

Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER

CYTOREDUKTIV KIRURGI KOMBINERET MED HYPERTERM INTRAPERITONAL KEMOTERAPI (HIIC)

MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER
 2. ÅRG. – NR. 5 – DECEMBER 2006

Sammenfatning

- tarmkræft er en hyppig sygdom med høj dødelighed i Danmark
- behandlingen er en kombination af kirurgisk fjernelse af kræftvæv efterfulgt af gennemstrømning af opvarmet cytostatika i tarmene
- resultater fra et enkelt fase 3 studie med 54 behandlede patienter er publiceret
- i studiet opnåedes 5-års overlevelse for 30% af patienterne
- høj bivirkningsfrekvens, til tider fatale, efter operationen
- forventet indlæggelse er ca. 3 uger, herunder 3-4 dage på intensiv afdeling
- årligt forventes ca. 25-35 patienter at blive indstillet til behandlingen
- behandlingen bør udføres et sted i landet og kan rummes i den nuværende organisation
- gennemsnitlige omkostninger pr. patientforløb er ca. 386.545 kr.
- årlige ekstra omkostninger udgør ca. 9,7 mill. kr. for 25 patienter.

Sygdommen

Kræft i tyk- og endetarm (tarmkræft) er den tredje hyppigste kræftform i Danmark efter bryst- og lungekræft, og incidensen er stigende. Der blev i 2003 diagnosticeret ca. 3600 nye tilfælde, og tarmkræft var årsag til ca. 2000 dødsfald årligt i 2005 [1].

Den primære behandling er kirurgi, hvor 75% af patienterne kan opereres på diagnosetidspunktet. Selv med såkaldt helbredende kirurgi er den samlede 5-års overlevelse kun 50%, idet ca. halvdelen af de opererede patienter får tilbagefald, i de fleste tilfælde inden for de første to til tre år. Ca. 25% af patienterne har metastaser på diagnosetidspunktet, hvilket bevirker et betydeligt fald i 5-års overlevelsen fra 80% for patienter i stadium II (ingen metastaser) til 55% for stadium III (lymfeknudemetastaser) til kun 5% for stadium IV (fjernmetastaser). Nuværende behandling af patienter med metastaserende tarmkræft er palliativ med henblik på at lindre og udsætte progressionen af sygdommen og dermed forlænge overlevelsen. Patienter i stadium II og III tilbydes adjuverende (forebyggende) behandling i form af kemoterapi.

Behandlingen

Cytoreduktiv kirurgi kombineret med opvarmet kemoterapi i maven (HIIC) er en relativ ny behandlingsform for tarmkræft patienter med tumurvækst i bughinden/abdomen (peritoneal karcinose).

© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering

MTV af kræftlægemidler har til formål at give Kræftstyregruppen og andre beslutningstagere et bredt og systematisk bidrag - baseret på den bedste, tilgængelige dokumentation - til beslutningstagning om lægemidlets anvendelse i standardbehandling i Danmark.

Medicinsk teknologivurdering af kræftlægemidler er en vurdering af lægemidlets effektivitet og sikkerhed samt patientrelaterede, sundhedsøkonomiske og organisatoriske konsekvenser af en eventuel anvendelse af lægemidlet.

Det er en forudsætning for en MTV, at der foreligger en godkendelse af lægemidlets anvendelse til den pågældende behand-

ling (indikation) fra Lægemiddelstyrelsen i form af en markedsføringstilladelse.

Kategori: Rådgivning

ISSN 1901-1776 (online)
 ISBN 87-7676-434-6 (online)

Lægemiddelstyrelsen
 Axel Heidesgade 1
 2300 København S

Sundhedsstyrelsen
 Islands Brygge 67
 2300 København S
 Telefon 72 22 74 00
 Telefax 72 22 74 13

Princippet består i kirurgisk fjernelse af al makroskopisk synligt tumorevæv i den del af bughinden og tilstødende organer, der er angrebet, således at der højst efterlades 2,5–5 mm store tumorelementer. Disse tumorelementer behandles efterfølgende, mens patienten stadig er bedøvet, med opvarmet kemoterapi. Tumorelementer over 2,5–5 mm er ikke følsomme overfor behandling. Der anvendes mitomycin C (cytostatikavæske), og HIIC administreres som en kontinuerlig gennemstrømning af bughulen af en opløsning med mitomycin C opvarmet til ca. 40–41 °C. Dette sker via to indstrømningsrør, et udstømningsrør, flere termometre i bughulen, en gennemstrømningspumpe og en opvarmer. Behandlingen varer 90 minutter. Først herefter sys eventuelle tarmanastomoser (tarmoplukninger), og abdomen lukkes.

Efter operationen aflastes med mavesonde pga. forlænget lammelse i tarmene, og patienterne ernæres via ernæringssonde suppleret med parenteral ernæring (intravenøs ernæring). Patienterne forbliver på intensiv afdeling i 2–3 dage, indtil der er stabil hjerte- og lungefunktion.

Kræftens udbredelse vurderes før operationen vha. CT-scanning af maven og evt. laparaskopi. Baseret på hollandske erfaringer, hvor maven inddeles i 7 regioner [2], behandles der kun ved påvisning af kræft i højst 5 regioner. Dette skyldes, at der opnås signifikant længere medianoverlevelse, hvis højst 5 regioner er involverede, end hvis der er kræft i 6 eller samtlige 7 regioner [2,3]. Samtidig må der ikke være metastaser i lever eller lunger.

Cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC gennemføres, før sædvanlig 1.linjebehandling med kombinationskemoterapi evt. startes. Efter behandlingen med cytoreduktiv kirurgi og HIIC gives patienten adjuverende (forebyggende) kemoterapi i 6 måneder.

Patientgrundlaget

I Danmark registreres i alt ca. 3.600 nye tilfælde af tarmkræft om året. 10–15% af disse patienter har eller vil udvikle spredning til bughulen uden fjernspredning i øvrigt på diagnosetidspunktet, sv.t. mellem 350 og 525 patienter årligt.

I Danmark udføres cytoreduktiv kirurgi eksperimentelt kombineret med HIIC kun, hvis der højst er fundet kræft i 5 ud af 7 regioner i maven, ligesom der som udgangspunkt kun behandles patienter på 70 år eller derunder ("biologisk alder"), da patienten skal være i god almen tilstand. Givet disse selektionskriterier - som primært baserer sig på hollandske erfaringer [3] - vurderes det, at ca. 25 patienter årligt vil kunne behandles.

Selv om der allerede er gennemført nogle behandlinger på Kirurgisk Afdeling P, Århus Sygehus, må det vurderes, at der i en opstartsfase (formentlig det første år) vil være lidt færre patienter (10–15), hvorefter antallet af patienter årligt vil være 25, og på sigt vil antallet af patienter måske stige til 35.

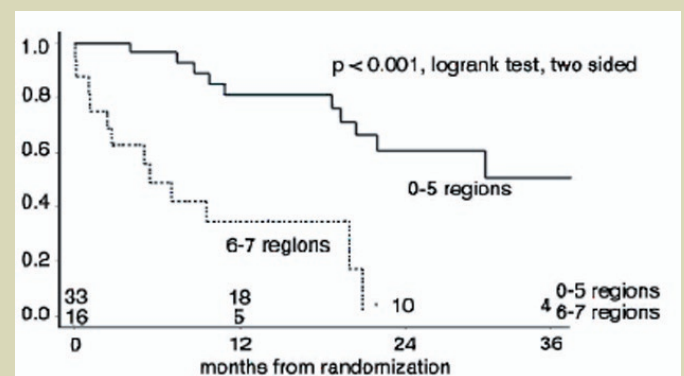
Evidensen for behandlingen

Der er publiceret et enkelt fase 3 studie (randomiseret kontrolleret studie) af Verwaal et al. [3]. I dette studie blev 105 tarmkræftpatienter, med kræft i bughinden uden metastaser i lever eller lunger, randomiseret til enten cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC (behandlingsgruppen) eller standardbehandling (kontrolgruppen), hvor standardbehandlingen bestod af 5-FU og leukovorin (dvs. kombinationskemoterapi). I alt 54 patienter randomiseredes til behandlingsgruppen mod 51 i kontrolgruppen. I behandlingsgruppen frafaldt 5 patienter af forskellige årsager (fx død eller udvikling af metastaser i lever eller lunger), og i kontrolgruppen frafaldt 7 patienter af forskellige årsager (primært tilbagetrækning af samtykke) inden behandlingen blev iværksat [3].

Det primære effektmål i studiet var overlevelse, og det er bl.a. rapporteret som medianoverlevelse i form af Kaplan-Meier overlevelseskurver for behandlings- og kontrolgruppe samt for udvalgte undergrupper.

Med en median opfølgningsperiode på 21,6 måneder var hovedresultatet, at den mediane overlevelse i interventionsgruppen var 22,4 måneder mod 12,6 måneder i kontrolgruppen. Resultaterne viste endvidere, at overlevelsen var signifikant bedre, hvis der var kræft i højst fem regioner i maven. Dette fremgår af figur 1. Den mediane overlevelse for patienter med kræft i maksimalt 5 regioner var >29 måneder [3].

Figur 1. Kaplan-Meier overlevelseskurve for 49 patienter behandlet med cytoreduktiv kirurgi efterfulgt af HIIC-behandling fordelt i antal maveregioner med kræft.



Kilde: Verwaal [3].

Resultaterne fra studiet viste endvidere, at overlevelsen var bedre, såfremt den kirurgiske cytoreduktion var komplet (dvs. at cytoreduktionen ikke efterlod synlige tumorelementer) [3]. I behandlingsgruppen var der 8% af patienterne, der døde som følge af behandlingen [3].

Da der i Danmark kun vil blive iværksat behandling, såfremt der maksimalt er kræft i 5 regioner i maven, forventes der en 5 års overlevelse hos 30% af patienterne i modsætning til i studiet af Verwaal et al., hvor der rapporteres om en forventet 5 års overlevelse på 20% [3]. For disse 30% af patienterne vil der i princippet være tale om en helbredende behandling i modsætning til den kombinationskemoterapibehandling, der gives som 1., 2. og 3. linjebehandling og betragtes som palliativ.

Der er kun rapporteret mediane overlevelsestider (21,6 måneder), mens det relevante effektmål i sundhedsøkonomiske analyser er den gennemsnitlige gevinst i overlevelsestid. Såfremt det antages, at overlevelseskurven følger en rimelig lineær udvikling kan det forudsættes, at den gennemsnitlige levetidsgevinst ligger tæt på den mediane levetidsgevinst. Givet vurderingen, at 30% af patienterne i Danmark vil opnå 5 års overlevelse, kan den gennemsnitlige levetidsgevinst således estimeres til 3,6 år (42,7 måneder). Dette estimat er naturligvis forbundet med en vis usikkerhed, hvorfor der også gennemføres følsomhedsanalyser (se bilag).

Kombinationskemoterapi er et alternativ til cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC. Med baggrund i danske behandlingsregimer [4] kan det antages, at den gennemsnitlige levetidsgevinst ved kemoterapi med enten 5-FU, Leukovorin og Irinotecan eller 5-FU, Leukovorin og Oxilaplatin er ca. 20 måneder svarende til 1,7 år.

Da kombinationskemoterapien er det relevante alternativ til cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC implicerer det, at den øgede effekt er en gennemsnitlig levetidsgevinst på 1,9 år (3,6 - 1,7 år).

Dette estimat for den øgede effekt er forbundet med en vis usikkerhed, og der er gennemført følsomhedsanalyser, hvor den øgede effekt varierer i intervallet 0,5 år til 3 år.

Bivirkninger

Det fremgår af bl.a. Verwaal et al., at der er en række komplikationer efter operationen - bl.a. kirurgiske komplikationer, som typisk skyldes tyndtarmslækage og -fistel, åbninger i tarmen, blødning og langvarig tarmlilstopning pga. lammelse under operationen. Derudover kan der opstå infektiose komplikationer og kemoterapi relateret toksicitet (dvs. som følge af mitomycin C-behandlingen). Bivirkningerne kan forlænge indlæggelsesperioden og kan i nogle tilfælde være fatale (ca. 8%) [3].

Organisation

Det fremgår, at der er tale om et mindre antal patienter, ca. 25 patienter årligt, på sigt måske 35 - der kan komme i betragtning til behandlingen. Derfor vurderes det ud fra opretholdelse af kvalitet og erfaring med behandlingen, at den kun udføres ét sted i landet, hvilket der er enighed om i DCCG. Endvidere er der enighed om, at behandlingen bør finde sted på Kirurgisk Afdeling P, Århus Sygehus,

da man her allerede har erfaring med cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC. Der er kapacitet på afdelingen til at indføre behandlingen.

Økonomi - for uddybninger, se venligst bilag

Da cytoreduktiv kirurgisk behandling kombineret med HIIC allerede er etableret på Århus Sygehus, og sygehuset har beregnet takster, er disse anvendt som omkostningsestimater. Taksterne er beregnet ud fra de faktiske udgifter på basis af fordelingsregnskabet [5]. I tabel 1 er vist en oversigt over de anvendte enhedsomkostningsestimater.

Tabel 1. Anvendte enhedsomkostninger (2006 prisniveau).

	Omk. (kr.)
Ambulant forundersøgelse inkl. CT-skanning	5.607
Operationstakst	250.000
Sengedagstakst, intensiv afdeling	15.953
Sengedagstakst, kirurgisk afdeling	4.317
Ambulant efterkontrol, kirurgisk afdeling	4.317
Operationstakst, ved kirurgiske komplikationer	15.916

Kilde: [5,6]

I baseline-scenariet af et patientforløb er det antaget, at patienten efter operationen er indlagt tre dage på intensiv afdeling, efterfulgt af 18 dage på kirurgisk afdeling, ialt 21 dage (3 uger).

Det er endvidere forudsat, baseret på erfaringer fra Århus Sygehus, at operationen igangsættes, men ikke gennemføres for 10% af patienterne. For disse patienter er det forudsat, at omkostningerne udgør 40% af omkostningerne ved en gennemført operation.

Tabel 2 viser resultatet af omkostningsanalysen givet, at 25 patienter årligt behandles under de givne forudsætninger.

Tabel 2. Gennemsnitsomkostninger pr. patientforløb og totale omkostninger pr. år i Danmark (2006 prisniveau).

	Gns. omkostninger pr. patient (kr.)	Omkostninger pr. år i Danmark (kr.)
Baseline (n=25 patienter)	386.545	9.663.637

Medicinomkostninger

I Danmark vil der efter behandlingen med cytoreduktiv kirurgi og HIIC blive givet adjuverende kemoterapi i seks måneder efter dansk behandlingsregime, jf. [4]. Omkostningerne til denne adjuverende kemoterapi er ens for behandlede og ubehandlede patienter - og er derfor ikke medtaget her.

Behandlingsafledte omkostninger

Som følge af tidligere nævnte bivirkninger kan der forekomme re-operationer mm. I beregningerne er det derfor forudsat, at 15% af patienterne re-opereres pga. kirurgiske komplikationer. Derudover kan der opstå infektiøse komplikationer og kemoterapi-relateret toksicitet (dvs. som følge af mitomycin C-behandlingen). Omkostningsmæssigt er disse indeholdt i sengedagstaksten og indlæggelsestiden. Det vil med andre ord sige, at disse komplikationer opstår, mens patienterne stadig er indlagte, og omkostningerne til behandling er indeholdt i sengedagstaksten.

Efter udskrivelse vil der være ambulante kontrolbesøg. I studiet var patienten til kontrol hver 3. måned [3], men i Danmark har patienterne været til kontrol hver 6. måned. Givet en gennemsnitlig overlevelse på 42,7 måneder svarer det til gennemsnitlig syv ambulante kontrolbesøg.

Besparelser

Der kan komme ekstra udgifter til patienter, der ikke gennemgår denne behandling, idet den kombinationskemoterapi, som tilbydes, muligvis vil være dyrere, fx hvis varigheden af behandlingen er længere end 6 måneder, eller hvis der behandles med fx bevacizumab (Avastin), jf. [7]. Derudover vil der formentlig for denne gruppe også være øgede omkostninger til 2. og 3. linje kemoterapibehandling. Derfor er der i følsomhedsanalyserne gennemført en beregning, hvor der tages højde for eventuelle besparelser til kemoterapibehandling (se bilag).

Cost-effectiveness

Tabel 3. Levetidsgevinst, omkostninger pr. patient og omkostninger pr. vundet leveår ved cytokerurgisk behandling kombineret med HIIC (2006 prisniveau).

	Gns. levetids- gevinst pr. patient	Gns. omkost- ninger pr. patient	Inkremental omkostnings- effektratio
Baseline - og i f. hertil:	1,89 år	386.545 kr.	204.026 kr./år
Reduceret le- vetidsgevinst	0,5 år	375.709 kr.	751.417 kr./år
Reduceret le- vetidsgevinst	1,5 år	383.479 kr.	255.653 kr./år
Øget levetids- gevinst	3,0 år	395.135 kr.	131.712 kr./år

I tabel 3 er vist resultaterne af de beregnede omkostninger pr. vundet leveår givet forskellige forudsætninger for levetidsgevinsten (for flere se bilag). I baseline, hvor effekten af den cytokerurgiske behandling og HIIC sammenlignet med sædvanlig 1. linjebehandling med kombinationskemoterapi er beregnet/antaget til at være 1,89 år, er omkostningen

pr. vundet leveår estimeret til knap 204.026 kr./år. Under forskellige antagelser om levetidsgevinsten ses det, at omkostningseffektratioen ligger i intervallet 131.712-751.417 kr. pr. vundet leveår.

Patientperspektiver

Denne behandling kan give mulighed for at helbrede patienter med tarmkræft spredt til bughinden, da 30% af patienterne er i live efter 5 år. Behandlingen kan dog kun tilbydes udvalgte patienter, og 70% bliver ikke kureret. Med udsigten til helbredelse forventes hovedparten af de patienter, der tilbydes operationen, at tage imod denne. Patienterne skal være velinformeret inden stillingtagen til behandlingen, da den ikke er uden komplikationer, og bivirkningerne ikke er uvæsentlige. Enkelte patienter vil dø under operationen, og andre vil få komplikationer, der kræver re-operation og et forlænget sygeleje.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Informatik og sundhedsdata. URL: http://www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik.aspx?lang=da. Accessed 02.16, 2006.
2. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann.Surg.Oncol.* 2005 Jan;12(1):65-71.
3. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothem GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003 Oct 15;21(20):3737-3743.
4. Pfeiffer P, Jensen BV. Drug therapy of patients with metastatic colorectal cancer. *Ugeskr.Laeger* 2005 Nov 7;167(45):4261-4265.
5. Århus Universitetshospital. Prisliste 2006. 2006.
6. Personlig kommunikation. Økonomi- og Regnskabsafdelingen, Århus Sygehus. 2006.
7. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Bevacizumab (Avastin) til behandling af patienter med metastaserende tarmkræft. Medicinsk Teknologivurdering af Kræftlægemidler. 1. årg. Nr. 2 - November; 2005.

Sundhedsøkonomisk notat om cytoreduktiv kirurgi kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIIC)

Dette sundhedsøkonomiske notat er initieret af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering (CEMTV) på vegne af Sundhedsstyrelsens Kræftstyregruppe. Notatet er udarbejdet af sundhedsøkonom Jens Olsen, Center for Anvendt Sundhedstjenesteforskning og Teknologivurdering, Syddansk Universitet, med faglig bistand fra overlæge, professor, dr.med. Søren Laurberg, Kirurgisk afdeling P, Århus Sygehus, repræsenterende DCCG (Dansk Colorectal Cancer Gruppe) samt i samarbejde med personale fra CEMTV.

1. Cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC

Cytoreduktiv kirurgi kombineret med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIIC) er en relativ ny behandlingsform for colorectal cancer patienter med peritoneal karcinose (dvs. tumørvæskt i bughinden/abdomen).

5 års overlevelsen vurderes at være 30% (baseret på hollandske erfaringer). For disse 30% af patienterne vil der således være tale om en kurativ behandling.

Princippet består i kirurgisk fjernelse af al makroskopisk synlig tumorvæv i den del af bughinden og tilstødende organer, der er angrebet, således at der højst efterlades 2,5–5 mm store tumorelementer. Disse tumorelementer behandles efterfølgende, mens patienten stadig er bedøvet, med hyperterm intraperitoneal kemoterapi (HIIC).

Tumorelementer over 2,5–5 mm er ikke følsomme overfor HIIC. Til HIIC anvendes mitomycin C (cytostatika, væske), og HIIC administreres som en kontinuerlig perfusion af bughulen af en opløsning med mitomycin C opvarmet til ca. 40°–41° C. Dette sker via to inflow-katetere, et outflow-kateter, flere termometerprober i bughulen, en perfusionspumpe og en opvarmer. Behandlingen varer 90 minutter. Først herefter syes evt. tarmanastomoser (tarmoplukninger) og abdomen lukkes.

Postoperativt aflastes med ventrikelsonde (mavesonde) pga. forlænget intestinal paralyse og patienterne ernæres via ernæringssonde suppleret med parenteral ernæring (intravenøs ernæring). Patienterne forbliver på intensiv afdeling i 2-3 dage, indtil der er stabil hjerte-lungefunktion.

Karcinoseudbredningen vurderes præoperativt vha. CT-scanning af abdomen og evt. laparaskopi, og baseret på hollandske erfaringer, hvor abdomen inddeles i 7 regioner (1), behandles der kun hvis højst 5 regioner er karcinoseinvolverede. Dette skyldes, at der opnås signifikant længere

medianoverlevelse, hvis højst 5 regioner er involverede, end hvis der er karcinose i 6 eller samtlige 7 regioner (1;2). Samtidig må der ikke være metastaser i lever eller lunger.

Cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC gennemføres før sædvanlig 1. linjebehandling med kombinationskemoterapi evt. startes. Efter behandlingen med cytotoreduktiv kirurgi og HIIC gives patienten adjuverende kemoterapi i 6 måneder.

2. Den årlige danske patientpopulation

I henhold til Jakobsen og Kronborg registreres der hvert år ca. 2.300 nye tilfælde af cancer coli i Danmark, og incidensen har i mange år været stigende. Mere end halvdelen af patienterne er over 70 år (3). Tilsvarende registreres der ca. 1.200 nye tilfælde af cancer recti i Danmark, og incidensen har i en del år været faldende. Cirka halvdelen af patienterne er mere end 70 år på diagnosetidspunktet (4). Dvs. der hvert år registreres i alt ca. 3.500 nye tilfælde af colorectal cancer. 10-15 % af disse patienter har eller vil udvikle spredning til bughulen uden fjernspredning i øvrigt, svarende til 350-525 patienter årligt.

I Danmark udføres cytotoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC, som nævnt, kun hvis højst 5 ud af 7 regioner i abdomen er karcinoseinvolverede, ligesom der som udgangspunkt kun behandles patienter på 70 år eller derunder ("biologisk alder")², da patienten skal være i god almen tilstand. Givet disse selektionskriterier – som primært baserer sig på hollandske erfaringer (Verwaal et al. (2)) – vurderes det, at ca. 25 patienter årligt vil kunne behandles.

Selv om der allerede er gennemført nogle behandlinger på Kirurgisk Afdeling P, Århus Sygehus, må det vurderes, at der i en opstartsfase (formentlig det første år) vil være lidt færre patienter (10-15), hvorefter antallet af patienter årligt vil være 25 og på sigt vil antallet af patienter måske stige til 35.

3. Effekt af behandlingen

Der er gennemført en række fase 2 studier (jf. (2)), ligesom der er publiceret et enkelt fase 3 studie (randomiseret kontrolleret studie) af Verwaal et al. (2). I dette studie randomiseredes 105 colorectal cancer patienter med peritoneal karcinose uden metastaser i lever eller lunger til enten cytotoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC (interventionsgruppen) eller standardbehandling (kontrolgruppen), hvor standardbehandlingen bestod af 5-FU og Leukovorin (dvs. kombinationskemoterapi). I alt 54 patienter randomiseredes til interventionsgruppen mod 51 i kontrolgruppen. I interventionsgruppen frafaldt 5 patienter af forskellige årsager (fx død eller udvikling af metastaser i lever eller lunger), og i kontrolgruppen frafaldt 7 patienter af forskellige årsager (primært tilbagetrækning af samtykke) inden behandlingen blev iværksat (2).

² Patienter, som "biologisk set" er 70 år eller derunder, kan altså komme i betragtning til behandling. Med biologisk alder menes fx, at en 65-årig kan være i så dårlig almen tilstand, svarende til +70 år, at operation ikke kan tilbydes.

Det primære effektmål i studiet var overlevelse, og overlevelsen er bl.a. rapporteret som medianoverlevelse og i form af Kaplan-Meier overlevelseskurver for interventions- og kontrolgruppe samt for udvalgte undergrupper.

Med en median opfølgningsperiode på 21,6 måneder var hovedresultatet, at den mediane overlevelse i interventionsgruppen var 22,4 måneder mod 12,6 måneder i kontrolgruppen. Resultaterne viste endvidere, at overlevelsen var signifikant bedre hvis højst 5 regioner i abdomen var karcinoseinvolverede. Det fremgår af Kaplan-Meier overlevelseskurven i figur 1. Den mediane overlevelse for patienter med karcinoseinvolvering i maksimalt 5 regioner var >29 måneder (2).

Figur 1.

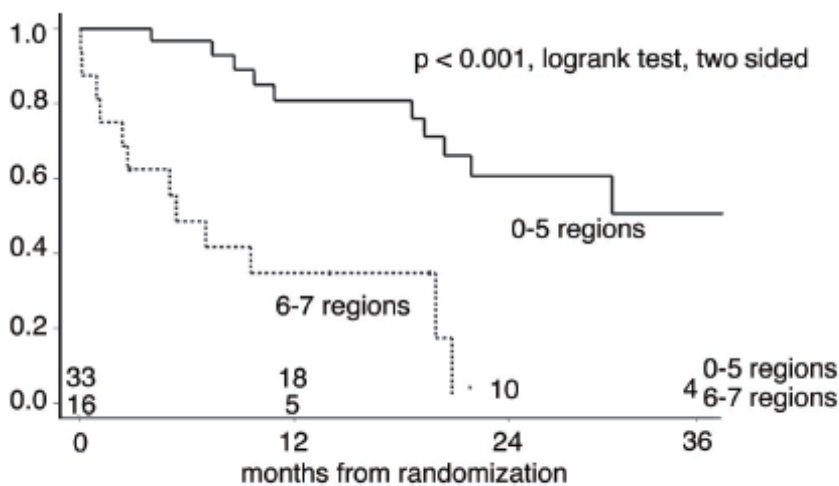


Fig 5. Kaplan-Meier survival curve of 49 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreduction followed by HIPEC, comparing the number of regions with residual tumor.

Kilde: (2).

Resultaterne fra Verwaal et al. (2) viste endvidere at overlevelsen var bedre såfremt den kirurgiske cytoreduktion var komplet (dvs. at cytoreduktionen ikke efterlod synlige tumorelementer).

I interventionsgruppen var der 8% af patienterne, der døde som følge af behandlingen (2).

3.1. Behandlingseffekt i en dansk kontekst

Da der i Danmark kun vil blive iværksat behandling, såfremt maksimalt 5 regioner i abdomen er karcinoseinvolverede, forventes der også bedre resultater, end der er opnået i studiet af Verwaal et al. I (2) rapporteres bl.a. en forventet 5 års overlevelse på 20%, mens det, som nævnt er vurderingen, at man i Danmark, givet at kun patienter med karcinoseinvolvering i maks. 5 regioner behandles, vil kunne opnå 5 års overlevelse hos 30% af patienterne. For disse 30% af patienterne vil der i princippet være tale om en kurativ (helbredende) behandling i modsætning til den kombinationskemoterapi, der

ellers behandles med, idet de kombinationskemoterapi behandlingsformer, der gives som 1., 2. og 3. linjebehandling, er palliative.

Da patienterne i (2) mediant er fulgt i 21,6 måneder, er der kun rapporteret mediane overlevelsestider. I sundhedsøkonomiske analyser er det relevante effektmål imidlertid den *gennemsnitlige* gevinst i overlevelsestid. Men såfremt det antages, at overlevelseskurven følger en rimelig lineær udvikling kan det endvidere antages, at den gennemsnitlige levetids gevinst ligger tæt på de mediane levetidsgevinst. Givet vurderingen at 30% af patienter i Danmark vil opnå 5 års (60 måneders) overlevelse, kan den gennemsnitlige levetidsgevinst således estimeres til 3,6 år (42,7 måneder). Dette estimat er naturligvis forbundet med en vis usikkerhed, hvorfor der også gennemføres følsomhedsanalyser.

Alternativet til cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC er kombinationskemoterapi. I (2) var det sammenlignende alternativ således 5-FU og Leukovorin. I en dansk kontekst er dette ikke det relevante behandlingsalternativ, idet der som 1. linjebehandling kombinationskemoterapi gives 5-FU, Leukovorin og Irinotecan (som FOLFIRI eller FLIRI behandlingsregime), eller 5-FU, Leukovorin og Oxilaplatin (som FOLFOX eller FLOX behandlingsregime) (5). På baggrund af de resultater, som Pfeiffer & Vittrup Jensen rapporterer i (5), kan det antages at den gennemsnitlige levetidsgevinst ved kemoterapi med enten 5-FU, Leukovorin og Irinotecan eller 5-FU, Leukovorin og Oxilaplatin er ca. 20 måneder svarende til 1,7 år.

Da kombinationskemoterapi med enten 5-FU, Leukovorin og Irinotecan eller 5-FU, Leukovorin og Oxilaplatin således er det relevante alternativ til cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC implicerer det, at den inkrementale effekt ved cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC frem for kombinationskemoterapi er en gennemsnitlig levetidsgevinst på 1,9 år (3,6 - 1,7 år).

Det siger sig selv, at dette estimat for den inkrementale effekt er forbundet med en vis usikkerhed, hvorfor der gennemføres følsomhedsanalyser, hvor der præsenteres resultater, hvor den inkrementale effekt varierer i intervallet 0,5 år til 3 år, svarende til 6-36 måneder.

4. Omkostninger

Da cytoreduktiv kirurgisk behandling kombineret med HIIC allerede er etableret på Århus Sygehus, og da der på sygehuset er beregnet takster, er disse takster anvendt som omkostningsestimater. Taksterne er beregnet ud fra de faktiske udgifter på basis af fordelingsregnskabet (6). I tabel 1 er vist en oversigt over de anvendte enhedsomkostningsestimater.

Tabel 1. Anvendte enhedsomkostninger (2006 prisniveau).

	Omk. (kr.)	Kilde
Ambulant forundersøgelse inkl. CT-skanning	5.607	(6;7)
Operationstakst	250.000	(6;7)
Sengedagstakst, intensiv afdeling	15.953	(6;7)
Sengedagstakst, kirurgisk afdeling	4.317	(6;7)
Ambulant efterkontrol, kirurgisk afdeling	4.317	(6;7)
Operationstakst, ved kirurgiske komplikationer	15.916	(6)

Derudover er der lagt nogle antagelser ind i beregningerne af omkostningerne ved et patientforløb. I base line scenariet er det således antaget, at patienten er indlagt 3 dage på intensiv afdeling post operativt, efterfulgt af 18 dage på kirurgisk afdeling, svarende til en samlet indlæggelsestid på 21 dage (3 uger).

Det er endvidere forudsat – baseret på de hidtidige erfaringer fra Århus Sygehus – at operationen ikke kan gennemføres for 10% af patienterne, selv om patienten er indstillet til operation. Dvs. operationen igangsættes men afsluttes uden cytoreduktiv kirurgisk behandling kombineret med HIIC. For disse patienter er det forudsat, at omkostningerne udgør 40% af omkostningerne ved en gennemført operation.

Det fremgår af bl.a. Verwaal et al., at der er en række komplikationer post operativt – bl.a. kirurgiske komplikationer, som typisk skyldes tyndtarmslækage og -fistel, anastomoselækager, blødning og langvarig ileus (tarmslæmning). I beregningerne er det derfor forudsat at 15% af patienterne re-opereres pga. kirurgiske komplikationer.

Derudover kan der opstå infektiøse komplikationer og kemoterapi relateret toksicitet (dvs. som følge af mitomycin C-behandlingen). Omkostningsmæssigt er disse infektiøse komplikationer og kemoterapi relaterede komplikationer indeholdt i sengedagstaksten og indlæggelsestiden, det vil med andre sige, at disse komplikationer opstår, mens patienterne stadig er indlagt, og omkostningerne til behandling er indeholdt i sengedagstaksten.

Efter udskrivelse vil der være ambulante kontrolbesøg. I studiet af Verwaal et al. var patienten er til kontrol hver 3. måned (2), i Danmark ses patienter hver 6. måned til ambulant kontrol. Givet en gennemsnitlig overlevelse på 42,7 måneder (jf. afsnit 3.1) svarer det til gennemsnitlig 7 ambulante kontrolbesøg.

4.1. Andre omkostninger og besparelser

I Danmark vil der efter behandlingen med cytoreduktiv kirurgi og HIIC blive givet adjuverende kemoterapi i 6 måneder (typisk FOLFOX behandlingsregimet, jf. (5)). Omkostningerne til denne adjuverende kemoterapi er ikke medtaget hér, idet der vil være tilsvarende omkostninger af mindst samme størrelsesorden for de colorectal cancer patienter, der ikke behandles med cytoreduktiv kirurgi og HIIC og i stedet behandles med 1. linje kombinationsterapi.

Det er muligt, at den kombinationskemoterapi, som tilbydes patienter der ikke behandles cytoreduktiv kirurgi og HIIC, vil være dyrere – bl.a. hvis varigheden af behandlingen er længere end 6 måneder, eller hvis fx der behandles med Bevacizumab (Avastin) (jf. (8)). Derudover vil der formentlig for denne gruppe også være øgede omkostninger til 2. og 3. linje kemoterapibehandling. Derfor er der i følsomhedsanalyserne gennemført en beregning, hvor der tages højde for eventuelle besparelser til kemoterapibehandling

For en række patienter, som har gavn af behandlingen med cytoreduktiv kirurgi og HIIC, vil behovet for anden palliativ behandling – udover kombinationskemoterapi – bortfalde eller udskydes. Dette vil formentlig medføre besparelser, men i forhold til colorectal cancer findes der ikke studier, som belyser denne sammenhæng, hvorfor eventuelle besparelser på anden palliativ behandling er ignoreret.

Da der kun vil blive gennemført behandling af patienter, som er under 70 år, er der formentlig nogle af patienterne, som er i arbejde. Med forventningen om en bedre effekt af den cytokerurgiske behandling og HIIC sammenlignet med den alternative behandling, vil det for nogle patienter betyde færre sygedage. Færre sygedage medfører en produktionsgevinst for samfundet. Imidlertid er det vanskeligt at estimere denne produktionsgevinst pga. manglende data – fx kendes aldersfordelingen ikke ligesom det ikke vides, hvor mange af patienterne der vil være i arbejde – hvorfor indirekte omkostninger i form af en produktionsgevinst for samfundet er udeladt af analysen.

4.2. Resultater

I tabel 2 er vist resultatet af omkostningsanalysen, givet at 25 patienter årligt behandles og givet de øvrige beregningsforudsætninger, som er skitseret i afsnit 4. Det medfører ekstra omkostninger for sundhedsvæsenet på ca. 9,7 mill. kr. årligt svarende til en gennemsnitlig omkostning pr. patientforløb på ca. 386.000 kr.

Tabel 2. Gennemsnitsomkostninger per patientforløb og totale omkostninger per år i Danmark.

	Gns. omkostninger per patient (kr.)	Omkostninger per år i Danmark (kr.)
Base line (n=25 patienter)	386.545	9.663.637

2006 prisniveau.

I tabel 3 er præsenteret resultater af envejs følsomhedsanalyser, hvor antagelserne/beregningsforudsætningerne er varieret en af gangen.

Det fremgår at såfremt at patientantallet ændres til henholdsvis 15 eller 35, så falder henholdsvis stiger de årlige omkostninger for sundhedsvæsenet til 5,8 mill. kr. eller 13,5 mill. kr.

Øges indlæggelsestiden på intensiv afdelingen fra 3 til 5 dage, så stiger omkostningerne per patient fra 386.000 kr. til 407.000 kr., hvorimod omkostninger falder til 376.000 kr. hvis indlæggelsestiden på intensiv afdelingen reduceres fra 3 til 2 dage. En øget indlæggelsestid på den kirurgiske sengeafdeling fra 18 til 25 dage øger omkostningerne per patient til 415.000 kr.

Selv om andelen af patienter med kirurgiske komplikationer øges fra 15% til 25% ændrer det kun marginalt på den gennemsnitlige omkostning per patient. Derimod påvirker en ændret omkostning for cytokirurgi og HIIC med ± 50.000 kr. såvel gennemsnitsomkostningerne per patient som de samlede omkostninger for sundhedsvæsenet mere markant.

Såfremt det vurderes, at omkostningsestimatet per patient i base line er overestimeret da evt. besparelser til kemoterapi er værdisat for lavt, så ses det af de to nederste rækker i tabel 3, at hvis det forudsættes, at der kan spares 60.000 kr. eller 100.000 kr. ved denne behandlingsform sammenlignet med sædvanlig 1. (2. & evt. 3.) linjebehandling med kombinationskemoterapi, så reduceres omkostningerne for sundhedsvæsenet med henholdsvis 1,5 mill. kr. eller 2,5 mill. kr. per år.

Tabel 3. Følsomhedsanalyse: Gennemsnitsomkostninger per patientforløb og totale omkostninger per år i Danmark.

	Gns. omkostninger per patient (kr.)	Omkostninger per år i Danmark (kr.)
Base line (n=25 patienter)	386.545	9.663.637
Øget patientantal (n=35 patienter)	386.545	13.529.092
Reduceret patientantal (n=15 patienter)	386.545	5.798.182
Flere indlæggelsesdage på intensiv afd. (5 dage)	407.145	10.178.623
Færre indlæggelsesdage på intensiv afd. (2 dage)	376.246	9.406.144
Længere indlæggelsestid på kirurgisk afd. (25 dage)	414.951	10.373.783
Øget andel med kirurgiske komplikationer (25%)	387.978	9.699.448
Øget operationstakst for cytoreduktiv kir. og HIIC (300.000 kr.)	433.545	10.838.637
Reduceret opr.-takst for cytoreduktiv kir. og HIIC (200.000 kr.)	339.545	8.488.637
Reducerede omk. til palliativ behandling/kemoterapi (-60.000 kr.)	326.545	8.163.637
Reducerede omk. til palliativ behandling/kemoterapi (-100.000 kr.)	286.545	7.163.637

2006 prisniveau.

5. Omkostningseffektivitet

I tabel 4 er vist resultaterne af de beregnede omkostninger per vundet leveår – cost-effectiveness ratioen – givet forskellige forudsætninger for levetidsgevinsten. I base line – hvor effekten af den cytokerurgiske behandling og HIIC sammenlignet med sædvanlig 1. linjebehandling med kombinationskemoterapi er beregnet/antaget til at være 1,89 år (jf. afsnit 3.1) – er omkostningen per vundet leveår estimeret til knap 204.000 kr./år. Under forskellige antagelser om levetidsgevinsten ses det, at omkostningseffektratioen ligger intervallet 132.000-751.000 kr. per vundet leveår.

Tabel 4. Levetidsgevinst, omkostninger per patient og omkostninger per vundet leveår ved cytokerurgisk behandling kombineret med HIIC.

	Gns. levetidsgevinst per patient	Gns. omkostninger per patient	Inkremental omkostnings- effektratio
Base line	1,89 år	386.545 kr.	204.026 kr./år
Reduceret levetidsgevinst i f. t. base line	0,5 år	375.709 kr.	751.417 kr./år
Reduceret levetidsgevinst i f. t. base line	1,0 år	379.594 kr.	379.594 kr./år
Reduceret levetidsgevinst i f. t. base line	1,5 år	383.479 kr.	255.653 kr./år
Øget levetidsgevinst i f. t. base line	2,5 år	391.250 kr.	156.500 kr./år
Øget levetidsgevinst i f. t. base line	3,0 år	395.135 kr.	131.712 kr./år

2006 prisniveau.

6. Organisation

Det fremgår, at der er tale om et mindre antal patienter – ca. 25 patienter årligt på sigt måske 35 – der kan komme i betragtning til behandlingen. Derfor vurderes det hensigtsmæssigt, at behandlingen kun udføres ét sted i landet, hvilket der er enighed om i DCCG. Endvidere er der enighed om, at behandlingen bør finde sted på Kirurgisk Afdeling P, Århus Sygehus, da man her allerede har erfaring med cytoreduktiv kirurgi kombineret med HIIC. Der er kapacitet på afdelingen til at indføre behandlingen.

7. Diskussion

Effekten af den cytokerurgiske behandling og HIIC i form af *gennemsnitlig* vunden levetid er forbundet med en vis usikkerhed, hvilket gør følsomhedsanalyserne i nærværende analyse særlig relevante. Usikkerheden skyldes dels, at studiet af Verwaal et al. sammenligner interventionen med et behandlingsregime (5-FU og Leukovorin), som ikke længere er relevant i en dansk kontekst, ligesom usikkerheden skyldes, at der i det hollandske studie også er iværksat behandling for patienter, hvor effekten af behandlingen efterfølgende har vist sig at være dårlig, da karcinoseinvolveringen har været for udbredt (6-7 regioner i abdomen). Disse patienter vil ikke blive behandlet med cytokerurgi og HIIC i Danmark.

På omkostningssiden knytter usikkerheden sig bl.a. til i hvor stort omfang der vil være besparelser på den kombinationskemoterapi, der sædvanligvis give som 1. (2. & evt. 3.) linjebehandling.

Men under danske forhold vurderes det altså, at behandlingen vil være kurativ for 30% af patienterne. Anlægges en "number needed to treat" (NNT) betragtning betyder det, at NNT for helbredelse er 3-4. Til sammenligning er NNT for helbredelse ved adjuverende kemoterapi efter radikal operation for colon cancer ved Dukes type C cancer ca. 17 (9). For colorectal patienter med metastaser i lever og lunger opnås kun helbredelse for 3-4% af patienterne ved kemoterapi alene (10), svarende til NNT på ca. 29.

8. Referencer

- (1) Verwaal VJ, van RS, Witkamp A, Boot H, van SG, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005 Jan;12(1):65-71.
- (2) Verwaal VJ, van RS, de BE, van Sloothen GW, van TH, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Oct 15;21(20):3737-43.
- (3) Jakobsen AK, Kronborg O. [Colonic cancer]. *Ugeskr Laeger* 2002 Jun 3;164(23):3043-6.
- (4) Kronborg O, Jakobsen AK. [Rectal cancer]. *Ugeskr Laeger* 2002 Jun 3;164(23):3046-8.
- (5) Pfeiffer P, Jensen BV. [Drug therapy of patients with metastatic colorectal cancer]. *Ugeskr Laeger* 2005 Nov 7;167(45):4261-5.
- (6) Århus Universitetshospital. Prisliste 2006. 2006.
- (7) Personlig kommunikation, Økonomi- og Regnskabsafdelingen, Århus Sygehus. 2006.
- (8) Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Bevacizumab (Avastin) til behandling af patienter med metastaserende tarmkræft. 2006. Report No.: Medicinsk Teknologivurdering af Kræftlægemidler. 1. årg. Nr. 2 - November 2005.
- (9) Personlig kommunikation, professor, dr.med Søren Laurberg, Kirurgisk afdeling P, Århus Sygehus. 2006.
- (10) Burcharth F, Jensen BV. [Treatment of liver and lung metastases from colorectal cancer]. *Ugeskr Laeger* 2005 Nov 7;167(45):4268-72.