

Baggrundsnotat for symptomlindrende behandling af multipel sklerose med nabiximols

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for terapiområdet sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	24. januar 2013	Dok. nr.: 12043 Version: 1.1

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren.

Formålet med dette baggrundsnotat er at sikre transparens i forhold til beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for symptomlindrende behandling af multipel sklerose med nabiximols.

2 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med nabiximols (Sativex) N02BG10 (1). Doseringen er 2 pust i mundhulen første behandlingsdag, optitreret til max 12 pust per dag over en 14-dages periode.

Indholdsstofferne (delta-9-tetrahydrocannabinol (THC)/cannabidiol (CBD)) er udvundet af cannabis planten. Den farmakologiske virkning er dokumenteret ved dyreforsøg hvor THC har en analgetisk, muskelrelakserende, og antiemetisk virkning samt virker appetitstimulerende og har en psykoaktiv effekt. CBD virker muskelrelakserende og anxiolytisk og reducerer den psykoaktiverende og anxiogene virkning af THC. THC og CBD virker ligesom de endogene cannabinoider via receptorer i CNS.

3 Baggrund

Spasticitet er en hyppigt forekommende følgelidelse til multipel sclerose, og betegner i snæver medicinsk forstand en hastighedsafhængig stivhed i muskulaturen som følge af skader i centralnervesystemet. I bredere forstand inkluderer spasticitet også muskelkramper (spasmer), smerter og andet ubehag som følge af spasticiteten. Hos en del behandles spasticitet tilstrækkeligt med fysioterapi og træning. Medicinsk behandling består primært af behandling med spasmolytiske lægemidler så som baklofen og tizanidin. Hos cirka en tredjedel er der tale om moderat til svær spasticitet, og det skønnes, at der hos majoriteten af disse patienter ses utilstrækkelig virkning af ovennævnte behandlinger ved højest tolererede dosis. Dette skyldes dels, at medicinen ofte virker sløvende selv i almindeligt anvendte doser, dels at selv høje doser af medicin hos nogle patienter har utilstrækkelig eller ingen effekt. Ved svær spasticitet er der mulighed for behandling med baklofen givet direkte i rygmarvsvæsken fra en indopereret pumpe (intratekal baklofen), men denne behandling vil hos de fleste føre til tab af

en eventuel resterende gang/standfunktion, og den anvendes derfor kun til en mindre gruppe af patienter med svær spasticitet.

Nogle patienter har et forbrug af illegalt indkøbte cannabisprodukter til lindring af disse gener. Tidligere undersøgelser har antydnet en gavnlige effekt af cannabinoidet dronabinol på spasticitet ved MS, men denne effekt har ikke kunnet dokumenteres overbevisende i randomiserede, placebokontrollerede studier (2).

4 Patientgrundlag

Ud af i alt 12.500 danske patienter med MS skønnes det at ca. 1/3 har moderat til svær spasticitet, og at majoriteten af disse har utilstrækkelig effekt af fysioterapi og behandling med baklofen eller tizanidin. Det er dog ikke sandsynligt, at alle patienter, der formelt opfylder behandlingskriterierne har et behandlingsønske, da en del patienter, der ud fra kriterierne har moderat til svær spasticitet, ikke har væsentlige subjektive gener. Det skønnes, at mellem 200 og 450 patienter er motiverede for og formelt opfylder kriterierne for at forsøge behandling med nabiximols.

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden (3-6), som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk).

Lægemedlets effekt og bivirkninger vurderes på baggrund af følgende kritiske effektmål

1. *Patientvurderet spasticitet.* Der er i de fleste inkluderede undersøgelser anvendt en 11-punkts numerisk skala (NRS) fra 0-10, hvor 0 svarer til ingen spasticitet og 10 til værst mulige spasticitet (7). Denne skala korrelerer svagt men signifikant med resultaterne af *Spasm frequency scale* (korrelationskoefficient $r=0.41$, $p<0.001$, se nedenfor) og den objektive skala for spasticitet *Ashworth scale* ($r=0.24$, $p=0.001$) (7). En enkelt undersøgelse anvender en visuel analog skala (VAS) i stedet for NRS (8,9). Der er også anvendt analyse af forekomsten af spasmer på en 5 punkts *spasm frequency score*.
2. *Overordnet ændring i tilstanden.* Der er korrelation mellem ændringer på NRS og patientens opfattelse af den globale ændring, *patient global impression of change* (PGIC), vurderet på en global skala fra "Very much improved" over "Much improved", "Minimally improved", "No change", "Minimally worse", "Much worse" til "Very much worse". Det angives at en bedring på NRS på 20% svarer til "Minimally improved", og at en bedring på mindst 30% svarer til "Very much improved" eller "Much improved". Fagudvalget vurderer derfor, at ændringer $< 30\%$ er mindre klinisk relevante og vil basere sin vurdering på ændringer over denne grænse. Der er dog betydeligt overlap mellem ændringerne i NRS score for de forskellige kategorier af subjektiv behandlingseffekt (7). Der er udover vurdering af PGIC anvendt analyse af *physician global impression of change* og *caregivers global impression of change* (CGOC) i forskellige studier (11,12).
3. *Objektive mål for spasticitet og motorisk funktion.* Der findes ingen god skala til objektiv vurdering af ændringer i spasticitet, men *Ashworth scale* er anvendt som sekundært effektmål i flere studier, ligesom der er anvendt en kombination af *Ashworth scale* og det såkaldte *motricity index*, som er et mål for styrken i forskellige muskelgrupper (10).
4. *Overordnede mål for patientens funktion og behandlingseffekt.* I nogle studier er anvendt analyser af forskellige skalaer for livskvalitet og overordnet funktionsniveau som sekundære effektmål.

5. Bivirkninger i de randomiserede forsøg

6 Systematisk review

Fagudvalget har valgt kun at medtage randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT), der primært undersøger effekten af nabiximols på spasticitet ved MS. Der er identificeret 5 RCT, der undersøger nabiximols effekt på spasticitet.

En initial undersøgelse, hvor effekten af nabiximols på forskellige MS symptomer, herunder spasticitet, blev undersøgt, blev ekskluderet, da dens primære effektmål ikke var spasticitet, mens en mulig effekt på det sekundære effektmål spasticitet på en VAS blev rapporteret hos en undergruppe på 37 patienter behandlet med nabiximols eller placebo (8). Data fra i alt 140 patienter fra dette studie, der havde spasticitet som symptom, er inkluderet i en metaanalyse (9), hvori der også indgik data fra patienterne i to andre studier (10,11).

I et studie fra 2007 blev 189 patienter, alle med "signifikant spasticitet" (defineret på *Ashworth scale*) i to muskelgrupper, randomiseret til behandling med nabiximols eller placebo. Behandlingen blev optitreret i løbet af de første to uger, og effekten vurderet efter yderligere 4 ugers behandling (10). I et andet studie fra 2010 blev 334 patienter, alle med moderat til svær spasticitet defineret som en NRS score på 4 eller mere, randomiseret til behandling med nabiximols eller placebo med individual dosistitrering og en samlet behandlingsvarighed på 15 uger (11). Det primære effektmål i begge studier var ændring i NRS i løbet af behandlingsperioden.

I et senere studie fra 2011 var undersøgelsen delt i 2 faser (12). I første fase indgik 572 MS patienter, som alle modtog aktiv behandling i 4 uger. I denne periode opnåede 272 en 20% forbedring i NRS (respondere). Af disse respondere indgik 241 patienter i den anden, dobbelt-blindede fase, hvor behandling med nabiximols blev sammenlignet med placebo i 12 uger. Det primære effektmål i dette studie var ændring i NRS fra før behandlingsstart til slutningen af den placebokontrollerede behandlingsperiode. Et andet forsøg har undersøgt ændringer hos 36 patienter, som efter behandling med nabiximols i mindst 3 måneder blev randomiseret til ophør eller fortsat behandling. Det fremgår ikke, hvilken grad af spasticitet disse patienter initialt havde, og det primære effektmål i dette studie (tid til behandlingssvigt vurderet ud fra en kombination af forskellige kriterier) er ikke sammenligneligt med effektmålene fra de øvrige studier. Dette studie er derfor ekskluderet fra Fagudvalgets systematiske review (13).

7 Effekt og bivirkninger

I studiet fra 2007 undersøgtes effekten af nabiximols hos 124 patienter randomiseret til behandling med nabiximols og 65 randomiseret til behandling med placebo (10). Gennemsnitlig alder var 49 år, gennemsnitlig sygdomsvarighed 12,6 år og 60% var kvinder. Gennemsnitlig NRS var inden behandling 5,49 hos patienter randomiseret til behandling med nabiximols og 5,39 hos patienter behandlet med placebo. Der blev i gennemsnit givet 9,4 doser nabiximols per dag (median 6,8, nedre kvartil 4,8, øvre kvartil 12,9). Der var et signifikant større fald i NRS hos patienter behandlet med nabiximols end hos patienter behandlet med placebo (primært effektmål, Tabel 1, $p=0.048$). Der var 18,1% flere patienter, der fik en bedring i NRS på 30% eller mere under behandling med nabiximols end under behandling med placebo (95% konfidensinterval 4,73% til 31,5%, $p=0.014$). Ændring i øvrige sekundære effektmål var ikke statistisk signifikante (Tabel 1).

Bivirkninger i form af svimmelhed forekom signifikant oftere hos patienter behandlet med nabiximols (32,3% vs. 10,8%, $p=0,0013$). En række andre bivirkninger (mundtørhed, balanceproblemer, søvnighed, konfusion, depression, forstoppelse, desorientering, ændret

smagssans, opmærksomhedsproblemer, eufori, sløret syn, svaghed og smerter i lemmerne) forekom mere end dobbelt så ofte hos patienter behandlet med nabiximols. Ingen af forskellene var statistisk signifikante, men da disse bivirkninger forekom hos mindre end 10% var der utilstrækkelig statistisk styrke til at foretage en valid statistisk analyse af disse forskelle. I ét tilfælde sås opkastninger som en alvorlig bivirkning, der blev klassificeret som muligt relateret til behandling med nabiximols.

Tabel 1. Randomiserede, placebokontrollerede, dobbeltblinde undersøgelser af nabiximols effekt på spasticitet ved MS (10,11)

Collins et al., 2007 (10)	Nabiximols	Placebo	Effekt, konfidensinterval, p-værdi
Deltagere	124 patienter	65 patienter	
Ændring i NRS under behandling	-1,18	-0,63	-0,52, -1,029 til -0,004, p=0,048
30% bedring i NRS	48 patienter (40,0%)	14 patienter (21,9%)	18,1% (4,73% til 31,5%), p=0.014
50% bedring i NRS	21 patienter (17,5%)	6 patienter (9,4%)	8,1% (-1,73 til 17,98%), p=0.189
Ændring i Ashworth scale	-0,64	-0,53	0,11 (-0,29 til 0,07), p=0.218
Ændring i spasm frequency score	-0,39	-0,22	0,17 (-0,39 til 0,06), p=0.141
Ændring i motricity index (arme)	3,91	2,61	1,30 (-7,47 til 10,07), p=0,766
Ændring i motricity index (ben)	5,71	1,85	3,86 (-0,06 til 7,78), p=0,054
Collins et al., 2010 (11)	Nabiximols	Placebo	
Deltagere	167 patienter	170 patienter	
Ændring i NRS under behandling	-1,18	-0,82	-0,23, p=0,219

I et studie fra 2010 blev 167 patienter, alle med moderat til svær spasticitet defineret som en NRS score på 4 eller mere, randomiseret til behandling med nabiximols og 170 randomiseret til placebo i 15 uger med individual dosistitrering (11). Gennemsnitlig alder var 48 år, gennemsnitlig sygdomsvarighed 15,2 år og 61% var kvinder. Gennemsnitlig NRS var inden behandling 6,77 hos patienter randomiseret til behandling med nabiximols og 6,48 hos patienter randomiseret til behandling med placebo. Patienter randomiseret til behandling med nabiximols fik i gennemsnit 8,5 doser daglig (spændvidde 1-22 doser). Ved *intention to treat* analyse af ændring i NRS under behandling, som var studiets primære effektmål, fandt man en ikke signifikant forskel i NRS score mellem patienter behandlet med nabiximols og patienter behandlet med placebo (p=0,219). Ved analyse af resultaterne fra en undergruppe på 79% af patienterne fandt man ved en *per protocol* analyse en forskel i bedring mellem nabiximols og placebo på -0,46 til fordel for nabiximols (p=0,035). Blandt andre sekundære effektmål fandtes nominelt signifikante forskelle (p<0,05) til fordel for patienter randomiseret til behandling med nabiximols i *per protocol* populationen for: Andel af patienter med 30% eller bedre ændring i NRS, ganghastighed i *per protocol* populationen og delelementer i *caregiver global impression of change*). Der var ingen korrektion for multiple statistiske test i analyserne af sekundære effektmål.

En række bivirkninger forekom signifikant oftere hos patienter randomiseret til behandling med nabiximols end hos patienter randomiseret til behandling med placebo: Svimmelhed (32% vs. 10%, p=0,0001), somnolens (14% vs. 4%, p=0,0012), asteni (16% vs. 6%), kvalme (32% vs. 10%, p=0,0001), mundtørhed (14% vs. 4%, p=0,0012) og vertigo (11% vs. 4%, p=0,01).

Der sås 6 tilfælde af psykiatriske bivirkninger, der klassificeredes som alvorlige og relaterede til behandling med studiemedicinen (11).

I en metaanalyse af resultaterne fra de to ovenfor gennemgåede studier (10,11) og patienter med spasticitet fra et andet studie (8) blev ændringer i spasticitet målt på en VAS i sidstnævnte studie og spasticitet målt på NRS i de to førstnævnte studier analyseret samlet (9). Det fandtes, at det var tilladeligt at foretage en sådan metaanalyse, da der ikke var tegn på interaktion mellem studie og behandling eller heterogenitet i varians mellem studierne (9).

I metanalysen fandtes i *intention to treat* populationen en signifikant forskel i bedring i VAS/NRS på -0,32 (95% konfidensinterval -0,6 til -0,04, $p=0,026$). En bedring på 30% eller mere i VAS/NRS ved afslutningen af de individuelle studier fandtes hos i alt 37% af patienter behandlet med nabiximols og 26% af patienter behandlet med placebo (odds ratio 1,62, 95% konfidensinterval 1,15-2,28, $p=0,0073$), svarende til et *number needed to treat* på 11. Ved analyse af data efter 6 ugers behandling fandtes tilsvarende bedring hos 35% i nabiximolsgruppen og 25% i placebogruppen (odds ratio 1,57, 95% konfidensinterval 1,11-2,23, $p=0,014$), svarende til et *number needed to treat* på 10. Bivirkningsprofilen var som forventeligt sammenlignelig i metaanalysen og i enkeltstudierne (8-11).

I det seneste større studie blev effekten af nabiximols undersøgt hos 571 patienter med MS (61% kvinder) med spasticitet, der ikke kunne afhjælpes fuldt ud med almindelig behandling (gennemsnitlig alder 49 år, sygdomsvarighed 12,4 år, NRS ved baseline 6,9). Efter 4 ugers behandling med nabiximols i en gennemsnitlig dosering på 6,9 doser dagligt var der i gennemsnit et fald i NRS på 3,01. Patienter, der havde opnået et fald i NRS på 20% eller mere, blev randomiseret til fortsat behandling med nabiximols eller placebo i yderligere 12 uger. Efter de 12 ugers behandling var NRS score faldet yderligere 0,04 hos patienter behandlet med nabiximols, mens det var steget 0,81 hos patienter behandlet med placebo ($p=0,0002$). I placebogruppen var 51% fortsat mindst 30% bedre på NRS end før 4-ugers perioden med aktiv behandling, mens en tilsvarende bedring sås hos 74%, der hele tiden havde været i behandling med nabiximols (odds ratio 2,73, 95% konfidensinterval 1,59-4,69, $p=0,0003$). Der fandtes også signifikant effekt af nabiximols på en række sekundære effektmål (spasme frekvens, *Barthel Activities of Daily Living*, *Physician Global Impression of Change*, *Subject Global Impression of Change* og *Carer Global Impression of Change in Function*). Forekomsten af bivirkninger var i dette studie noget lavere end i de to foregående studier (10,11), og der rapporteredes ikke bivirkninger af en karakter, der ikke var observeret i disse studier.

Konklusion

Det konkluderes, at effekten af behandling med nabiximols primært har kunnet påvises for subjektive symptomer på spasticitet, og er af en relativt beskedne størrelse. Da der samtidig er et betydeligt placeborespons, og da effekten ikke har kunnet påvises på det primære effektmål i alle studier, er det Fagudvalgets opfattelse, at der højst er moderat evidens for behandlingens gavnlige effekt. Behandling er hos en del forbundet med bivirkninger, men overordnet set vurderes der at være tale om en relativt sikker behandling.

8 Behandlingskriterier

Som beskrevet ovenfor er behandling med nabiximols undersøgt hos MS patienter med "signifikant spasticitet" eller "moderat til svær spasticitet", og behandling med nabiximols er registreret som tillægsbehandling til en optimal behandling med baklofen og/eller tizanidin til

sidstnævnte patientgruppe. Fagudvalget er af den opfattelse, at behandling med nabiximols kan anvendes til denne patientgruppe.

Fagudvalget rekommanderer med ovenstående forbehold, at behandlingseffekten kan testes hos patienter, der opfylder nedenstående kriterier

- Før initiering af behandlingen bør der gennemføres en grundig evaluering af graden af spasticitetsrelaterede symptomer og af responset på standardmedicin mod spasticitet. Det bør sikres, at behandling med baklofen og tizanidin har været forsøgt i tilstrækkelige doser, d.v.s. til optimal effekt og/eller uacceptable bivirkninger. Behandling med nabiximols er kun indiceret til patienter med moderat til svær spasticitet, som har haft utilstrækkelig respons på den optimale behandling med baklofen og/eller tizanidin. Behandling med nabiximols adderes til tizanidin og/eller baklofen.

Moderat til svær spasticitet har i kliniske studier været defineret som en gennemsnitlig NRS værdi på mindst 4 (11). Lægen skal sikre sig, at patienten forstår hvad spasticitet er, for eksempel kramper og spændinger i musklerne, spasmer (spjæt), klonus og evt abnorm positionering af ekstremiteterne. Det er vigtigt, at patienten ikke forveksler det med neurogene smerter eller føleforstyrrelser. Det anbefales, at man inden stillingtagen til behandling måler NRS dagligt i 1 uge, og som hovedregel kun opstarter behandling, såfremt den gennemsnitlige værdi er mindst 4. Kontraindikationer og øvrige forhold i forbindelse med behandling fremgår af produktresuméet for nabiximols (2).

9 Monitorering af effekten

Vurdering af effekt med henblik på fortsat behandling

Patientens respons på nabiximols evalueres efter fire ugers behandling, og hvis der er en mindst 30% relativ bedring i de gennemsnitlige NRS værdier i 4. behandlingsuge kan behandlingen fortsættes, såfremt det samtidig vurderes, at behandlingen afhjælper klinisk relevante, spasticitetsrelaterede symptomer. Det er Fagudvalgets holdning at dette bør afspejle sig i en af læge- og patientvurderet markant forbedring af den daglige livsførelse. Er den relative bedring mindre end 30%, eller følges ændringen i NRS ikke af bedring af klinisk relevante, spasticitetsrelaterede symptomer med markant forbedring af den daglige livsførelse seponeres behandlingen.

Monitorering af fortsat effekt

Under fortsat behandling med nabiximols skal der årligt redegøres for den optimale baggrundsbehandling med baklofen og/eller tizanidin og testes på NRS samt foretages en vurdering af bedringen af klinisk relevante, spasticitetsrelaterede symptomer og i patientens daglige livsførelse. Er patientens tilstand forbedret eller uændret efter et års behandling, kan behandlingen fortsætte i endnu et år. Er tilstanden forværret efter et års behandling, seponeres.

10 Monitorering af lægemiddelforbruget

Eftersom præparatet ikke udleveres på sygehusene vurderes der ikke at være behov for monitorering af lægemiddelforbruget i RADS-regi. Fagudvalget vil i forbindelse med revurdering indhente forbrugsoplysninger fra primærsektoren.

11 Bilag

Bilag A: Algoritme

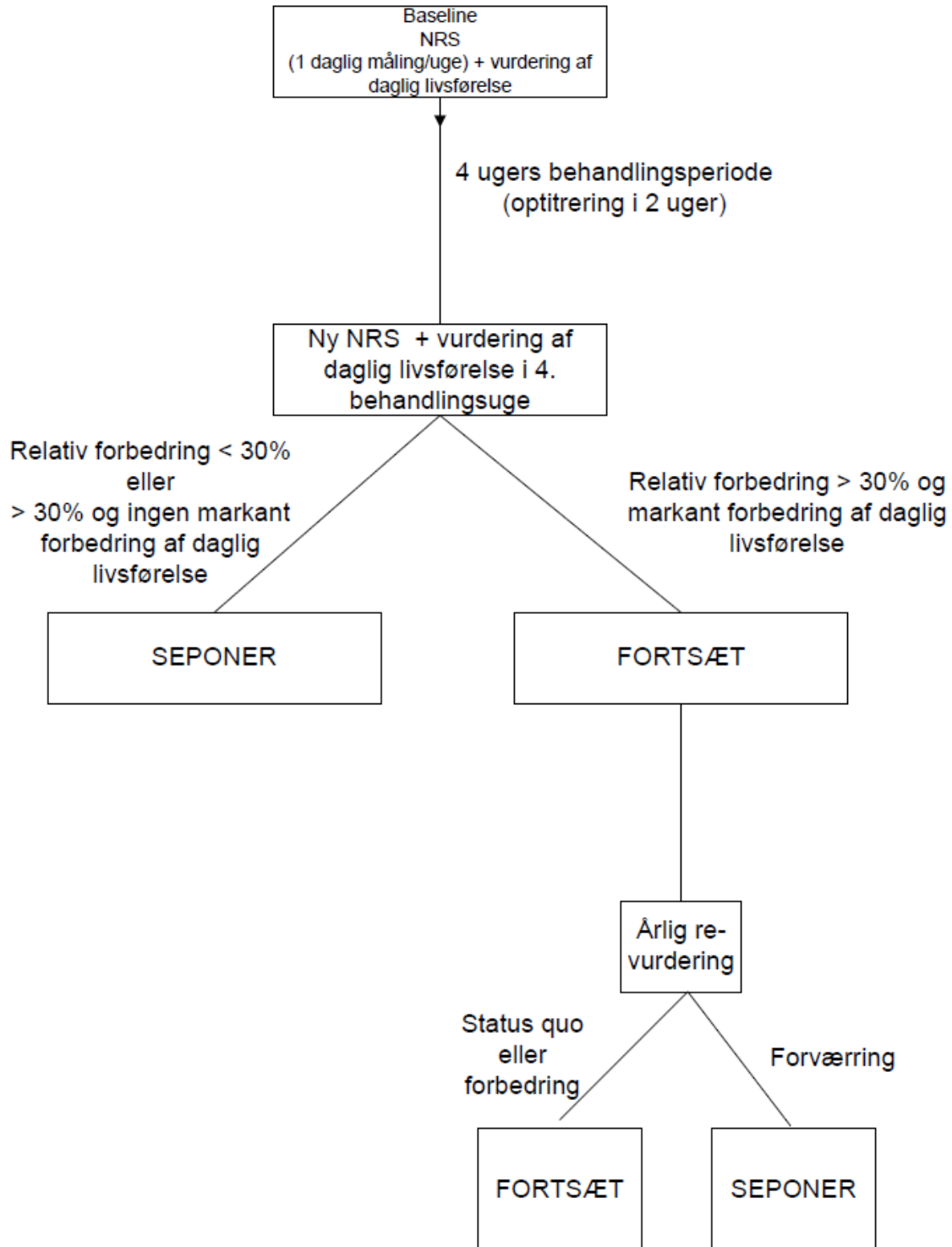
12 Referencer

1. Produktresumé Sativex
2. Zajicek J, Fox P, Sanders H, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 3652: 1517-1526.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.
7. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Therapy* 2008; 30: 974-985.
8. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients.
9. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis* 16(6) 707-714. 2010.
10. Collin C, Davies P, Mutiboko, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2007; 14: 290-296.
11. Collin C, Ehler E, Waberszinek G, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurological Research* 2010; 32: 451-459.
12. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabixomols (Sativex), as add on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2011.18:1122-31.
13. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R. A placebo-controlled, parallel group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: 219-228.
14. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2006; 12: 639-645.

Fagudvalgets sammensætning	<p>Professor, overlæge, dr. med. Per Soelberg Sørensen, Formand, indstillet af Dansk Medicinsk Selskab/Dansk Neurologisk Selskab og Region Hovedstaden</p> <p>Overlæge, dr. med. Nils Koch-Henriksen, inviteret af formanden som repræsentant for Scleroseregisteret</p> <p>Overlæge. ph. D. Mette Kirstine Christensen, udpeget af Region Nord</p> <p>Overlæge, dr. med. Preben Borring Andersen udpeget af Region Sjælland</p> <p>Overlæge, dr. med. Thor Petersen udpeget af region Midtjylland</p> <p>Professor, Centerleder, klinikchef Egon Stenager udpeget af Region Syddanmark</p> <p>Klinisk farmaceut Hilde Omestad udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Lektor, overlæge, ph.d. Birgitte Brock udpeget af Dansk Selskab for Farmakologi</p> <p>Forskningslektor, overlæge, dr. med., ph.d. Finn Sellebjerg udpeget af Sundhedsstyrelsen</p> <p>Speciallæge, dr. med. Mogens Laue Friis, udpeget af Medicintilskudsnet</p>
-----------------------------------	--

Bilag A: Algoritme

Behandlingsalgoritme nabiximols



Ændringslog

Version:	Ændring:
1.1	Bilag A tilføjet. Tilføjelse i afsnit 5, s. 2, pkt. 2: Overordnet ændring i tilstanden, ændringer < 30%.