

Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af regorafenib til behandling af hepatocellulært carcinom

Handelsnavn	Stivarga
Generisk navn	Regorafenib
Firma	Bayer
ATC-kode	L01XE21
Virkningsmekanisme	Multikinaseinhibitor, som inhiberer kinaser involveret i tumor-angiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) og tumormikromiljøet (PDGFR, FGFR).
Administration/dosis	Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter til oral brug. Regorafenib gives i behandlingscyklusser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger. Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes.
EMA-indikation	Monotherapy for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.
Godkendelsesdato Offentliggørelsesdato Dokumentnummer Versionsnummer	02. oktober 2017 02. oktober 2017 5960 1.0
Sekretariatets arbejdsgruppe Fagudvalgets sammensætning se bilag 1	Gedske Thomsen, Thomas Linemann og Anette Pultera Nielsen

Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund.....	4
2.1	Nuværende behandling	4
2.2	Regorafenib	4
3	Kliniske spørgsmål	5
3.1	Klinisk spørgsmål 1	5
3.2	Valg af effektmål.....	5
3.2.1	Kritiske effektmål.....	7
3.2.2	Vigtige effektmål	8
3.2.3	Mindre vigtige effektmål	8
4	Litteratursøgning	9
5	Databehandling/analyse.....	10
6	Andre overvejelser	10
7	Referencer	10

Forkortelser

BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI:	Konfidensinterval
EMA:	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
GRADE:	System til vurdering af evidens (Grading of Recommendations Assessment, Development and Education System)
HCC	Hepatocellulært carcinom
HR:	Hazard Ratio
MeSH	Medical Subject Heading
OR:	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PICO:	Fokuserede forskningsspørgsmål baseret på Population, Intervention, Komparator og Outcome (effektmål)
RR:	Relativ Risiko
SAE	Serious Adverse Event
VAS	Visuel Analog Skala

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af regorafenib med henblik på generel ibrugtagning til patienter med hepatocellulært carcinom (HCC), som tidligere er behandlet med sorafenib. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende regorafenib modtaget 14. september 2017.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem regorafenib og placebo af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1).

Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Primær leverkræft (hepatocellulært carcinom) er en mindre hyppigt forekommende kræftform i Danmark. Incidensen er for perioden 2010-2014 angivet til 412 nye tilfælde pr. år (mænd 285 tilfælde; kvinder 127 tilfælde).

I Danmark havde 609 personer primær leverkræft i 2014, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Etårsoverlevelsen er således 33 % for mænd og 39 % for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 8 % for mænd og 10 % for kvinder (1).

2.1 Nuværende behandling

HCC udgør et sygdomskontinuum, hvor Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet ofte bruges til stadietildeling og ligeledes til at beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Hovedsageligt opdeles HCC-patienter i de med tidlig HCC, som har mulighed for kurativ terapi, de med intermedier og avanceret sygdom, som har gavn af palliative behandlinger, og endeligt patienter der har terminal sygdom og tilbydes symptomatisk behandling. Patienter med tidlig sygdom tilbydes overvejende kirurgisk fjernelse af tumor, levertransplantation eller perkutan ablation (destruktion af kræftceller ved hjælp af kemiske substanser eller hyper-/hypotermi, hvor især radiofrekvensbehandling (RFA) har vundet indpas i Danmark) med mulighed for helbredelse og en femårsoverlevelse omkring 50-75 % afhængigt af behandlingen. Intermediærstadiet karakteriseres ved store tumorer eller forekomsten af flere levertumorer, og patienter med sygdom i dette stadie tilbydes lokal kemoterapi i leveren (transarteriel kemoembolisering). Patienter, der ikke længere er kandidater til lokal behandling eller har systemisk sygdom, tilbydes systemisk behandling. Sorafenibbehandling tilbydes som 1. linje systemisk behandling og har vist at give en median overall survival på 10,7 måneder, mens placebo gav 7,9 måneder (hazard ratio [HR] 0,69, 95 % CI 0,55-0,87; $p < 0,001$) (2). Det anslås, at ca. 40 patienter behandles med sorafenib om året (3). Når sorafenibbehandling fejler, findes der på nuværende tidspunkt ingen 2. linjebehandling, kun best supportive care.

2.2 Regorafenib

Regorafenib er en oral multikinaseinhibitor, der udøver sin effekt ved at blokere flere centrale proteinkinaser involveret i kræftudviklingen, herunder tumorangiogenese (VEGFR1-3), oncogenese (KIT, RET, RAF-1 samt BRAF) og metastasering. Regorafenib er tiltænkt som 2. linjebehandling efter behandling

med sorafenib. Fagudvalget anslår, at den forventede population for regorafenib er 15-20 patienter om året.

Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter og gives i behandlingscyklusser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger. Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Regorafenib er i forvejen godkendt af EMA til behandling af metastatisk kolorektalkræft samt gastrointestinale stromale tumorer.

3 Kliniske spørgsmål

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af regorafenib sammenlignet med standardbehandling til voksne patienter med hepatocellulært carcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib?*

Population

Patienter, som er kandidater til behandling med regorafenib, er patienter med avanceret hepatocellulært carcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib.

Intervention

Regorafenib, jf. afsnit 2.2

Komparator

Komparator er placebo. Der findes ingen 2. linje medicinsk behandling til patienter med avanceret hepatocellulært carcinom.

Effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål.

3.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger). For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningsskemaet. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Table 1. Overview of selected effect goals:

Effect goal*	Importance	Category	Unit of measurement	Minimum clinically relevant differences in absolute numbers
Overlevelse Overall survival (OS)	Critical	Mortality	Median overall survival - Number of months	A median difference of 2.5 months
			12-month overall survival - Proportion of patients who survive at 12 months	A difference of 8 percentage points in the proportion of patients who survive after 1 year
			24-month overall survival - Proportion of patients who survive at 24 months	A difference of 4 percentage points in the proportion of patients who survive after 2 years
Livskvalitet	Critical	Health-related quality of life	Average change over time in EQ-5D visual analog scale Time: After 1, 3 and 6 months of treatment	Average difference in change from baseline of ≥ 7 points
			Average change over time in EQ-5D index score Time: After 1, 3 and 6 months of treatment	Average difference in change from baseline of 0.08
			Average change over time in FACT-hep Time: After 1, 3 and 6 months of treatment	Average difference in change of 8-9 points
Bivirkninger	Critical	Serious symptoms and side effects	- Proportion of patients who discontinue treatment due to side effects of the drug	A difference of 10 percentage points in the proportion of patients who discontinue due to side effects
			- Proportion of patients who die due to side effects of the drug - In addition, a short description of these events	A difference of 2 percentage points in the proportion of patients who die due to side effects
			- Proportion of patients who experience one or more side effects (grade 2-5)	A difference of 30 percentage points in the proportion of patients who experience one or more side effects
			- Qualitative assessment of side effect types with attention to assessing severity, manageability and burden of side effects	Narrative assessment
Tid til progression Time to radiological or clinical progression from randomization	Important	Serious symptoms and side effects	Median time to progression - Number of months	A median difference of 2 months

* If not otherwise specified, data for effect goals should be collected for the longest possible follow-up time.

Den samlede kliniske merværdi af regorafenib baseres på en tidshorizont på 2,5 år, svarende til det formodede tilgængelige data for det kritiske effektmål overall survival (4).

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse (overall survival, OS) er guldstandard for at demonstrere klinisk effekt i cancerstudier, herunder leverkræft. Det er et patientrelevant effektmål, der belyser patienternes levetid efter en fast opfølgningstid. Overlevelse defineres som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag.

Den mindste klinisk relevante forskel for median overlevelse vurderes af fagudvalget til 2,5 måneder. Behandlingen er 2. linjebehandling til patienter, som forventes at vinde 2,8 måneder i median overlevelse ved førstelinjebehandling (2). Det er derfor fagudvalgets vurdering, at 2,5 måneder er klinisk relevant. Dette er sat i overensstemmelse med de 2,5-2,9 måneder, som er angivet for en grad 3-kategorisering i ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (5). Denne skala er et redskab til at vurdere størrelsen af den kliniske værdi for kræftlægemidler, som er livsforlængende og ikke kurative, hvor en grad 1 svarer til en triviel klinisk betydende effekt, og grad 4 er en væsentlig klinisk betydende effekt. Den valgte tærskelværdi er baseret på denne populations forventede korte livslængde, som også er påvirket af underliggende komorbiditet, idet størstedelen af patienterne har levercirrose.

Fagudvalget vurderer, at en opgørelse over 12 måneders overlevelse er relevant, idet patienter, som lever efter 12 måneder, må betragtes som langtidsoverlevende baseret på observationen af, at placebobehandlede patienter i RESORCE-studiet har en median overlevelse på 7,8 måneder (4). Den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 8 % og er derved sat lidt lavere end ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Dette skyldes, at den største andel af patienterne også har levercirrose. Ligeledes ønskes data for overlevelse efter 24 måneder, og den mindste klinisk relevante forskel er sat til 4 %.

Livskvalitet: Livskvalitet har stor betydning for den enkelte patient og er derfor et patientnært effektmål, der her vurderes at være af kritisk betydning, idet behandlingen er livsforlængende og ikke kurativ. Ligeledes forventes medtagningen af dette effektmål også at kunne give en indikation af, om bivirkningerne ved produktet påvirker patienternes livskvalitet.

Fagudvalget vurderede fordele og ulemper ved forskellige mål for livskvalitet, herunder FACT-Hep og EQ-5D. Fagudvalget vælger at anvende både EQ-5D samt FACT-Hep. FACT-Hep er et valideret spørgeskema (6), som er specifikt rettet mod patienter med hepatobiliær kræft (lever, galdegange og bugspytkirtlen), og adresserer fem forskellige dimensioner (fysisk velvære, social-/familievelvære, følelsesmæssigt velvære, funktionel velvære, yderligere bekymringer). EQ-5D er et velvalideret generisk spørgeskema, som anvendes til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet (7). Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). Spørgeskemaet indeholder desuden en visuel analog skala (VAS), der går fra 0 (værst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred). Den mindste klinisk relevante forskel er baseret på de britiske værdier fra Pickard et al. (8). For FACT-Hep anvendes den mindste klinisk relevante forskel på 8-9 point fra Steel et al. (9).

Bivirkninger: Bivirkninger har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Det er kendt, at patienter oplever mange bivirkninger til både sorafenib og regorafenib.

Behandlingsophør på grund af bivirkninger ønskes belyst, idet dette er et mål for, hvor stor en del af patienterne, som oplever så alvorlige bivirkninger, at de må stoppe behandlingen og dermed muligvis ikke

har gavn af at modtage lægemidlet. Fagudvalget vurderer, at der som regel skal meget til, før patienter ophører behandling, og at dette effektmål derfor er et mål for, hvor tålelig behandlingen er. En forskel på 10 procentpoint i andel af patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger, vurderes klinisk relevant. Grundet sygdommens alvorlighed og patientens bevidsthed om at der ikke er flere behandlingsmuligheder efter dette, forventes patienterne at vedblive på behandling på trods af relativt tunge bivirkninger. Samtidig må en vis toksicitet forventes og accepteres af patienten ved denne type behandling.

Der ønskes også en opgørelse over den andel af patienter, som dør grundet bivirkninger af lægemidlet, samt en kort beskrivelse af disse events. Her er den mindste klinisk relevante forskel 2 procentpoint.

Andelen af patienter, som oplever en eller flere bivirkninger (\geq grad 2-bivirkninger), vurderes at være relevant for vurderingen. Den mindste klinisk relevante forskel er 30 procentpoint.

Fagudvalget ønsker desuden en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne med henblik på at vurdere alvorlighed, håndterbarhed og tyngde af bivirkningerne. Ansøger bedes derfor bidrage med bivirkningsdata fra både de kliniske studier samt produktresumeeet for lægemidlet.

Mildere bivirkninger vil blive opfanget af livskvalitetsmål og vurderes ikke at være vigtigt for vurderingen af klinisk merværdi.

3.2.2 Vigtige effektmål

Tid til progression: Tid til progression defineres som radiologisk eller klinisk progression fra randomisering. Dette endepunkt er et mål for tumorvækst og er tilgængeligt, før overlevelsesdata er modne. Tid til progression og progressionsfri overlevelse betragtes som ligeværdige, men tid til progression foretrækkes som vigtigt effektmål, da der forelægger data for OS. Tid til progression vurderes vigtigt, idet det er et mål for, hvor lang tid patienterne oplever stabil sygdom. Effektmålet opgøres ved medianen, og den mindste klinisk relevante forskel vurderes at være 2 måneder som for OS, idet disse effektmål som regel følger hinanden.

3.2.3 Mindre vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse (PFS): Progressionsfri overlevelse defineres som tiden fra randomisering til radiologisk eller klinisk progression eller død. Dette endepunkt giver et mål for tumorvækst og er tilgængeligt, før overlevelsesdata er modne. Progressionsfri overlevelse anvendes til tider som surrogatmarkør for overlevelse. Tid til progression foretrækkes fremfor progressionsfri overlevelse, idet der foreligger data for overlevelse.

Objektiv responsrate (ORR): Dette effektmål er et udtryk for det antal patienter, som opnår komplet eller partiel respons. Det vil sige, at der radiologisk ses en delvis eller komplet reduktion i tumorstørrelse. Dette effektmål vurderes mindre vigtigt, da der ikke er direkte sammenhæng mellem graden af objektiv respons og overlevelsen for denne behandlingstype.

Sygdomskontrolrate: Dette effektmål er ligesom den objektive responsrate et udtryk for antal patienter, som opnår komplet eller partiel respons, men inkluderer tillige også antal patienter med stabil sygdom. Dette effektmål vurderes mindre vigtigt.

Responsvarighed: Varigheden af responsen hos patienter med objektiv respons (komplet eller partiel respons) opgøres via dette mål. Dette effektmål vurderes mindre vigtigt, da der ikke er direkte sammenhæng mellem graden af objektiv respons og overlevelsen for denne behandlingstype.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Regorafenib	Behandling af patienter med hepatocellulært carcinom som tidligere er behandlet med sorafenib
(Placebo)	

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Andre studiedesign end RCT ekskluderes, fase I- og fase IIa-studier ekskluderes, studier med andre populationer end de valgte ekskluderes, studier som ikke rapporterer mindst et af de kritiske eller vigtige effektmål ekskluderes.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs Scientific Discussion. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data, og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg, hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningskema.

Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. i form af netværksmetaanalyser). Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Ingen

7 Referencer

1. NORDCAN databasen [Internet]. [cited 2017 Sep 15]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>.
2. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378–90.
3. Opfølgingsprogram for kræft i øvre mave-tarm (2015) SST [Internet]. 2015 [cited 2017 Sep 15]. Available from: https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/~/_media/60815EC35F0041808D6AF474A56C3124.ashx.
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66.
5. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol*. 2015;26(8):1547–73.
6. Heffernan N, Cella D, Webster K, Odom L, Martone M, Passik S, et al. Measuring health-related quality of life in patients with hepatobiliary cancers: the functional assessment of cancer therapy-hepatobiliary questionnaire. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002 May 1;20(9):2229–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11980994>.
7. EuroQol Group. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* [Internet]. 1990 Dec;16(3):199–208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10109801>.
8. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2007 Dec 21;5:70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18154669>.

9. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol.* 2006;17(2):304–12.

Bilag

Medicinrådets fagudvalg vedrørende leverkræft

<i>Navn:</i>	<i>Udpeget af:</i>
Britta Weber <i>Afdelingslæge</i>	FORMAND Udpeget af LVS/DSKO
Gerda Villadsen <i>Overlæge, ph.d., Klinisk lektor</i>	Udpeget af Region Midtjylland og af formanden
Aleksander Krag <i>Professor</i>	Udpeget af Region Syddanmark
Kirsten Vistisen <i>Overlæge</i>	Udpeget af Region Hovedstaden
Har ikke udpeget	Region Sjælland
Har ikke udpeget	Region Nordjylland
Mette Skalshøi Kjær <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Udpeget af DSGH
Mette Kudsk Brink <i>Farmaceut</i>	Udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Amy Daugaard Asmussen <i>Kvalitetskoordinator, sygeplejerske, MHH</i>	Udpeget af formanden
Niels Jessen <i>Professor, overlæge</i>	Udpeget af DSKF
En patient	Udpeget af Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

<i>Projekt- og metodeansvarlig:</i> Gedske Thomsen Mail: gth@medicinraadet.dk Mobil: 30 34 46 43	Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø
---	--

<p><i>Fagudvalgskoordinator:</i> Anette Pultera Nielsen Mail: apn@medicinraadet.dk Mobil: 21 34 09 77</p>	<p>Medicinrådet Dampfærgevej 27-29 2100 København Ø</p>
---	---