

Protokol for udarbejdelse af fælles regional behandlingsvejledning vedrørende ikke-kurabel ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)

Terapiområde	Lungekræft
Godkendelsesdato	24.04.2018
Offentliggørelsesdato	24.04.2018
Dokumentnummer	18459
Versionsnummer	1.1
For fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1	

Forkortelser

AE:	<i>Adverse Event</i> (uønsket hændelse)
ALK:	Anaplastisk Lymfom Kinase, <i>Anaplastic lymphoma kinase</i>
ARR:	Absolut Risiko Reduktion
CNS:	Centralnervesystem
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR:	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO-MCBS:	<i>European Society for Medical Oncology - Magnitude of Clinical-Benefit-Scale</i>
HTA:	<i>Health Technology Assessment</i>
irAEs:	<i>Immune-related Adverse Events</i>
ITT:	<i>Intention To Treat</i>
i.v.:	intravenøst
KRIS:	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin
NSCLC:	<i>Non Small Cell Lung Cancer</i> eller ikke-småcellet lungekræft
ORR:	Objektiv Responsrate
OS:	<i>Overall Survival</i> eller overlevelse
PD-L1:	<i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PFS:	<i>Progression Free Survival</i> eller progressionsfri overlevelse
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i>
RR:	Relativ Risiko

SAE: *Serious Adverse Event* (alvorlig uønsket hændelse)

TKI: Tyrosin kinase hæmmer, *tyrosin kinase inhibitor*

s.c.: subkutan

VAS: Visuel Analog Skala

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

Indhold

1	Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning.....	7
2	Baggrund	8
2.1	Lungekræft.....	8
2.2	Beskrivelse af behandlingen	9
3	Kliniske spørgsmål.....	12
3.1	Relevante populationer og kliniske spørgsmål	12
3.2	Klinisk spørgsmål 1	13
	Population	13
	Intervention	13
	Komparator.....	13
	Effektmål.....	13
3.3	Klinisk spørgsmål 2	13
	Population	13
	Interventioner.....	14
	Komparator.....	14
	Effektmål.....	14
3.4	Klinisk spørgsmål 3	14
	Population	14
	Interventioner.....	14
	Komparator.....	14
	Effektmål.....	14
3.5	Klinisk spørgsmål 4	14
	Population	14
	Interventioner.....	15
	Komparator.....	15
	Effektmål.....	15
3.6	Klinisk spørgsmål 5	15
	Population	15
	Interventioner.....	15
	Komparator.....	15
	Effektmål.....	15
3.7	Klinisk spørgsmål 6	15

Population	15
Interventioner	16
Komparator	16
Effektmål	16
3.8 Klinisk spørgsmål 7	16
Population	16
Interventioner	16
Effektmål	16
3.9 Klinisk spørgsmål 8	16
Population	16
Interventioner	16
Effektmål	17
3.10 Valg af effektmål	17
Kritiske effektmål	19
Behandlingsophør grundet bivirkninger (Adverse Reactions)	19
Kritiske/vigtige effektmål	19
Progressionsfri overlevelse	19
Overlevelse	19
Vigtige effektmål	20
Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5 (AR))	20
Livskvalitet	20
Tid til CNS progression	20
Tidshorisont	20
3.11 Anvendelse af PD-L1 som biomarkør og overvejelser om immunhistokemiske metoder til analyse af PD-L1 ekspression	20
4 Øvrige forhold	21
4.1 Opstart, skift og seponering af behandling	21
4.2 Patienters værdier og præferencer	21
5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	21
5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer	21
5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier	21
5.3 Udvalgelse af litteratur	22
6 Kvalitetsvurdering	22
7 Databehandling og analyse	22
8 Referencer	24

9	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	25
	Fagudvalgets sammensætning.....	25

IKKE LÆNGERE
GÆLDENDE

1 Formål med udarbejdelsen af en fælles regional behandlingsvejledning

Medicinrådet ønsker i denne fælles regionale behandlingsvejledning for ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) at redegøre for evidensen for de kliniske effekter og sikkerhed og angive retningslinjer for anvendelse af eksisterende og nye behandlinger på terapiområdet. Herunder at redegøre for, om der er klinisk betydende forskelle på lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles. Medicinrådet begrundede sin indstilling til en gennemgang af området (godkendt på Rådets møde i oktober 2017) som følger:

- Siden den seneste opdatering af RADS behandlingsvejledning for ikke-småcellet lungekræft fra november 2014 har fem nye lægemidler fået en anbefaling om ibrugtagning fra Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin (KRIS): alectinib, pembrolizumab, osimertinib, nivolumab og ceritinib. Derudover har crizotinib, som indgår i den nuværende RADS behandlingsvejledning som anden linje, fået anbefaling fra KRIS til førstelinjebehandling. Den nuværende behandlingsvejledning er derfor langt fra retvisende i forhold til klinisk praksis i dag.
- Derudover er der to nye lægemidler samt to indikationsudvidelser, som er/forventes at blive godkendt af EMA i løbet af 2017 og begyndelsen af 2018 og skal indplaceres i behandlingsvejledningen.
- Terapiområdet udgør en væsentlig udgiftspost eller er i stærk udgiftsvækst og rummer sandsynlighed for at to eller flere lægemidler kan ligestilles.
- Terapiområdet rummer sandsynlighed for, at målpopulationen kan skærpes.
- Terapiområdet omfatter nye lægemidler, som forventes anbefalet eller er anbefalet som standardbehandling.

Fremgangsmåde for udarbejdelse af behandlingsvejledningen

Den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) bygger på et baggrundsnotat som blev godkendt i 2014 [1]. Fagudvalget vurderer, at vejledningen er tidssvarende hvad angår hovedparten af de subpopulationer, hvortil der ikke er godkendt nye lægemidler (i praksis anbefalingerne vedr. cytostatika og angiogenesehæmmere) og at behandling af disse subpopulationer i dansk klinisk praksis foregår som beskrevet i denne behandlingsvejledning. For de populationer, hvor der er tilkommet ny relevant evidens eller nye lægemidler, vil fagudvalget formulere opdaterede anbefalinger. For de resterende populationer vil anbefalingerne derfor forblive uændrede.

For at imødekomme de indikationer og anbefalinger, der er gældende for de nye lægemidler er populationerne fra den eksisterende behandlingsvejledning i nogle tilfælde i denne protokol opdelt i en række subpopulationer; protokollen indeholder i alt otte forskellige subpopulationer. Se afsnit 3.1 for yderligere specifikation.

Præsentation af behandlingsvejledning for Rådet

Fagudvalget ønsker først at forelægge Rådet vurderingen af én behandlingslinje for hver af de otte populationer (fire spørgsmål for førstelinje- og fire for andenlinjebehandling). I første del af afrapporteringen af behandlingsvejledningen besvares de kliniske spørgsmål, der vedrører førstelinjebehandling. For de populationer, hvor førstelinjebehandlingen er tidssvarende beskrevet i den eksisterende behandlingsvejledning fra RADS, besvares det kliniske spørgsmål vedrørende andenlinjebehandlingen i første del af afrapporteringen af behandlingsvejledningen. Når disse kliniske spørgsmål er godkendt af Rådet, vil fagudvalget fremlægge vurderingen af de resterende andenlinjebehandlinger i anden del af afrapporteringen af behandlingsvejledningen (fire andenlinjebehandlinger). Grundet manglende evidens

ønsker fagudvalget som hovedregel ikke at gennemføre en systematisk vurdering af tredjelinjebehandling, men der vil indgå kliniske overvejelser om sådanne behandlinger, hvor fagudvalget finder det relevant.

2 Baggrund

2.1 Lungekræft

Omtrent 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [2]. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC.

I en tidligere behandlingsvejledning fra RADS estimeres det, at gruppen med stadium IV sygdom udgør ca. 2.200 – 2.500 patienter årligt [2]. Heraf har ca. 25 % tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer. I denne sammenhæng opdeles lungekræft i adeno-karcinomer, planocellulære karcinomer og tumorer af anden histologi. Sidstnævnte bliver behandlet som adenokarcinomer i dansk klinisk praksis. I protokollen vil adenokarcinomer og tumorer af anden histologi blive behandlet under ét og blive benævnt "adenokarcinomer m.fl."

I slutningen af 2014 levede knap 9.900 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft [3]). Lungekræft har en høj mortalitet med en etårs overlevelse på 47,2 % for samtlige nydiagnosticerede patienter (reference Dansk Lungecancer Register Årsrapport 2016).

Behandlingen afhænger, udover af histologi, af en række tumormarkører og patientens almentilstand, hvorfor disse er beskrevet nedenfor.

Tumormarkører

Der kendes mange tumormarkører, hvoraf enkelte har betydning for behandlingen; Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutationer samt Anaplastisk Lymfom Kinase (ALK) mutationer [4]. Over de seneste år er targeteret behandling med tyrosinkinasehæmmere (TKI) indført som standardbehandling for patienter med påvist EGFR mutation og siden til patienter med ALK mutation [5]. For patienter som aldrig har røget benyttes også sjældnere markører, som i nogle tilfælde kan selekttere patienter til targeteret behandling.

Incidensen for positiv EGFR-mutation var 186 patienter i 2016. Blandt patienter med adenokarcinom m.fl. var det 7,8 % - med det forbehold at EGFR status ikke var registreret hos 16 % af patienterne med adenokarcinom m.fl. Det er sjældent, at patienter med planocellulært karcinom har EGFR-mutation, derfor undersøges der ikke rutinemæssigt for disse tumormarkører blandt denne histologitype [6].

Incidensen for positiv ALK-mutation var 36 i 2016. Blandt patienter med adenokarcinom m.fl. var det 1,7 % - med det forbehold at ALK status ikke var registreret hos 25 % af patienterne med adenokarcinom m.fl. Det er sjældent at patienter med planocellulært karcinom har ALK-mutation, derfor undersøges der ikke rutinemæssigt for disse tumormarkører blandt denne histologitype [6].

Desuden benyttes PD-L1 ekspression til selektion af patienter, som er kandidater til immunterapi.

Performance status

For at få den mest konsistente vurdering af patienters almentilstand (performance status (PS)), både i klinisk praksis samt i kliniske forsøg til behandling af kræft, anvendes standardkriterier til en vurdering af funktionsniveau, både ved diagnosetidspunktet og i behandlingsforløbet. Eastern Co-operative Oncology Group's (ECOG) måleinstrument på performance status beskriver patientens funktionsniveau med hensyn til at passe sig selv, daglig aktivitet og fysisk evne (gå, arbejde osv).

Grad 0: fuldt aktiv, ingen indskrænkninger.

Grad 1: begrænset i fysisk krævende aktiviteter men oppegående og kan klare ambulatoriebesøg, let husarbejde og kontorarbejde.

Grad 2: oppegående og kan klare sig selv, men er ude af stand til at udføre noget som helst arbejde. Oppe og aktiv > 50 % af dagtiden.

Grad 3: i stand til at udføre den nødvendige selvpleje, behov for hvile i seng eller stol > 50 % af dagtiden.

Grad 4: Behov for døgndækkende pleje, kan intet klare.

Grad 5: død [7,8].

2.2 Beskrivelse af behandlingen

Cytostatika og angiogenesehæmmere

For beskrivelse af cytostatika og angiogenesehæmmere henvises til baggrundsnotatet og den nuværende behandlingsvejledning fra RADS [1].

Targeteret behandling

Patienter med EGFR-aktiverende mutationer tilbydes førstelinjebehandling med en tyrosin kinase inhibitor (TKI). Hos mere end halvdelen af patienterne udvikles T790M resistensmutationen under TKI behandling [9]; resistensmutationen er sjældent til stede på diagnosetidspunktet. Ved behandlingssvigt med en EGFR-TKI og tilkomst af T790M-mutation, kan patienter behandles med en TKI rettet mod T790M resistensmutationen som andenlinjebehandling. Patienter der progredierer på EGFR TKI i første og anden linje tilbydes efterfølgende behandling jf. retningslinjen for ikke-planocellulær NSCLC uden EGFR mutation [9].

Patienter med ALK positiv NSCLC behandles i første linje med en ALK TKI. Ved progression vurderes patienten med henblik på anden linje ALK TKI. Patienter der progredierer på ALK-hæmmere i første og anden linje tilbydes efterfølgende behandling jf. retningslinjen for NSCLC uden ALK mutation [9]

Immunterapi

Den nye behandlingsmodalitet immunterapi kaldes også check-point inhibition, og indgår ikke i den nuværende RADS behandlingsvejledning. Baggrunden for denne behandlingstype er, at tumorceller gennem binding af overfladeproteinet programmed cell death ligand 1 (PD-L1) til en receptor på immunforsvarets celler (PD-1) kan nedregulere immunforsvarets angreb. Specifikke antistoffer, som blokerer PD-1 eller PD-L1 kan derfor styrke immunforsvarets cytotoxiske T-cellers mulighed for at angribe

tumorceller. Aktuelt er flere specifikke antistoffer mod PD-1 eller PD-L1 godkendt af EMA til ikke-småcellet lungekræft.

ATC-kode	Indholdsstof	EMA indikation	Virkningsmekanisme	Godkendt dosering
L01XA02	Carboplatin		Cytostatikum	
L01XA01	Cisplatin		Cytostatikum	
L01CA04	Vinorelbin		Cytostatikum	
L01CD02	Docetaxel		Cytostatikum	
L01XC	Atezolizumab	Tecentriq as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior chemotherapy. Patients with EGFR activating mutations or ALK-positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving Tecentriq.	PD-L1 antagonist	Intravenøs infusion 1200 mg hver 3. uge
L01XC17	Nivolumab	OPDIVO as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer after prior chemotherapy in adults.	PD-1 antagonist	Intravenøs infusion 3 mg/kg hver 2. uge
L01XC18	Pembrolizumab	Keytruda as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) in adults whose tumours express PD-L1 with a ≥ 50 % tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. Keytruda as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 1\%$ TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA.	PD-1 antagonist	Intravenøs infusion 200 mg hver 3. uge i første linje Intravenøs infusion 2 mg/kg i anden linje
L01XE	Osimertinib	Tagrisso is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation-positive non-small-cell lung cancer (NSCLC).	TKI	Oral formulering 80 mg en gang dagligt
L01XE02	Gefitinib	Iressa is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung	TKI	Oral formulering 250 mg en gang dagligt

		cancer with activating mutations of epidermal-growth-factor-receptor tyrosine kinase		
L01XE03	Erlotinib	Tarceva is indicated for the first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic nonsmall cell lung cancer (NSCLC) with EGFR activating mutations.	TKI	Oral formulering 150 mg en gang dagligt
L01XE13	Afatinib	Giotrif as monotherapy is indicated for the treatment of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) TKI-naïve adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating EGFR mutation(s); locally advanced or metastatic NSCLC of squamous histology progressing on or after platinum-based chemotherapy.	TKI	Oral formulering 40 mg en gang dagligt
L01XE16	Crizotinib	Xalkori is indicated for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Xalkori is indicated for the treatment of adults with previously treated anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK inhibitor	Oral formulering 250 mg to gange dagligt
L01XE28	Ceritinib	Zykadia is indicated as monotherapy for the first-line treatment of adults with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) Zykadia is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with crizotinib.	ALK inhibitor	Oral formulering, 750 mg en gang dagligt
L01XE36	Alectinib	Alecensa as monotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).	ALK inhibitor	Oral formulering, 600 mg to gange dagligt

		Alecensa as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib.		
--	--	---	--	--

Tabel 1: Oversigt over EMA-godkendte lægemidler til indikationen ikke-kurabel NSCLC samt cytostatika, som indgår i de kliniske spørgsmål i denne protokol. Oplysninger hentet fra SmPC fra de respektive lægemidler. Fagudvalget ønsker at lægemidlerne skal sammenlignes for de EMA godkendte doseringer med mindre andet er angivet. Det ønskes at undersøge både flat-dose og vægtbaseret dosering for immunterapi, hvor dette er relevant. For lægemidler som indgik i baggrundsnotatet fra 2014, er det doseringer som beskrevet deri, der ønskes sammenlignet med i de kliniske spørgsmål.

3 Kliniske spørgsmål

I udarbejdelsen af de kliniske spørgsmål har fagudvalget vedrørende lungekræft valgt at opdele patienter med ikke-kurabel NSCLC i otte relevante populationer, og fokusere de kliniske spørgsmål på førstelinjebehandling og andenlinjebehandling for hver population.

Populationerne er defineret ud fra histologi, PD-L1 ekspression og fra ALK og EGFR mutationer eller fravær af disse (se tabel 2 for opdeling af patienter *uden* ALK og EGFR mutationer, baseret på histologi og PD-L1 ekspression).

Patienter *med* ALK og EGFR mutationer kan efter targeteret behandling indplaceres i tabel 2 efter PD-L1 ekspression og histologi.

3.1 Relevante populationer og kliniske spørgsmål

	Adenokarcinom m.fl.	Planocellulært karcinom
PD-L1 ≥ 50 %	Population A Førstelinjebehandling: klinisk spørgsmål 1 Andenlinjebehandling: klinisk spørgsmål 9	Population B Førstelinjebehandling: klinisk spørgsmål 2 Andenlinjebehandling: klinisk spørgsmål 10
PD-L1 ≥ 1 % < 50 %,	Population C Førstelinjebehandling: platinbaseret kemoterapi Andenlinjebehandling: Klinisk spørgsmål 3	Population D Førstelinjebehandling: platinbaseret kemoterapi Andenlinjebehandling: Klinisk spørgsmål 4
PD-L1 < 1 %	Population E Førstelinjebehandling: platinbaseret kemoterapi Andenlinjebehandling: Klinisk spørgsmål 5	Population F Førstelinjebehandling: Platinbaseret kemoterapi Andenlinjebehandling: Klinisk spørgsmål 6

Tabel 2: Opdeling af patienter uden ALK eller EGFR mutationer. Der vil ikke blive udarbejdet en vurdering hvor første eller andenlinjebehandlingen er kemoterapi/cytostatika, da det nuværende

baggrundsnotat og den nuværende behandlingsvejledning fra RADS vurderes tidssvarende på dette område [1]. De fremhævede kliniske spørgsmål vil blive behandlet i første afrapportering til Rådet.

Population G: Patienter med EGFR mutationer.

Førstelinjebehandling: klinisk spørgsmål 7

Andenlinjebehandling: klinisk spørgsmål 11

Population H: Patienter med ALK mutation

Førstelinjebehandling: klinisk spørgsmål 8

Andenlinjebehandling: klinisk spørgsmål 12

3.2 Klinisk spørgsmål 1

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC af den histologiske type adenokarcinom m.fl. som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling og har PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$ og PS 0-2.

Intervention

Pembrolizumab, vægtbaseret dosering

Pembrolizumab, flat-dose

Platinbaseret cytostatika: cisplatin + vinorelbin og maintenance pemetrexed (4 serier)

Komparator

Indbyrdes sammenlignes interventionerne

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål for førstelinjebehandling.

3.3 Klinisk spørgsmål 2

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC af den histologiske type planocellulært karcinom som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling og har PD-L1 ekspresion $\geq 50\%$ og PS 0-2.

Interventioner

Pembrolizumab, vægtbaseret dosering

Pembrolizumab, flat-dose

Platinbaseret cytostatika: carboplatin + vinorelbin (4 serier)

Komparator

Indbyrdes sammenlignes interventionerne

Effektmål

Se tabel 3 for effektmål for førstelinjebehandling.

3.4 Klinisk spørgsmål 3

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC af den histologiske type adenokarcinom m.fl. som har modtaget platinbaseret kemoterapi og har PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ < 50 % og PS 0-2.

Interventioner

Docetaxel. Denne vælges som komparator da fagudvalget antager, der er givet platinbaseret cytostatika i første linje og pemetrexed som maintenance, hvorefter docetaxel anbefales som andenlinjebehandling i den nuværende behandlingsvejledning.

Pembrolizumab, vægtbaseret dosering

Nivolumab

Atezolizumab

Komparator

Indbyrdes sammenlignes interventionerne

Effektmål

Se tabel 4 for effektmål for andenlinjebehandling.

3.5 Klinisk spørgsmål 4

Population

Voksne patienter med ikke kurabel NSCLC af den histologiske type planocellulært karcinom som har modtaget platinbaseret kemoterapi og har PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ < 50 % og performance status 0-2.

Interventioner

Docetaxel. Denne vælges, da den er anbefalet som andenlinjebehandling i nuværende behandlingsvejledning, såfremt der er givet platinbaseret cytostatika i nuværende behandlingsvejledning.

Pembrolizumab, vægtbaseret dosering

Nivolumab

Atezolizumab

Komparator

Indbyrdes sammenlignes interventionerne

Effektmål

Se tabel 4 for effektmål for andenlinjebehandling.

3.6 Klinisk spørgsmål 5

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC af den histologiske type adenokarcinom m.fl. som har modtaget platinbaseret kemoterapi og har PD-L1 ekspression < 1% og PS 0-2.

Interventioner

Docetaxel. Denne vælges som komparator da fagudvalget antager, der er givet platinbaseret cytostatika i første linje og pemetrexed som maintenance, hvorefter docetaxel anbefales som andenlinjebehandling i den nuværende behandlingsvejledning.

Nivolumab

Atezolizumab

Komparator

Indbyrdes sammenlignes interventionerne

Effektmål

Se tabel 4 for effektmål for andenlinjebehandling.

3.7 Klinisk spørgsmål 6

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC af den histologiske type planocellulært karcinom som har modtaget platinbaseret kemoterapi og har PD-L1 ekspression < 1% og PS 0-2.

Interventioner

Docetaxel. Denne vælges, da den er anbefalet som andenlinjebehandling i nuværende behandlingsvejledning, såfremt der er givet platinbaseret cytostatika i nuværende behandlingsvejledning.

Nivolumab

Atezolizumab

Komparator

Indbyrdes sammenlignes interventionerne

Effektmål

Se tabel 4 for effektmål for andenlinjebehandling.

3.8 Klinisk spørgsmål 7

Selvom der findes en anbefaling for førstelinjebehandling med EGFR-hæmmere i den nuværende behandlingsvejledning fra RADS, finder fagudvalget det nødvendigt at gennemgå evidensen i denne revision af terapiområdet.

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC og EGFR mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Fagudvalget vurderer at targeteret behandling er relevant uanset PS.

Interventioner

Gefitinib

Afatinib

Erlotinib

Effektmål

Se tabel 5 for effektmål for targeteret behandling.

3.9 Klinisk spørgsmål 8

Population

Voksne patienter med ikke-kurabel NSCLC og ALK mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling. Fagudvalget vurderer at targeteret behandling er relevant uanset PS.

Interventioner

Alectinib

Crizotinib

Effektmål

Se tabel 5 for effektmål for targeteret behandling.

3.10 Valg af effektmål

Tabel 3-5 angiver de kritiske og vigtige effektmål, som anvendes til besvarelse af de kliniske spørgsmål. For hvert effektmål er angivet deres vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel. Rationaler for valg af effektmål fremgår nedenfor tabellen. Fagudvalget har vurderet, at der er forskellige behandlingsmål i første og anden linje, først og fremmest at der er mere ambitiøse mål for overlevelse i første linje.

Desuden er der særlige forhold, der gør sig gældende for targeteret behandling, da fagudvalget under sin vurdering af klinisk merværdi til et lægemiddel i denne kategori har valgt, at "tid til CNS progression" er et vigtigt effektmål. Derfor er der opstillet tre forskellige tabeller.

Førstelinjebehandling:

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i median PFS på 3 måneder	Fagudvalgets vurdering
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Overall Survival (OS)	Vigtig	Overlevelse	Forskel i median OS på 3 måneder	Fagudvalgets vurdering
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkning	5 % ARR	Fagudvalgets vurdering
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Klinisk betydende ændring på valideret skema	Fagudvalgets vurdering

Tabel 3 Oversigt over valgte effektmål for førstelinjebehandling. For hver effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel, samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Andenlinjebehandling:

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Overall Survival (OS)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i median OS på 3 måneder	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Progressionsfri overlevelse	Vigtig	Overlevelse	Forskel i median PFS på 3 måneder	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkning	5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Klinisk betydende ændring på valideret skema	<i>Fagudvalgets vurdering</i>

Tabel 4 Oversigt over valgte effektmål for andenlinjebehandling. For hver effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel, samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Targeteret behandling:

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)	Grundlag for mindste klinisk relevante forskel
Progressionsfri overlevelse	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i median PFS på 3 måneder	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Behandlingsophør grundet bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Overall Survival (OS)	Vigtig	Overlevelse	Forskel i median OS på 3 måneder	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Bivirkninger grad 3-5	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkning	5 % ARR	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Livskvalitet	Vigtig	Helbredsrelateret livskvalitet	Klinisk betydende ændring på valideret skema	<i>Fagudvalgets vurdering</i>
Tid til CNS progression	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i median på 3 måneder	<i>Fagudvalgets vurdering</i>

Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål for targeteret behandling. For hver effektmål er angivet deres vigtighed og den mindste klinisk relevante forskel, samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Kritiske effektmål

Behandlingsophør grundet bivirkninger (Adverse Reactions)

Behandlingsophør grundet bivirkninger vurderes som af stor relevans for patienterne. Derfor sættes behandlingsophør grundet bivirkninger som et kritisk effektmål. Fagudvalget har vurderet, at en forskel på mindst 5 procentpoint i andel, der ophører behandling grundet bivirkninger, er klinisk relevant for samtlige kliniske spørgsmål.

Kritiske/vigtige effektmål

Progressionsfri overlevelse

PFS defineres som tiden fra randomisering til progression eller død. PFS er en relevant og meget anvendt markør i onkologiske studier. Specielt til vurdering af førstelinjebehandling finder fagudvalget, at dette effektmål afspejler effekten af den enkelte behandling og ikke indeholder en evt. effekt af andenlinjebehandling. Fagudvalget vurderer, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i første- samt andenlinjebehandling. Forskellen afspejler, at fagudvalget ønsker at fastsætte et mere ambitiøst mål for behandling i første end i anden linje.

Med samme argument som for første linje, vurderer fagudvalget at for targeteret behandling er den mindste klinisk relevante forskel 3 måneder, uanset behandlingslinje.

Fagudvalget vil herunder forholde sig til korrelationen mellem PFS og Overall Survival (OS).

Værdier for median PFS vil blive suppleret med data for 12 og 18 måneders PFS, hvor forskelle mellem andel af patienter der opnår disse vil blive sammenlignet.

Overlevelse

Overlevelse er et effektmål, der belyser patientgruppens levetid efter en fast opfølgningstid eller som en median overlevelse. Overlevelse defineres i kliniske studier som tiden fra randomisering eller opstart af behandling til død uanset årsag. Det primære behandlingsmål ved ikke-kurabel NSCLC er symptomlindring og levetidsforlængelse under hensyntagen til patientens livskvalitet. Fagudvalget har valgt ikke at anvende OS som kritisk effektmål i første linjebehandling, da dette effektmål kan afspejle behandling i senere linjer end den vurderede, og indeholde cross-over effekter af forskellige behandlinger. Fagudvalget betragter dog alligevel OS som et vigtigt effektmål i første linjebehandling og har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse mellem behandlingsalternativer er 3 måneder i henholdsvis førstelinjebehandling og targeteret behandling. For andenlinjebehandling vurderer fagudvalget at OS er et kritisk effektmål og har vurderet, at den mindste klinisk relevante forskel i median overlevelse mellem behandlingsalternativer er 3 måneder.

Denne vurdering af mindste klinisk relevante forskel læner sig op af den nuværende overlevelse, hvor den forventede mediane overlevelse, uanset stadium ved diagnosetidspunkt er under 1 år.

Fagudvalget vurderer, at selv en beskeden forøgelse af overlevelsen er relevant for den enkelte patient, såfremt forøgelsen står mål med de medfølgende bivirkninger. Der refereres til European Society for

Medical Oncology - Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale (ESMO-MCBS) v 1.0 form 2a til evaluering af non-kurativ intervention for studier med OS som primær effektmål [10].

Værdier for median overlevelse vil blive suppleres med data for 12 og 18 måneders overlevelse, hvor forskelle mellem andel af patienter der opnår disse vil blive sammenlignet.

Vigtige effektmål

Alvorlige bivirkninger (bivirkninger af grad 3-5 (AR))

Forekomst af alvorlige bivirkninger grad 3-5 er et udtryk for alvorlig og fatal toksicitet af lægemidlet defineret ved European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Common Terminology Criteria for Adverse Events (EORTC – CTAE 2006) [11]. Bivirkninger er et vigtigt mål for, hvordan lægemidlet tolereres, og hvilken uønsket virkning af både mild og alvorlig karakter patienter kan risikere at opleve i forbindelse med behandling. Fagudvalget anser grad 3-5 bivirkninger som et vigtigt effektmål og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er en ARR på 5 % for samtlige kliniske spørgsmål.

Livskvalitet

Fagudvalget finder, at livskvalitet er et effektmål af meget stor betydning, da behandling af ikke-kurabel lungekræft sigter mod livsforlængelse og forbedring af livskvalitet. Fagudvalget ønsker at vurdere livskvalitet målt med relevante og validerede instrumenter, hvor disse er anvendt i de kliniske studier.

Tid til CNS progression

NSCLC metastaserer ofte til CNS. Fagudvalget vurderer, at der for targeteret behandling kan være klinisk relevante forskelle på lægemidlerne. Derfor ønskes disse sammenlignet for det vigtige effektmål "tid til CNS progression", hvor 3 måneder vurderes som den mindste klinisk relevante forskel.

Tidshorisont

For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

3.11 Anvendelse af PD-L1 som biomarkør og overvejelser om immunhistokemiske metoder til analyse af PD-L1 ekspresion

Eftersom indikationen på pembrolizumab er indsnævret til patienter med PD-L1 ekspresion over 1 % i anden linje, og PD-L1 ekspresion over 50 % i første linje, er det nødvendigt at benytte denne biomarkør til selektion af patienter, hvorfor den også indgår i opdelingen af patienter i de populationer, som anvendes i denne protokol.

I de forskellige studier benyttes forskellige immunhistokemiske analyser til at måle PD-L1 ekspresion. Disse er ikke nødvendigvis fuldstændigt korrelerede, og dette forhold kan vanskeliggøre sammenligning på tværs af studier [12]. Herudover har fagudvalget diskuteret usikkerheden ved PD-L1 analysen, ved lave værdier af denne. Det kan således være behæftet med væsentlig usikkerhed om en patient scorer netop over eller netop under 1%.

Fagudvalgets arbejde vil tage højde for de konklusioner, en tværregional arbejdsgruppe vedrørende identifikation af patienter til immunterapi ved hjælp af biomarkør når frem til.

4 Øvrige forhold

4.1 Opstart, skift og seponering af behandling

Fagudvalget udarbejder, som udgangspunkt, anbefalinger for start af behandling, genbehandling med et lægemiddel med samme virkningsmekanisme, skift og seponering samt monitorering af effekt for de udvalgte lægemidler. Fagudvalget tager stilling til dosis, herunder hvorvidt fast dosis af de biologiske lægemidler er klinisk hensigtsmæssig. Anbefalingerne udarbejdes så vidt muligt ud fra den fundne litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil vurderingerne i højere grad være baseret på fagudvalgets kliniske erfaring.

Fagudvalget vil ud ligeledes, ud fra den fundne litteratur, tage stilling til behandling af patienter over 75 år. Indgår sådanne data ikke i de fundne studier, vil fagudvalget vurdere problemstillingen ud fra klinisk erfaring.

4.2 Patienters værdier og præferencer

Der vil under udarbejdelsen af anbefalingerne blive taget højde for patienternes værdier og præferencer for behandling. Herunder om der er forskel i behandlingskrævende bivirkninger og omkostninger forbundet hermed, hvilket også kan ses som udtryk for den belastning eller tidsbyrde, som patienten oplever i forbindelse med fremmøde. Dette vil blive gjort ved at inddrage viden fra patient(er) i fagudvalget og fra den søgte litteratur på området. Evidensen på området er ofte begrænset, og derfor søges bredt - og også på andre studiedesigns end randomiserede studier - inden for dette domæne. En betydningsfuld forskel i behandlingsfrekvensen mellem forskellige behandlinger må også antages at slå igennem på målinger af patientens livskvalitet.

5 Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Litteratursøgning gennemføres i henhold til Medicinrådets metodehåndbog [13].

5.1 Søgning efter kliniske retningslinjer

Da de kliniske spørgsmål i protokollen her er meget specifikke og ikke forventes at ville kunne genfindes i kliniske retningslinjer, vil en søgning efter retningslinjer ikke indgå.

5.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Litteratursøgningen efter oversigts- og primærartikler gennemføres i nedenstående databaser.

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	x	x	x	
Primærartikler		x	x	x

For alle databaser gælder, at der søges i den senest tilgængelige udgave. For MEDLINE indebærer dette, at også en særlig database med endnu ikke indekserede artikler bliver inkluderet.

Stoffernes generiske navne inkluderes i søgningen sammen med deres handelsnavne. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) inkluderes disse i søgningen, ligesom der tages højde for alternative stavemåder og forskellige ordendelser.

Sekundær litteratur (retningslinjer og systematiske oversigtsartikler) bliver vurderet ved AGREE II eller AMSTAR. Hvis retningslinjer ikke indeholder de nødvendige informationer eller lever op kvalitetskravene, vil de blive læst med henblik på besvarelsen af øvrige forhold, dvs. opstart, skift, seponering, monitorering af effekt og fast dosis for de enkelte lægemidler. Systematiske reviews bliver desuden brugt til at krydstjekke litteratursøgningen.

5.3 Udvalgelse af litteratur

To personer screener uafhængigt af hinanden de fundne guidelines og vurderer, om de er relevante for besvarelsen af de kliniske spørgsmål.

To personer screener uafhængigt af hinanden på titel- og abstractniveau de primærartikler og systematiske oversigtsartikler, som fremkommer ved søgningen. To personer gennemlæser dernæst uafhængigt af hinanden disse udvalgte systematiske oversigtsartikler og primærartikler i deres fulde længde og vurderer, hvorvidt de skal inkluderes.

6 Kvalitetsvurdering

Udvalgte guidelines vurderes af to uafhængige personer på deres kvalitet vha. AGREE II. To personer vurderer uafhængigt af hinanden anvendeligheden af systematiske oversigtsartikler vha. AMSTAR. Den samlede evidenskvalitet vurderes vha. GRADE.

7 Databehandling og analyse

Dataekstraktion foretages uafhængigt af to personer. Der vil blive udført en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data ekstraheret fra de inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metoden. Resultater for ITT-populationen skal, hvis muligt, angives, hvis komparative analyser i udgangspunktet ikke er baseret på denne population. Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt ift. præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, skal der ikke gøres forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende skal baseres på tilgængelige data på individniveau.

For dikotome effektmål vil relative forskelle beskrives ved hjælp af den relative risiko (RR).

For effektmål (f.eks. behandlingsophør på grund af bivirkninger) hvor det er naturligt at beregne både absolutte og relative forskelle, skal den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel skal derefter beregnes, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen som er defineret af fagudvalget, jf. punkt 3.5. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \cdot 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, skal der foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. For alle kliniske spørgsmål vil der blive foretaget netværksmetaanalyser, hvis der findes evidens til et sammenhængende netværk med mindst fire alternativer (inklusive en eventuel fælles komparator). Hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, kan data syntetiseres indirekte (evt. ved brug af netværksmetaanalyser eller Buchers metode [14]). Hvis ingen af ovenstående metoder er mulige, syntetiseres data narrativt. Valget af syntesemetode begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden vil fremgå tydeligt.

Afhængigt af de tilgængelige studier vil følgende analysemetoder blive appliceret i prioriteret rækkefølge:

- Netværksmetaanalyse baseret på direkte og indirekte evidens
- Parvise sammenligninger af lægemidler med tilgængelig direkte evidens
- Indirekte sammenligninger af lægemidler, hvor direkte evidens ikke er tilgængelig
- Narrative sammenligninger

Data fra observationelle studier vil ikke blive kombineret med data fra randomiserede og ikke-randomiserede studier i metanalyser (herunder netværksmetaanalyser).

8 Referencer

1. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV [internet]. Version 1. København: Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS); 2015. Dok nr. 144032. Tilgængelig fra: <http://www.regioner.dk/media/1872/lungekraeft-beh-og-rek-v10-april-2015.pdf>
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen HL, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Kejs AMT, Khan S, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Virtanen A SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society.
3. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer. 2016.
4. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). RADS Baggrundsnotat for medicinsk behandling af ikke-småcellet lungecancer (NSCLC) i stadium IV. Version 1. København; 2015. Dok nr. 144032.
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport 2015. 2015.
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register. Årsrapport [internet]. Copenhagen; 2016. Tilgængelig fra: <http://lungecancer.dk/documents/B5F266A7-A049-4947-802C-D384A668720C.pdf>
7. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol [internet]. 1982;5(6):649–55. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7165009>
8. Sundhedsstyrelsen. Pakkeforløb for lungekræft [internet]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2016. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/kraeft/pakkeforloeb/~media/89192ECB2709401CAD8E4BBB0304691E.ashx>
9. DOLG. Referenceprogram 2017, kapitel 4. NSCLC stadie IV [internet]. Copenhagen; 2017. Tilgængelig fra: <http://www.dolg.dk/dokumenter/referenceprogram/referenceprogram-kap4.pdf>
10. 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.
11. Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomised controlled trials. Eur J Cancer [internet]. 2008;44(13):1793–8. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18599286>
12. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J Thorac Oncol [internet]. 2017;12(2):208–22.
13. Medicinrådet. Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde. 2016;
14. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683–91.

9 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Fagudvalgets sammensætning

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Christa Haugaard Nyhus, formand Overlæge	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Oluf Dimitri Røe overlæge	Region Nordjylland
Stefan Starup Jeppesen Afdelingslæge	Region Syddanmark
Jeanette Haar Ehlers Overlæge	Region Sjælland
Hanne Linnet Ledende overlæge	Region Midtjylland
Lotte Engell-Nørregaard Afdelingslæge	Region Hovedstaden
Nina Voldby Overlæge	Dansk Selskab for Lungemedicin (DSL)
Nille Behrendt Overlæge	Dansk Patologiselskab (DPAS)
Nina Hannover Bjarnason Overlæge, dr.med.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Lisbeth Søbæk Hansen	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Jane Skov (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Jette Østergaard Rathe Agla Jael Fridriksdottir Jan Odgaard-Jensen Bettina Fabricius Christensen Tenna Bekker