusion af alder, køn og ARR dækker alle prognostiske variable og effektmodifikatorer, som det er nødvendigt i en uforankret MAIC.



Medicinerådet vurderer ikke, at studiet af Kim et al. bør foretrækkes fremfor RIN-1 og RIN-2 til sammenligningen mellem inebilizumab og rituximab. Derfor inkluderer Medicinerådet RIN-studierne i vurderingen af inebilizumab versus rituximab. Baggrunden for dette fremgår af afsnit 2.3.2, afsnit 2.3.4 og afsnit 2.4.3.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Effektestimater fra sammenligningen mellem inebilizumab og placebo fra N-MOmentum og sammenligningen mellem inebilizumab og rituximab.

Tabel 7. Effektestimater for AQP4-positive patienter fra N-MOmentum

Effekt mål	Inebilizumab*	Placebo*	Resultat (95% CI)*
Tid til første attack	Andel med mindst ét attack: 11% (18/161)	Andel med mindst ét attack: 42% (22/52)	Hazardratio: 0,23 (0,12-0,42)
Årlig attackrate, attacker per år	År 1: 1,85 År 1-4: 0,097	0,956	NA
Forværring af EDSS-score, andel	16% (25/161)	35% (18/52)	Odds ratio: 0,37 (0,18-0,76)
Ændring i synsskarphed, gennemsnit	0,562 bogstaver	0,600 bogstaver	Difference: -0,04 (-2,31-2,22)
Aktive læsioner på MR-skanning, gennemsnit	1,7	2,3	Rate-ratio: 0,57 (0,39-0,87)
NMOSD-relaterede hospitaliseringer, gennemsnit	1,0	1,4	Rate-ratio: 0,26 (0,09-0,74)
Score på mental komponent fra SF-36 ved uge 28, gennemsnit	50,277	49,291	Difference: -1,06 (-4,39-2,27)
Score på fysisk komponent fra SF-36 ved uge 28, gennemsnit	43,49	39,48	Difference: 0,70 (-2,05-3,45)

*estimer stammer fra publikationen af Cree et al. 2019 [5] med undtagelse af den årlige attackrate, som stammer fra publikationen af Cree et al 2024 AQP4-positive, aquaporin-4 positive; EDSS, Expanded Disability Status Scale; QOSI, quantification of optic nerve and spinal cord impairment.



2.4.3 Attakrate

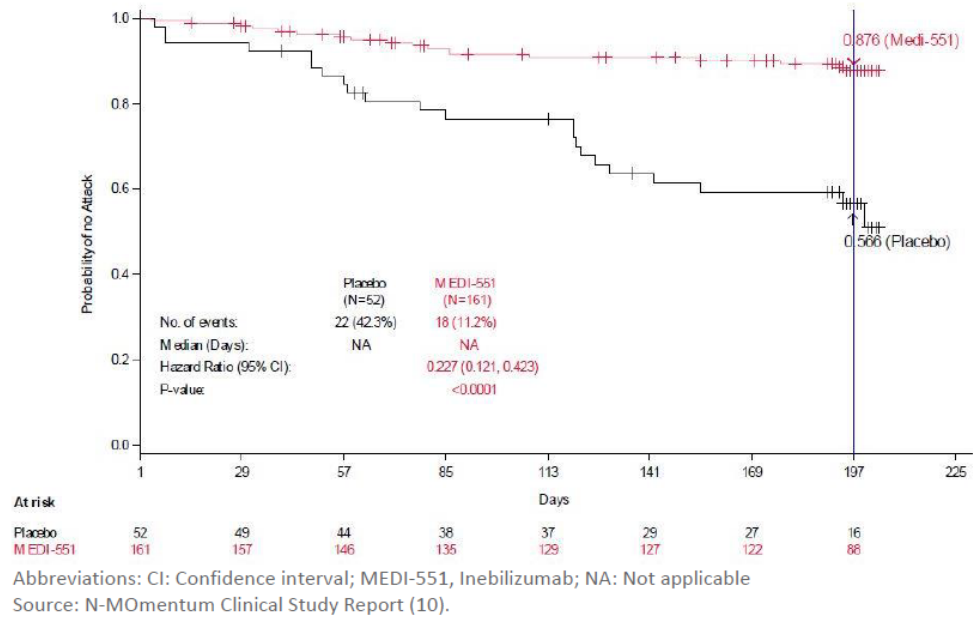
I N-MOmentum blev et attack defineret (se bilag 1 for detaljer) ved ændringer i synsundersøgelser, forværring symptomer fra det centrale nervesystem i tillæg til nye fund på MR-skanninger, eller (pyramidal) skeletmuskel-, blære/tarm- og sensoriske symptomer målt ved følgende: 1) Øgning på mindst 2 point i funktionelle scorer; 2) øgning på mindst 1 point i EDDS hvis seneste EDSS-score var på mindst 5,5 point; 3) Nye MR-fund og samtidig øgning på mindst 1 point i mindst to funktionelle scorer, hvis senest funktionelle score var over 1; 4) Nye MR-fund og samtidig forværring på mindst 0,5 EDSS-point hvis seneste EDSS-score var på mindst 5,5.

Der var 28 måneders opfølgning. Attakkerne blev vurderet af en bedømmelseskomite, men i sammenligningen med rituximab er et krav om bekræftelse fra bedømmelseskomiteen ikke blevet anvendt, fordi ansøger vurderer, at der ikke er anvendt en bedømmelseskomite i studiet af Kim et al.

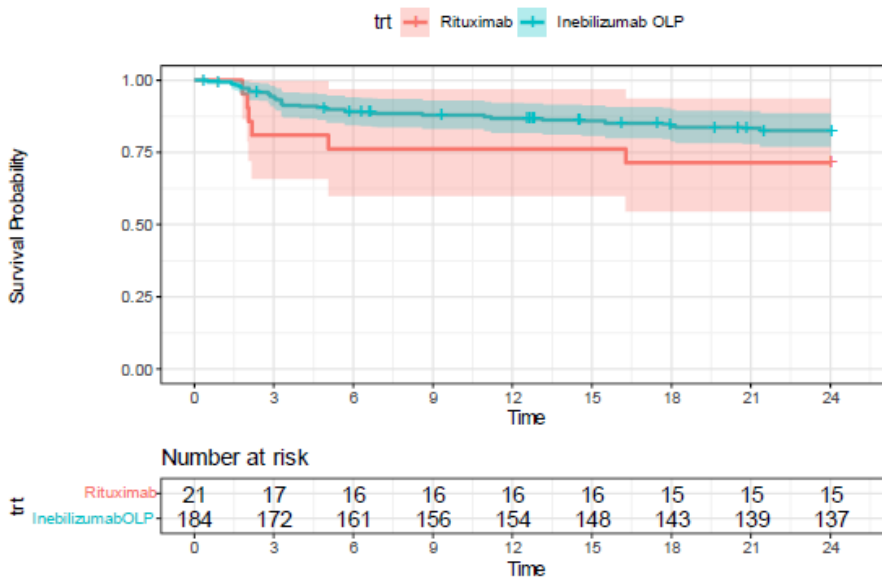
I studiet af Kim et al. blev et attack defineret ved objektiv forværring af neurologiske symptomer af mindst 24 timers varighed. En forværring blev defineret ved opfyldelse af mindst ét af følgende kriterier: 1) øgning af EDSS-scoren på mindst 0,5; 2) øgning på mindst 1 i to forskellige funktionelle systemer af EDSS-scoren; 3) øgning på mindst 2 point i ét af de funktionelle systemer (undtagen tarm/blære og cerebrale funktionelle systemer). Der var 24 måneders opfølgning. Det er ikke rapporteret, at en bedømmelseskomité vurderede attackerne.

I RIN-studierne blev et attack defineret ved nye symptomer, som stemmer overens med læsion i det centrale nervesystem med samtidige fund af nye/forværrede læsioner. En diagnose med optisk neuritis kræver yderligere fund ved MR-skanning eller neurofysiologi. Der var 1,38 års opfølgning i RIN-1 og 1,74 i RIN-2.

I sammenligning mellem inebilizumab og placebo var hazardratioen for tid til første attack på 0,23 (95% konfidensinterval: 0,12-0,42) i inebilizumabs favør og Kaplan-Meier kurver ses i Figur 1. I sammenligning mellem inebilizumab og rituximab var punktestimatet på 0,58 for den justerede hazardratio for det første attack også i inebilizumabs favør, men 95% konfidensintervallet (0,20-1,44) var meget bredt og også kompatibelt med hazardratioer i rituximabs favør. Inklusion af open-label perioden havde en lille indflydelse på resultatet. Kaplan-Meier kurver ses i Figur 1 og Figur 2.



Figur 1. Sandsynligheden for ikke at have fået et attack i inebilizumab-armen (Medi-551, rød) og placebo-armen (sort) i N-MOMentum



Figur 2. Sandsynligheden for ikke at få et attack for inebilizumab (grøn) og rituximab (rød) baseret på en uforankret MAIC med data fra N-MOMentum og studiet af Kim et al.



I i N-MOmentum var ARR baseret på alle attacker 0,097 i inebilizumab-armen og 0,956 i placebo-armen inden skift til inebilizumab-behandling (senest ved dag 197) [10], mens den var 0,339 for den AQP4-positive population behandlet med rituximab i studiet af Kim et al. (Tabel 8). I RIN-1 var der ingen attacker i rituximab-gruppen, hvorimod der var ARR på 0,321 i placebogruppen (der var ingen, som havde flere attacker). I RIN-2 var der 2 attacker blandt 33 patienter fulgt i 1,74 år, og dermed var ARR 0,035 for patienter behandlet med rituximab (der var ingen, som havde flere attacker). Ved eksklusion af de første 16 uger (hvor der var steroidbehandling) i RIN-2 ville opfølgingsperioden være 1,43 år og ARR 0,042 (de to attacker skete tilsyneladende ikke i de første 16 uger). Perioden for RIN-2 var cirka 1,4 år efter randomisering i RIN-1, og dermed havde halvdelen af patienterne været i behandling cirka 1,4 år ved starten af RIN-2. I N-MOmentum var ARR 0,06 i inebilizumab-armen i perioden fra 1,5 år til 2,5 år efter baseline [11].

Tabel 8. Årlig attackrate baseret på alle attacker

Studie	Periode	Inebilizumab eller rituximab	Placebo
N-MOmentum* (inebilizumab)	Den totale periode: 4 år	0,097	0,956
	1 år (fra baseline)	0,185	Placebo kun indtil dag 197
	År 1,5-2,5**	0,06	Placebo kun indtil dag 197
Kim et al. (rituximab)	Den totale periode: 2 år	0,339	Ingen placebo-arm
RIN-1 (rituximab)	Den totale periode: 1,38 år	0	0,321
RIN-2 (rituximab)	Den totale periode: 1,74 år (1,38 år efter baseline i RIN-1)	0,035	Ingen placebo-arm
	Ved eksklusion af de første 16 uger, hvor der var steroidbehandling: 1,43 år	0,042	Ingen placebo-arm

*estimer for inebilizumab i den AQP-4-positive population fra øvrige perioder: 0,066 i år 2, 0,070 i år 3 og 0,022 i år 4.

**Denne periode, som minder om perioden for RIN-2, er kun rapporteret for den totale NMOSD-population.



Medicinrådets vurdering af attackrate

Definitionen af et attack varierer mellem studierne, og Medicinrådet finder ikke anledning til at foretrække definitionen i Kim et al. versus definitionen i RIN-studierne til sammenligning med N-MOmentum.

Forskelle i populationen og i prednisolonbehandlingen (beskrevet i afsnit 0, afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.4) mellem N-MOmentum, Kim et al. og RIN-studierne er også en begrænsning for sammenligningerne. Det lader dog ikke til, at et fravær af prednisolonbehandling i RIN-2 ville have forårsaget, at ARR havde været højere i RIN-2 end i N-MOmentum. Derudover sker en stor andel af attackerne i publikationen af Kim et al. indenfor de første tre måneder (se figur 2), hvilket kan skyldes fraværet af co-medicinering med kortikosteroider.

Overordnet er det usikkert, om studiet af Kim et al. er velegnet til at belyse den årlige attackrate ved rituximab-behandling i Danmark, eller om den cirka 10 gange lavere årlige attackrate fra RIN-2 er mere retvisende. ARR fra N-MOmentum og RIN-2 tyder på, at sammenligning af attackraterne fra disse studier ville have resulteret i hazardratio i rituximabs favør.

2.4.4 EDSS score og QOSI

Forværring

I N-MOmentum blev forværring i EDSS-score defineret ved opfyldelse af mindst ét af følgende kriterier ved sidste klinikbesøg: 1) Forøgelse på ≥ 2 EDSS-point for patienter med baseline EDSS på 0; 2) Forøgelse på ≥ 1 EDSS-point for patienter med baseline EDSS på 1-5; 3) Forøgelse på $\geq 0,5$ EDSS-point for patienter med baseline EDSS $\geq 5,5$ point. I RIN-studierne blev EDSS og QOSI målt hver fjerde uge

I N-MOmentum forekom en EDSS-forværring hos 16% i inebilizumab-armen og 35% i placebo-armen, og odds-ratioen var 0,37 (95% konfidensinterval: 0,18-0,76).

Der blev ikke vist effekt på den gennemsnitlige EDSS-score i RIN-1, hvor EDSS-scoren ændredes med -0,32 (95% konfidensinterval: -0,62 ; -0,01) i rituximab-armen og -0,26 (-0,77 ; 0,25) i placebo-armen. Der var ingen ændring i EDSS-score i RIN-2 (alle behandlet med rituximab). I studiet af Kim et al. ændres EDSS-score fra 4,4 ved baseline til 3,0 ved opfølgning.

Effekten på QOSI er kun undersøgt i RIN-1, hvor der er vist en gavnlig effekt af rituximab med ændring på -1,16 (95% konfidensinterval: -2,31 ; -0,01) i rituximab-armen og 0,63 (95% konfidensinterval: -0,62 ; 1,88) i placeboarmen ($p=0,03$ for sammenligningen af rituximab versus placebo).

Medicinrådets vurdering af forværring i EDSS og QOSI

Det er en styrke for evidensen vedr. inebilizumab, at der er vist en positiv effekt af inebilizumab på risikoen for forværring i EDSS-score sammenlignet med placebo, hvorimod de inkluderede RIN-studier ikke har vist, at rituximab har effekt på EDSS-scoren. Sidstnævnte kan være påvirket af den betydelige målefejl, som er forbundet med vurdering af EDSS-score (fx den patientrapporterede gangdistance), hvilket kan give lav



følsomhed af denne score overfor faktiske forbedringer af funktionelle niveauer. Det er en styrke for evidensen vedr. rituximab, at der er vist effekt af rituximab på QOSI.

2.4.5 Ændring i synsskarphed

I N-MOmentum blev ændring i synsskarphed fra baseline til sidste klinikbesøg målt med en Landolt C-tavle med brudte ringe med lav kontrast. Ændring i synsskarphed var på 0,56 bogstaver i inebilizumab-armen og 0,60 bogstaver i placebo-armen, og differencen var på -0,04 (95% konfidensinterval: -2,31 – 2,24).

Ændring i synsskarphed er ikke undersøgt i RIN-studierne eller i studiet af Kim et al.

Medicinrådets vurdering af ændring i synsskarphed

Resultatet fra N-MOmentum tyder ikke på, at inebilizumab er bedre end placebo til at forbedre synsskarphed.

2.4.6 Aktive læsioner på MR-skanning

I N-Momentum var der en højere rate af aktive læsioner på MR-skanning i placebogruppen end i inebilizumabgruppen (rate-ratio: 0,57, 95% konfidensinterval: 0,39-0,84). Blandt patienter med læsioner i N-MOmentum var der gennemsnitlig 1,7 aktive læsioner pr. patient i inebilizumabgruppen og 2,3 i placebogruppen.

Aktive læsioner på MR-skanninger som effektmål er ikke undersøgt i RIN-studierne eller i studiet af Kim et al.

Medicinrådets vurdering af aktive læsioner på MR-skanning

Resultatet fra N-MOmentum tyder på, at inebilizumab er bedre end placebo til at reducere forekomsten af nye læsioner.

2.4.7 NMOSD-relaterede hospitaliseringer

I N-Momentum var der en højere rate af hospitaliseringer i placebogruppen end i inebilizumabgruppen (rate-ratio: 0,26, 95% konfidensinterval: 0,09-0,74). Blandt patienter, der blev hospitaliseret i N-MOmentum, var der gennemsnitlig 1,0 hospitaliseringer per patient i inebilizumabgruppen og 1,4 i placebogruppen.

NMOSD-relaterede hospitaliseringer er ikke undersøgt i RIN-studierne eller i studiet af Kim et al.

Medicinrådets vurdering af NMOSD-relaterede hospitaliseringer

Resultatet fra N-MOmentum tyder på, at inebilizumab er bedre end placebo til at reducere forekomsten af NMOSD-relaterede hospitaliseringer.



2.4.8 Helbredsrelateret livskvalitet målt ved SF-36

N-Momentum: Scoren for den mentale livskvalitet af SF-36 ved uge 28 var 50,23 i inebilizumabgruppen og 49,29 i placebogruppen, og difference var -1.06 (95% konfidensinterval -4,39, 2,27). Scoren for den fysiske komponent af SF-36 ved uge 28 var 43,49 i inebilizumabgruppen og 39,48 i placebogruppen, og difference er angivet som 0,70 (95% konfidensinterval: -2,05-3,45). Ved uge 28 besvarede 73% SF-36 i inebilizumabgruppen, og i placebogruppen var det 47%.

Helbredsrelateret livskvalitet er ikke undersøgt i studiet af Kim et al. eller i RIN-studierne.

Medicinerådets vurdering af ændring i helbredsrelateret livskvalitet

Data fra N-MOmentum tyder ikke på, at der er en forskel i mental eller fysisk livskvalitet målt ved SF-36 mellem behandling med inebilizumab og placebo. Dog giver den betydelige andel uden besvarelse af SF-36 risiko for bias.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Inebilizumab

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter behandlet med inebilizumab var urinvejsinfektion (26,2 %), nasofaryngitis (20,9 %), øvre luftvejsinfektion (15,6 %), artralgi (17,3 %) og rygsmerter (13,8 %).

De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger hos patienter behandlet med inebilizumab var infektioner (11,1 %) (herunder urinvejsinfektioner (4,0 %), lungebetændelse (1,8 %)). Der blev rapporteret ét tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati og ét tilfælde af sepsis.

Infusionsreaktioner blev observeret hos 9,2 % af NMOSD-patienter i løbet af det første forløb med inebilizumab. Der var ét alvorligt tilfælde (indlæggelseskrævende migræne).

Rituximab

Rituximab fik markedsføringstilladelse i 1998, mens inebilizumab fik markedsføringstilladelse i 2022, og rituximabs bivirkningsprofil er således baseret på mange flere års opfølgning. De hyppigste uønskede hændelser er infektioner og infusionsrelaterede reaktioner [12]. I RIN-1 (afrapporteringen i RIN-2 er sparsom) var der 21% med en øvre respiratorisk infektion i rituximabgruppen versus 5% i placebogruppen, og der var 37% med infusionsrelaterede reaktioner. Ifølge produktresumeeet er der efter markedsføring rapporteret svære infusionsrelaterede reaktioner med dødeligt udfald ved brug af i.v. rituximab, med indtræden inden for 30 minutter til 2 timer efter påbegyndelse af første rituximab infusion.

Meget sjældne tilfælde af progressiv multifokal leukoencefalopati med dødeligt udfald er blevet rapporteret.



Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Infektioner og reaktionsrelaterede reaktioner ses ved både inebilizumab og rituximab. Datagrundlaget er utilstrækkeligt til at kunne konkludere om eventuelle forskelle i sikkerhedsprofil mellem de to lægemidler.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er vist gavnlige effekter af inebilizumab overfor placebo i N-MOmentum. De væsentligste usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed vedrører sammenligningen mellem rituximab og inebilizumab:

- Der er stor usikkerhed omkring attackraten for rituximab i sammenligningen med inebilizumab.
- Sammenligning mellem inebilizumab og rituximab er baseret på et enkelt effektmål: Attackrate.
- Det er usikkert om inklusion af alder, køn og baseline ARR i MAIC'en er tilstrækkeligt til at kunne justere for alle prognostiske variable og effektmodifikatorer.

Overordnet er datagrundlaget utilstrækkeligt til at kunne konkludere, at der er en forskel i effekt og sikkerhed mellem inebilizumab og rituximab. Hvis attackraten fra studiet af Kim et al. anvendes, så er hazardratioen i inebilizumabs favør, hvorimod anvendelse af attackraten fra RIN-2 formentlig ville give en hazardratio i rituximabs favør. Selv hvis studiet af Kim et al. regnes som velegnet til at sammenligne inebilizumab og rituximab, er det usikkert, om inebilizumab er bedre end rituximab til at forhindre attackker, idet 95% konfidensintervallet spænder bredt på begge sider af nulhypotesen.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en cost-utility analyse (CUA), der sammenligner inebilizumab med rituximab samt en CUA, der sammenligner inebilizumab med placebo. Begge analyser tager udgangspunkt i en voksen patientpopulation med AQP4+ NMOSD. Ansøger har indsendt begge analyser, da rituximab anvendes off-label til indikationen og ikke tidligere er vurderet af Medicinerådet. Ansøger har primært baseret analysen på data fra N-MOmentum-studiet [13] samt studiet af Kim et al. for rituximab sammenligningen.

Rituximab har været benyttet off-label som standardbehandling i dansk klinisk praksis til patienter med AQP4+ NMOSD i mange år. Derudover er rituximab en behandling forbundet med relativt lave omkostninger. Af de grunde vurderer Medicinerådet, at en placebo sammenligning ikke er nødvendig.



Videre kan Medicinrådet jf. Afsnit 2.4 ikke vurdere, om attackraten, som er effektmålet i den sundhedsøkonomiske analyse, er lavere eller højere for inebilizumab end for rituximab. Derfor udfører Medicinrådet i stedet en simplificeret analyse i form af en omkostningsanalyse, hvori effekt og sikkerhed antages at være sammenlignelige mellem inebilizumab og rituximab. Da der ikke vurderes at være betydelige omkostningsforskelle forbundet med behandlingen med de to lægemidler, vælger Medicinrådet kun at opgøre lægemiddelomkostningerne, se Afsnit 3.3 for uddybning. Omkostningerne opgøres for hhv. første år, hvor der er en induktionsbehandling samt i de efterfølgende år.

Til orientering har ansøgers CUA af inebilizumab i forhold til placebo en ICER på 1.533.150 DKK (8.496.857 DKK for 5,54 QALYs) over en livtidsperiode på 60 år regnet på baggrund af AIP. Der henvises til virksomhedens ansøgning for uddybning af ansøgers analyse, antagelser og resultater. Ansøgers CUA der sammenligner inebilizumab med rituximab har en ICER på 3.715.765 DKK (8.304.452 DKK for 2,23 QALYs) regnet på baggrund af AIP, og der henvises også til ansøgningen for en uddybning af denne analyse.

3.1 Analyseperspektiv

Medicinrådet udfører en omkostningsanalyse til at estimere omkostningerne forbundet med inebilizumab sammenlignet med rituximab.

Medicinrådet opgør hhv. omkostningerne i det første behandlingsår samt i omkostningerne de efterfølgende år.

I dansk klinisk praksis vurderer Medicinrådet, at patienterne potentielt kan forblive i behandling med inebilizumab resten af deres liv, men det samme gør sig gældende for rituximab. Effekt, sikkerhed, behandlingsfrekvens og behandlingsophør antages at være sammenlignelig for de to behandlinger, og derfor vurderer Medicinrådet samlet set, at det ikke bidrager med væsentlig ekstra information at fremskrive resultaterne for hele patienternes livstid.

3.2 Model

Medicinrådet anvender ansøgers model, men sætter attackraten og dermed også transitionssandsynligheder og helbredsrelateret livskvalitet til at være ens for inebilizumab og rituximab. Derudover sættes behandlingsophør også til at være ens for de to lægemidler.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til palliativ pleje og patientomkostninger.



Medicinerådet inkluderer kun lægemiddelomkostninger, da de resterende omkostninger vurderes at være sammenlignelige. Bivirkningsomkostninger inkluderes ligeledes ikke, da det jf. afsnit 2.5 ikke har været muligt at påvise en forskel i bivirkningsprofilen og bivirkningsbyrden på kort sigt mellem de to behandlingsarme .

Ansøger anvender i den sundhedsøkonomiske analyse følgende doseringer af rituximab: 1.000 mg på dag 1, 8, 15 og 22 og derefter hver 6. måned. Dansk klinisk praksis er dog kun at behandle med rituximab 1.000 mg to gange i løbet af den første måned. Derfor bliver administrationsomkostningerne ved behandling med hhv. inebilizumab og rituximab ens. Derudover antager ansøger, at der bruges en patienttime mere på administrationen af rituximab end af inebilizumab, men da det udgør en meget lille andel af de samlede omkostninger, tager Medicinerådet ikke den forskel med i beregningen.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinerådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for inebilizumab og rituximab som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og afsnit 1.4.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelpild forbundet med administration af inebilizumab og rituximab, da begge lægemidler gives i fast dosis svarende til 1-3 hætteglas.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 9.

Tabel 9. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse ([måned, år])

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Inebilizumab	100 mg	3	■	Amgros
Rituximab	500 mg	1	■	Amgros
Rituximab	100 mg	2	■	Amgros

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Der er udført ændringer i den metodiske tilgang anvendt af ansøger, da Medicinerådet jf. afsnit 2.4 ikke kan vurdere, om inebilizumab er bedre eller dårligere end rituximab. Dermed er den overordnede analytiske tilgang ændret, således at Medicinerådet har udført en omkostningsanalyse i stedet for ansøgers CUA. Det medfører også, at der ikke



er forskel på størstedelen af ansøgers medtagne omkostningsgrupper, hvorfor de ikke inkluderes i Medicinrådets analyse.

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse viser, at inebilizumab vil medføre en meromkostning på knap [REDACTED] DKK pr. patient i det første behandlingsår og dernæst [REDACTED] DKK pr. patient om året sammenlignet med rituximab til behandling af NMOSD. Analysens samlede resultater fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse

	Inebilizumab [DKK]	Rituximab [DKK]	Forskel [DKK]
Totale omkostninger pr. patient første år, SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger pr. patient efterfølgende år, SAIP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. patient første år, AIP		1.100.000	
Forskel i omkostninger pr. patient efterfølgende år, AIP		725.000	

3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har oprindeligt indsendt en række følsomhedsanalyser relateret til CUA'erne. Disse er ikke inkluderet i Medicinrådets analyse, idet de ikke er relevante for den foresimplede analyse.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der ved en anbefaling af inebilizumab vil være 1-4 patienter årligt, der vil blive behandlet med inebilizumab.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer jf. afsnit 1.2, at der er omkring 78 patienter, der stort set alle er i behandling for NMOSD, og at 4-5 af de patienter årligt vil opleve behandlingssvigt ved rituximab, og dermed være kandidater til behandling med inebilizumab. Medicinerådet vurderer ikke, at patienter i velfungerende behandling med rituximab vil skifte til inebilizumab ved en anbefaling. Derudover vurderer Medicinerådet, at der bliver diagnosticeret fem nye patienter om året, og at de forsat vil blive opstartet i den nuværende standardbehandling. Estimerterne er forbundet med stor usikkerhed.

Tabel 11. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Inebilizumab	5	5	5	5	5
Rituximab	5	5	5	5	4
Anbefales ikke					
Inebilizumab	0	0	0	0	0
Rituximab	10	10	10	10	10

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af inebilizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 12.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 17,6 mio. DKK i år 5.

Tabel 12. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Referencer

1. Bagherieh S, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Kiani M, Ghaffary EM, Barzegar M, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. Bd. 44, Neurological Sciences. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2023. s. 1905–15.
2. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology*. 2018;91(24).
3. Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, Havrdova EK, Alroughani R, Terzi M, et al. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;38:101868.
4. Papp V, Magyari M, Möller S, Sellebjerg F, Battistini JL, Svendsen KB, et al. Mortality of the Danish Nationwide AQP4 Antibody-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patient Cohort. *Neurology*. 2024;102(5):e209147.
5. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1352–63.
6. Kim S-H. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assessment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients With Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1412.
7. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(4):298–306.
8. Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;60.
9. Papp V, Magyari M, Möller S, Sellebjerg F, Battistini JL, Svendsen KB, et al. Mortality of the Danish Nationwide AQP4 Antibody-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patient Cohort. *Neurology*. 2024;102(5).
10. Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Fujihara K, et al. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOMentum trial. *Lancet Neurol*. 2024;23(6):588–602.



11. Bennett JL, Aktas O, Rees WA, Smith MA, Günsior M, Yan L, et al. Association between B-cell depletion and attack risk in neuromyelitis optica spectrum disorder: An exploratory analysis from N-MOMentum, a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre phase 2/3 trial. *EBioMedicine*. 2022;86.
12. Dong GY, Meng YH, Xiao XJ. A meta-analysis on efficacy and safety of rituximab for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Bd. 101, Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. s. E30347.
13. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10206):1352–63.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Forperson

Lars Kristian Storr
Overlæge, speciallæge i neurologi

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af
Dansk Neurologisk Selskab

Medlemmer

Inga Urbonaviciute
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Camilla Charlotte Mærsk-Møller
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Thor Petersen
Professor, overlæge

Region Syddanmark

Lena Roug
Overlæge

Region Sjælland

Jeppe Romme Christensen (næstforperson)
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Hilde Omestad
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Freja Karuna Hemmingsen Sørup
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Anja Thormann
Speciallæge

Dansk Neurologisk Selskab

Matthias Kant
Overlæge

Inviteret af formanden

Marie Lynning
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Mads Bjørn Bjørnsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. november 2024	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3, sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk