



Partikelterapi i Danmark

Analyse af de økonomiske, organisatoriske og patient-relaterede konsekvenser og forudsætninger ved indførelse af partikelterapi i Danmark

Jakob Kjellberg

Pia Kürstein Kjellberg

Dansk Sundhedsinstitut

Juli 2008

Dansk Sundhedsinstitut

Dansk Sundhedsinstitut er en selvejende institution oprettet af staten, Danske Regioner og KL.

Instituttets formål er at tilvejebringe et forbedret grundlag for løsningen af de opgaver, der påhviler det danske sundhedsvæsen. Til opfyldelse af formålet skal instituttet gennemføre forskning og analyser om sundhedsvæsenets kvalitet, økonomi, organisering og udvikling, indsamle, bearbejde og formidle viden herom samt rådgive og yde praktisk bistand til sundhedsvæsenet.

Copyright © Dansk Sundhedsinstitut 2008

Uddrag, herunder figurer, tabeller og citater er tilladt mod tydelig kildeangivelse. Skrifter der omtaler, anmelder, citerer eller henviser til nærværende publikation bedes tilsendt:

Dansk Sundhedsinstitut

Postboks 2595

Dampfærgevej 27-29

2100 København Ø

Telefon 35 29 84 00

Telefax 35 29 84 99

Hjemmeside: www.dsi.dk

E-mail: dsi@dsi.dk

ISBN 978-87-7488-586-3 (elektronisk version)

Design: DSI

Indholdsfortegnelse

1. Introduktion	5
2. Teknologi	7
2.1 Stråleterapi	7
2.2 Partikelterapi	7
2.3 Protonterapi	8
2.4 Let-ionterapi	13
2.5 Opsummering	14
3. Organisation	15
3.1 Diskussionen i Danmark	16
3.2 Vurderinger fra udlandet	17
3.3 Den danske interesse	20
3.4 Gantry eller ej	21
3.5 Udlandsscenariet	21
3.6 Realismen ved et dansk anlæg	22
3.7 Opsummering	22
4. Patient	25
4.1 Lov om behandling i udlandet	25
4.2 Administration af lov om behandling i udlandet	26
4.3 Patienter behandlet i udlandet med protoner og lette ioner	27
4.4 Opsummering	27
5. Økonomi	29
5.1 Litteraturgennemgang	29
5.2 Direkte omkostninger ved partikelterapi	31
5.3 Direkte omkostninger ved behandling i udlandet	35
5.4 Scenarieanalyser	36
5.5 Omkostninger ved anden kræftbehandling	37
5.6 Opsummering	37
6. Konklusion	39
Bilag 1 Eksisterende anlæg til partikelterapi	41
Bilag 2 Planlagte anlæg til partikelterapi	43
Bilag 3 Generisk interviewguide	45
Referencer	47

1. Introduktion

Stråleterapi med fotoner anvendes hyppigt til behandling af kræft. Stråling beskadiger DNA og blokerer for celledelingen, hvilket dræber kræftcellerne og destruerer tumorerne. Eksperimentelt har høje doser fotonstråler elimineret selv de mest stråleresistente kræfttumorer. I den virkelige verden fører høje doser imidlertid til beskadigelse af det sunde væv foran, ved siden af og bagved tumorerne. Intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT), som kan reducere dosis til udvalgte områder af normalt væv, samtidig med at der gives høje doser til tumoren, har været et stort fremskridt i kræftbehandlingen. Der findes imidlertid fortsat tumorer, som er resistente over for stråleterapi med fotonstråler, og teknologien fører fortsat til bestråling af større områder normalt væv, hvilket rejser bekymring for, at der – over tid og som følge af at det normale væv er blevet udsat for stråling – vil udvikle sig sekundære ondartede sygdomme, herunder sekundær kræftsygdom.

Protoner og lette ioner har i forhold til fotoner den fordel, at de afsætter deres energi over et meget afgrænset område dybt inde i det bestrålede materiale. Det gør det muligt at øge dosis til tumorområdet og/eller at mindske dosis til omkringliggende områder ved behandling af kræftpatienter. Især stråleterapi med lette ioner har potentiale for at ødelægge ellers stråleresistente tumorer. Stråleterapi med protoner er et etableret behandlingstilbud i flere af de lande, vi normalt sammenligner os med, mens stråleterapi med lette ioner endnu kun tilbydes på forsøgsstadiet i enkelte lande. Store forventninger knytter sig imidlertid til begge behandlingsformer, og mere end 10 nye europæiske anlæg til partikelterapi er på tidspunktet for notatets udarbejdelse planlagt eller under opførelse (se bilag 1-2 for en oversigt over eksisterende og planlagte anlæg til partikelterapi).

Mens anlæg til partikelterapi skyder op i landene omkring os, rejser spørgsmålet sig, om vi også i Danmark skal etablere et sådant anlæg – og om dette anlæg i så fald både skal kunne tilbyde stråleterapi med protoner og lette ioner, eller om vi kan "nøjes" med protoner. Der er en vis prisforskel, da et anlæg, der både kan tilbyde behandling med protoner og lette ioner, må basere sig på en synkrotronaccelerator, mens et anlæg, der kun skal tilbyde behandling med protoner, kan nøjes med den noget billigere cyklotronaccelerator. Uagtet hvilket anlæg der vælges, vil der være tale om en investering i milliardklassen.

I Danmark er muligheden for og perspektiverne i etablering af et anlæg til partikelterapi mest markant fremført af DanLite – The Danish Light Ion Therapy Projekt (1). I dette notat har Dansk Sundhedsinstitut efter opdrag af DanLite analyseret de økonomiske, organisatoriske og patientrelaterede forudsætninger og konsekvenser ved etablering af et anlæg til partikelterapi i Danmark.

I notatet belyses hvert af de følgende tre scenarier:

- a) Der etableres et anlæg til partikelterapi i Danmark, som både kan tilbyde behandling med protoner og lette ioner (et anlæg baseret på en synkrotronaccelerator).
- b) Der etableres et anlæg til partikelterapi i Danmark, som kan tilbyde behandling med protoner, men ikke med lette ioner (et anlæg baseret på en cyklotronaccelerator).
- c) Der etableres ikke et anlæg til partikelterapi i Danmark, men danske patienter sendes til behandling i udlandet.

Notatet er struktureret som en traditionel MTV med separate afsnit om teknologi, organisation, patient og økonomi efterfulgt af en samlet konklusion:

- ♦ Kapitel 2: *Teknologi* redegør for interessen i behandling med protoner og lette ioner og diskuterer evidens- og patientgrundlaget for et dansk anlæg.

- ♦ Kapitel 3: *Organisation* diskuterer de tre forskellige muligheder for organisering af behandling med protoner og lette ioner – via et dansk anlæg til proton- og let-ionterapi (scenarie A), via et dansk anlæg til protonterapi (scenarie B) og via behandling i udlandet (scenarie C).
- ♦ Kapitel 4: *Patient* diskuterer patienternes perspektiv på hvert af de tre scenarier, gennemgår lovgrundlaget for at sende patienter til udlandet og diskuterer praksis ved udsendelse af patienter generelt og specifikt i forhold til patienter til behandling med protoner og lette ioner.
- ♦ Kapitel 5: *Økonomi* gennemgår eksisterende sundhedsøkonomiske analyser og beregner omkostningerne for hvert af de tre scenarier (A, B, C) under forskellige antagelser om, hvor mange patienter der årligt sendes til behandling med protoner og lette ioner i udlandet.
- ♦ Kapitel 6: *Konklusion* sammenfatter notatets mest væsentlige pointer på grundlag af de fire foregående afsnit.

Notatet er baseret på a) en gennemgang af medicinske teknologivurderinger eller tilsvarende fra sammenlignelige lande, og b) interview med nøglepersoner i Danmark og udlandet (Norge, Sverige og Tyskland). Senior projektleder Jakob Kjellberg (sundhedsøkonom) og senior projektleder Pia Kürstein Kjellberg (organisationssociolog, ph.d.) har foretaget analysen. Direktør Jes Søgaard (sundhedsøkonom, professor) har forestået den interne kvalitetssikring.

2. Teknologi

I dette afsnit gives en kort introduktion til konventionel stråleterapi med fotoner, hvorefter der mere udførligt redegøres for interessen i stråleterapi med protoner og lette ioner. Evidensgrundlaget for et dansk anlæg diskuteres, og der gives estimater af, hvor mange patienter det på baggrund af forskellige antagelser vil være relevant at behandle med henholdsvis protoner og lette ioner i Danmark.

Afsnittet er baseret på en gennemgang af foreliggende systematiske oversigter (2; 3), medicinske teknologivurderinger (4-6), overslag over patientgrundlaget for anlæg til partikelterapi i lande med sammenlignelige sundhedssystemer (7-10) samt foreliggende national kræft- og befolkningsstatistik (11-15). De systematiske oversigter og medicinske teknologivurderinger baserer sig i stort omfang på studier af amerikansk oprindelse, da behandling med protoner tidligst startede i USA (16).

For en perspektiverende diskussion af evidens- og patientgrundlaget for et dansk anlæg til partikelterapi henvises til kapitel 3: Organisation, afsnit 3.1., 3.2. og 3.6.

2.1 Stråleterapi

Stråleterapi er anvendelsen af en bestemt type energi til at dræbe kræftceller og mindske tumorer. Stråleterapi skader eller ødelægger cellerne i det område, der behandles, ved at skade deres genetiske materiale, så det bliver umuligt for cellerne at dele og sprede sig. Selvom stråleterapi både skader kræftceller og normale celler, kan de fleste normale celler komme sig efter bestrålingen og fungere, som de skal. Udfordringen for al stråleterapi er at ødelægge så mange kræftceller som muligt og samtidig begrænse skaden på omkringliggende normalt væv (4-6).

Stråleterapien har igennem de sidste 5-10 år undergået en omfattende teknologisk udvikling. Med avancerede computerprogrammer er det blevet muligt at tilpasse strålingen et 3D billede af tumoren skabt via CT, MR, PET eller SPECT scanning. Samtidig er det blevet muligt at skåne specifikke områder af normalt væv i tumorområdet – fx hjerte eller lever – via såkaldt intensitetsmoduleret stråleterapi (IMRT) (4-6).

Stråleterapi er traditionelt baseret på røntgen og gammastråler, der begge baserer sig på fotoner. Teknologien blev udviklet i midten af 1940'erne, og i dag behandles cirka halvdelen af alle kræftpatienter i den vestlige verden med fotonstråleterapi (17). Ideen om at bruge protoner og lette ioner i stedet for fotoner blev lanceret på samme tidspunkt som ideen om at bruge fotoner (18). Det er imidlertid først med den moderne billediagnostik, at teknikken for alvor har vundet klinikernes interesse (17).

2.2 Partikelterapi

Interessen for at anvende protoner og lette ioner ved behandling af kræft er opstået som følge af fysiske studier. Her er det undersøgt, hvordan forskellige former for radioaktivt materiale afgiver deres energi, når de sendes ind i forskellige materialer, typisk vand. Det er konstateret, at protoner og lette ioner afgiver det meste af deres energi i et forholdsvis skarpt afgrænset område dybt inde i det bestrålede materiale – det såkaldte Bragg Peak. Konstateringen af Bragg Peaket fik så tidligt som 1946 fysikeren Robert R. Wilson til at foreslå, at protoner (og karbon-ioner, som er en særlig form for lette ioner) blev anvendt til bestråling af kræfttumorer for derved at skåne – meget bedre end ved fotonstråling – det normale væv foran, ved siden af og bag ved tumorerne (18).

Udbredelsen af protonterapi til kræftbehandling

De første patienter blev behandlet med protonterapi på anlæg i Berkeley og Harvard, USA, i midten af 1950'erne (16; 17). Resultaterne var gode, men det var først fra starten af 1990'erne, at radioonkologer for alvor begyndte at anerkende metoden, givetvis fordi udstyret var stort efter medicinske standarder, og bestrålingen blev foretaget i atomfysiske laboratorier med horisontale partikelstråler og

simple stråleformende metoder (17). Hvor det i 1993 kun var omkring 10.000 patienter, der på verdensplan var behandlet med protoner, er antallet i dag over 50.000 (16; 17, se også bilag 1). Der er i dag 9 fungerende europæiske anlæg til protonterapi (dog kun 5 med høj energi), og yderligere 12 under planlægning eller opbygning (19, bilag 2). Metoden betragtes som velegnet til behandling af et bredt spektrum af kræftformer (7-10), om end der endnu kun er begrænset klinisk evidens i form af randomiserede kliniske forsøg, som bekræfter metodens fortrin i forhold til traditionel fotonbestråling (2-6), se også afsnit 2.3. om protonterapi.

Behandling med tunge og lette ioner

Tunge ioner som helium og argon blev taget i brug til patientbehandling før lette ioner. På et gammelt anlæg i Berkeley, USA, blev helium taget i brug til hjernebehandling i midten af 1950'erne, og 2.800 patienter nåede at blive behandlet, inden anlægget lukkede i 1975. På et nyere anlæg, ligeledes i Berkeley, blev argon forsøgt anvendt til at øge effektiviteten mod hypoksiske og på anden måde stråleresistente tumorer. Problemer opstod imidlertid som følge af ikke-acceptable sideeffekter i det normale væv, og efter få bestrålinger gik man over til at anvende lettere ioner, først silikone og derefter neon, til bestråling af i alt 433 patienter, inden anlægget blev lukket i 1993 (17).

Effekten af ioner på biologisk materiale

Overgangen fra protoner til ioner føjer en ny dimension til kompleksiteten ved stråleterapi for kræft. Der er fra starten af 1980'erne gennemført systematiske studier af den relative biologiske effekt, RBE, som beskriver forskellige partiklers evne til at ødelægge celler, på en lang række forskellige former for biologisk materiale. Et væsentligt resultat af denne forskning er, at den relative biologiske effekt varierer mellem forskellige former for ioner, således at nogle ioner har størst RBE først på deres Bragg kurve, mens andre har det senere. For karbon-ioner er den del af Bragg kurven, hvor der er størst RBE, sammenfaldende med de få centimeter op til Bragg Peaket. For lettere ioner end karbon er den del af Bragg kurven, hvor der er størst RBE, koncentreret i de sidste få millimeter. For tungere ioner som argon, silikone og neon, der tidligere blev brugt på Berkeley, forårsages alvorlig skade i det normale væv foran tumoren (17).

Udbredelsen af behandling med karbon-ioner

Den ny viden om effekten af forskellige former for ioner på biologisk materiale førte til, at behandling med karbon-ioner blev indledt på den japanske synkrotron, HIMAC, som oprindeligt var designet til ioner op til argon (17). Den første patient blev behandlet i 1994, og i starten af 2008 var der behandlet 3.795 patienter med karbon-ioner på HIMAC (16). Resultaterne er lovende, men efter vestlig standard kun utilstrækkeligt beskrevet i kliniske forsøg (3). I dag er der foruden HIMAC etableret yderligere et anlæg til behandling med lette ioner i Japan, og et pilotprojekt er etableret under GSI i Tyskland, der samtidig har Europas første anlæg til kombineret proton- og let-ionterapi under opbygning (16; 19, se også bilag 1-2). Fra GSI rapporteres lovende kliniske resultater fra fase I-II forsøg, særligt ved behandling af skull base kordomer (20). Der hersker imidlertid fortsat usikkerhed om senfølgerne af behandling med karbon-ioner (21), og behandling af børn med karbon-ioner er i Tyskland forbudt ved lov (22).

2.3 Protonterapi

Rationalet for protonterapi knytter sig til den gunstige fysiske dosisfordeling og en antagelse om, at protoners relative biologiske effekt ikke adskiller sig afgørende fra fotoners (3). Dette, samt det faktum at mere end 50.000 patienter på verdensplan allerede er behandlet med protoner, har ført til argumenter om, at det er uetisk og unødvendigt at foretage randomiserede kliniske forsøg af effekten af protonterapi relativt til fotonterapi (23).

Dimensioneringen af de europæiske centre til protonterapi har taget afsæt i de generelt gunstige forventninger til protonterapi snarere end klinisk evidens (2; 3). Eksisterende systematiske oversigter (2; 3; 5) har fremhævet, at der – selv om der er behandlet et stort antal patienter med protonterapi på verdensplan – er rapporteret få korrekt kontrollerede forsøg. Evidensen for klinisk effektivitet er med få undtagelser af en meget lav grad og besvarer hverken spørgsmål om, hvorvidt den protonstrålers

særlige dosisfordeling udmønter sig i forbedrede kliniske resultater sammenlignet med konventionel eller intensitetsmoduleret fotonstråleterapi (2; 3; 5).

I en belgisk MTV (4) er der foretaget beregninger af, hvor mange patienter det årligt vil være relevant at behandle med protonterapi, givet at der sættes samme krav om dokumentation, som der generelt sættes ved indførelse af ny medicinsk teknologi (24). Med afsæt i diagnosespecifikke data fra Flandern estimeres det, at det i Belgien som helhed vil være relevant at behandle omkring 51 (maks. 100) patienter om året, svarende til 27 (maks. 53) i Danmark, se Tabel 1.

Tabel 1 Antal danske patienter med "forsvarlig men ringe evidens" for protonterapi i henhold til den belgiske MTV

		Belgien	Danmark
Børn	Skull base kondrosarkomer	3	2
	Uvealt melanom	2	1
Voksne	Skull base kondrosarkomer	22	12
	Inoperable kordomer	7	4
	Uvealt melanom	1	1
	Cystisk adenoid carcinoma (parotid + salivary glands)	6	3
I alt		51	27
Max	Hvis plus inklusive rygsøjle og halebenskordomer samt sjældne og specifikke tumorer i udvalgte patientgrupper, hvor konventionel behandling udgør en alvorlig risiko for skrøbelige strukturer i nærheden	100	53

Kilde: (4; 11)

De 51 patienter, for hvem der i henhold til den belgiske opgørelse er "forsvarlig men ringe evidens" for protonterapi, er:

- patienter med uvealt melanom hvis tæt på optisk disk eller fovea eller størrelse >5,
- patienter med inoperable skull base kordomer og
- patienter med skull base kondrosarkomer.

Maksimum på hundrede nås ved inklusion af patienter med "potentielle indikationer" i form af:

- rygsøjle og halebenskordomer, samt
- sjældne og specifikke tumorer i udvalgte patientgrupper, hvor konventionel behandling udgør en alvorlig risiko for skrøbelige strukturer i nærheden.

I tabel 1 har vi oversat de belgiske beregninger til dansk med afsæt i almindelig befolkningsstatistik (11). Det kan ikke antages, at cancerincidensen for de nævnte tumorgrupper er direkte sammenlignelig i de to lande, men opgørelserne kan tjene som et overslag over, hvor mange danske patienter det i henhold til gængse kriterier for indførelse af ny medicinsk teknologi (24) vil være relevant at behandle med protonterapi om året.

Overordnede principper for dimensionering

I dimensioneringen af de europæiske anlæg til partikelterapi regnes der generelt med inklusion af omkring 15 % (13,5-16 %) af alle strålebehandlede kræftpatienter til proton- samt evt. let-ionterapi. Tabel 2 giver en oversigt over procentandelene i forskellige opgørelser og udregner antallet af danske patienter, det i henhold til inklusionskriterierne i hver opgørelse potentielt vil kunne regnes som patientgrundlag for et dansk anlæg. Beregningerne er baseret på foreløbige opgørelser over, hvor mange danske kræftpatienter, der blev behandlet med stråleterapi i 2006 (14).

Tabel 2 Patientgrundlaget for et dansk anlæg til partikelterapi i henhold til forskellige europæiske opgørelser

	Partikler	Procentandele	Antal (DK)
Sverige (10)	Proton	14-15	1619-1734
Østrig (9)	Proton + let ion	13,5	1561
Frankrig (8)	Proton + let ion	14,5	1677
Italien (7)	Proton + let ion	16	1850
I snit		15	1691

Det fremgår af Tabel 2, at antallet af danske patienter, som det i henhold til de kriterier, der anvendes i foreliggende udenlandske opgørelser, er relevant at inkludere som patientgrundlag for et dansk anlæg til partikelterapi, varierer fra 1.561-1.850 med 1.691 som gennemsnit. Overslaget er formentlig let undervurderet, da antallet af strålebehandlede kræftpatienter i Danmark er stigende. En fremskrivning baseret på den gennemsnitlige årlige vækst på 2,7 % i perioden 2003-2006 (14) giver et gennemsnit på 1.782 (1645-1950) i år 2008 og på 1.980 (1827-2166) i år 2012.

Rutine versus forskning

To opgørelser differentierer mellem a) tumortyper, hvor evidensen for protonbehandling er så god, at patienterne rutinemæssigt bør behandles med protoner, og b) tumortyper, hvor der findes gode forudsætninger for, at kliniske studier kan vise klinisk relevante og omkostningseffektive gevinster. Det gælder den svenske og den italienske opgørelse (7; 10).

I tabel 3 og 4 har vi oversat angivelserne fra de to opgørelser til dansk. Der tages videst muligt afsæt i data fra det danske cancerregister (12; 13). I de tilfælde, vi ikke har fundet diagnoserne anført, har vi foretaget et estimat baseret på oplysninger om befolkningsantallet i de forskellige lande (11; 15; 25).

Tabel 3 Patientgrundlaget for et dansk anlæg til protonterapi i henhold til den svenske opgørelse

Tumortype	Antal nye pt./år		Antal pt. t. beh. m. protonterapi	
	Sverige	Danmark	Sverige	Danmark
<i>Til rutinebehandling:</i>				
Uvealt melanom	75	45 *	15	9
Skullbase kordom/kondrosarkom	30	18 *	20-25	12-15
Meningeom	300	179 *	30-40	18-24
AVM	70	42 *	20-25	12-15
Medullablastom	30	18 *	20	12
Rebestrålinger	-	-	150-400	103-276
Børnekræft (ekskl. Medullablastom)	300	179 *	60-80	36-48
Hypofysadenom	?	-	10-15	7-10
<i>I alt til rutinebehandling</i>	805	480,59	325-620	209-408
<i>Til kliniske forsøg:</i>				
ENH kræft: nasopharynx/sinus	80	60 **	60	45
Sarkom	375	224 *	40	24
ENH kræft: andet	920	549 *	240	143
Esopgaguskæft	400	423 **	80	85
Rektalkræft	1.800	1.326 **	150	111
Brystkræft	6.300	3.991 **	300	190
Thymom	30	18 *	20	12
Lungekræft	2.850	3.883 **	350	471
Gynækologisk kræft	2.700	1.685 **	50	31
Malignt glimon	375	224 *	50-75	30-45
Leverkræft	400	266 **	65	43
Mesoteliom	100	60 *	20	12
Prostatakræft	7.800	2.487 **	300	96
Malignt lymfon	2.000	1.194 *	20	12
Urinblærekræft	2.300	1.445 **	?	?
Pankreaskræft	800	823 **	50	51
Gastric kræft	1.100	501 **	?	?
Palliation	-	-	90	62
<i>I alt til kliniske forsøg</i>	30.330	19.109	1.885-1.910	1.417-1.432
Patientgrundlag i alt	31.135	19.799	2.210-2.530	1.626-1.840

Kilde: (10)

* Estimeret på baggrund af svenske data

** Data fra Cancerregisteret, som senest er opdateret år 2004 (13).

Det fremgår af Tabel 3, at ca. 209-408 danske patienter med uvealt melanom, skull base kordom, skull base kondrosarkom, AVM, medullablastom, hypofyseadenom samt rebestrålinger og børnekræft i henhold til den svenske opgørelse vil være egnet til rutinebehandling med protonterapi. Ca. 1.417-1.432 vil være egnet til inklusion i kliniske forsøg¹.

¹ For en diskussion af inklusionskriterierne i den svenske opgørelse (10) henvises til den svenske udredning (6). Størrelsesordenen er helt generelt forbundet med ganske stor usikkerhed og kan variere ganske meget i forhold til de kriterier der anlægges af forskellige observatører.

Tabel 4 Patientgrundlaget for et dansk anlæg til protonterapi i henhold til den italienske opgørelse

Tumortype	Antal nye patienter om året		Antal pt. t. beh. m. protonterapi	
	Italien	Danmark	Italien	Danmark
<i>Til rutinebehandling:</i>				
uvealt melanom	310	29 *	310	28
kordom og kondrasarkom	136	13 *	135	12
meningioma (base of skull)	250	24 *	125	11
paranasal sinus	140	13 *	140	13
schwannoma of CN's	300	28 *	45	4
Pituitary adenoma	750	71 *	75	7
<i>I alt til rutinebehandling</i>	1.886	178	830	76
<i>I kliniske forsøg:</i>				
hjerne gliom	2.600	245 *	520	48
hjerne metastaser	1.000	94 *	100	9
Hoved og halstumor	6.780	638 *	1.017	93
Unidff; Thyroid kræft	100	9 *	50	5
NSLCC	31.000	2.919 *	1.550	142
Thymom	110	10 *	11	1
Esophagus	2.840	423 **	142	21
Galdeveje	4.300	153 **	430	15
Lever	13.340	266 **	1.334	27
Pankreas	9.050	823 **	1.810	165
Livmoderhals	2.990	392 **	598	78
Blære	16.950	1.445 **	1.695	145
Prostata	22.390	2.487 **	5.582	620
pelvic recurrence	500	47 *	250	23
Pediatric solid tumors	970	91 *	144	13
AVMs	130	12 *	40	4
Macular degeneration	?	?	?	?
<i>I alt i kliniske forsøg</i>	115.050	10.056	15.273	1.409
Patientgrundlag i alt	116.936	10.234	16.103	1.491

Kilde: (7)

* Estimeret på baggrund af italienske data

** Data fra det danske cancerregister, år 2004

Af Tabel 4 fremgår, at ca. 76 danske patienter med uvealt melanom, kordom og kondrosarkom, meningioma, paranasal sinus, CN schwannoma og hypofyseadenom vil være egnet til rutinebehandling med protonterapi i henhold til de kriterier, der er lagt til grund for den italienske opgørelse. Ca. 1.409 vil være egnet til inklusion i kliniske forsøg.

Når der er så relativt store forskelle i vurderingerne af, hvor mange patienter det er relevant at behandle med henholdsvis rutine- og forsøgsbehandling i den svenske og italienske opgørelse, skal det ses som følge af det meget begrænsede evidensgrundlag. Det, der adskiller vurderingerne, er først og fremmest, om børn inkluderes til forsøgs- eller rutinebehandling. Der er ikke evidens i snæver forstand for behandling af børn med protonterapi, hvorfor nogle vil argumentere for, at også behandling af børn bør foregå i kliniske forsøg, som det foreslås af italienerne. Eftersom der imidlertid generelt er udbredt enighed om, at behandling med protonterapi er sikker og mere skånsom end konventionel stråleterapi med protoner, er der andre, der som svenskerne vil argumentere for, at det er uetisk at inkludere børn i kliniske forsøg, og derfor sætter dem på listen over patienter til rutinebehandling.

Uagtet hvilke evidenskriterier der lægges til grund for vurderingen fremgår det imidlertid, at langt størsteparten af de patienter, der inkluderes som patientgrundlag for anlæg til partikelterapi i de refererede europæiske opgørelser, er patienter der inkluderes til deltagelse i kliniske forsøg. Dette må

også påregnes for et dansk anlæg. Den nærmere bestemte andel af patienter til henholdsvis behandling og forskning vil, med afsæt i de svenske og italienske opgørelser, antages at ligge på 5-22 % til behandling og 78-95 % til forskning. Andelen af behandling relativ til forskning må dog antages at stige i det tempo, klinisk forskning dokumenterer den (forventet positive) kliniske effekt.

2.4 Let-ionterapi

Rationalet for stråleterapi med lette ioner er den større relative biologiske effekt, hvormed det teoretisk set er muligt at eliminere kræfttumorer, som er resistente over for behandling med fotoner og protoner, og hvormed det i endnu større grad end ved protoner er muligt at skåne udsat væv foran, ved siden af og bagved tumorerne (26).

Reservationerne mod let-ionterapi er fortrinsvis historiske. Tidligere har der været behandlet patienter med neutroner på grund af lignende positive forventninger. Neutronerne viste sig imidlertid at være forbundet med stærkt uønskede sidevirkninger, og stråleterapi med neutroner er af denne årsag indstillet (1). Kliniske erfaringer med stråleterapi med lette ioner er ind til videre gode og demonstrerer ind til videre metodens sikkerhed (26). Der hersker imidlertid fortsat usikkerhed om senfølgerne ved behandling med lette ioner (21), og behandling af børn er i Tyskland forbudt ved lov (22).

Den italienske rapport (7) har estimeret antallet af patienter i Italien, der potentielt vil være egnet til behandling med lette ioner, og som det således kan være relevant at inkludere i kliniske forsøg. Det gælder:

- ca. halvdelen af alle nye tilfælde af spytktelkræft
- alle tilfælde af kræft i slimhinderne i øre-næse-hals-området
- ca. 10 % af alle nye tilfælde af sarkomer
- ca. 5 % af alle nye tilfælde af ikke-småcellet lungekræft
- ca. 10 % af alle nye tilfælde af leverkræft
- ca. 5 % af alle nye tilfælde af prostatakræft.

I tabel 5 har vi foretaget et estimat over, hvor mange patienter det potentielt i Danmark vil være relevant at behandle med lette ioner i kliniske forsøg, på baggrund af angivelserne i den italienske rapport. Cancerincidensen er om muligt indhentet via Cancerregisteret eller anden dansk litteratur, alternativt estimeret på baggrund af de italienske tal.

Tabel 5 Antal patienter egnet til let-ionterapi i Danmark i henhold til den italienske opgørelse

Tumortype	Andel patienter til ion behandling om året	Antal nye pt. om året i Danmark	Antal patienter til ion behandling om året
Spytkirtel	50 %	52 *	26
Slimhinder, øre-næse-hals	100 %	4 **	4
Knoglesarkomer	10 %	62 ***	6
Blødvævssarkomer	10 %	159 ***	16
Små-cellet lungekræft	5 %	2741 ****	144
Levercellekræft	10 %	250 *****	25
Prostatakræft	5 %	2487 *	124
Total	6 %		345

Kilde: (7)

- * Cancerregisteret 2004 (13)
- ** Estimeret på baggrund af italienske tal (7)
- *** Cancerregisteret 2003 (12)
- *** * 75% af al lungekræft som anført i (13)
- ***** (27)

Det fremgår af Tabel 5, at det potentielt i Danmark kan være relevant at behandle omkring 345 patienter årligt med lette ioner i kliniske forsøg, svarende til ca. 20 % af det samlede antal patienter, der med afsæt i internationale opgørelser kan regnes som patientgrundlag for et dansk anlæg til partikelterapi. Vi har diskuteret overslaget med professor Jürgen Debus, lægelig direktør ved den radiologiske

linik ved universitetssygehuset i Heidelberg, der betragter det som en rimelig arbejdshypotese. I Heidelberg antager de tilsvarende som "begrundet arbejdshypotese", at det vil vise sig, at omkring 20 % af det samlede antal patienter, der har gavn af partikelterapi, vil have signifikant bedre gavn af let-ionterapi end af protonterapi.

2.5 Opsummering

Når der ses bort fra enkelte sjældne diagnoser, er der ikke evidens i traditionel MTV forstand (24) for behandling med protoner og lette ioner. Store forventninger knytter sig imidlertid til begge behandlingsformer. Protoner adskiller sig ikke afgørende fra fotoner i den relative biologiske effekt (evnen til at ødelægge celler), men har en bedre dosisfordeling, hvormed det er muligt enten at øge dosis til kræfttumoren og/eller at begrænse dosis til de omkring liggende områder. Lette ioner har en større relativ biologisk effekt end såvel protoner som fotoner. Det gør det teoretisk set muligt at eliminere ellers stråleresistente tumorer og skåne særligt følsomt væv i tumorområdet. Der er endnu kun behandlet et mindre antal patienter med lette ioner på verdensplan. Erfaringerne er umiddelbart gode, men der hersker endnu usikkerhed om effekter og senfølger af behandlingen.

Overslag over hvilke og hvor mange patienter det er relevant at behandle med protoner og lette ioner tager udgangspunkt i de positive forventninger til proton- og let-ionterapi, snarere end i krav om dokumentation af effekter i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg. De baserer sig på forskellige metoder, men konkluderer alle, at det er relevant at behandle ca. 15 (13,5-16) % af det samlede antal strålebehandlede kræftpatienter med protoner eller lette ioner. Dette svarer i Danmark til ca. 1.782 (1645-1950) patienter i år 2008 og ca. 1.980 (1827-2166) patienter i år 2012.

Overslag over hvor mange patienter, det er relevant at behandle rutinemæssigt med protonterapi, varierer fra 76-408, alt afhængig af hvilke evidenskriterier, der lægges til grund. Det svarer til 5-22 % af det samlede antal patienter, det vurderes at være relevant at behandle.

Et overslag over hvor mange patienter, det kan være relevant at behandle med lette ioner i kliniske forsøg er 345 patienter, svarende til ca. 20 % af det samlede antal patienter, det vurderes at være relevant at behandle.

Det forventes generelt, at antallet af patienter, det er relevant at behandle rutinemæssigt med partikelterapi, vil stige som følge af de forskningsresultater, der nationalt og internationalt genereres.

Hovedpointer

- ◆ Protonterapi muliggør i større grad end konventionel stråleterapi, at stråledosis begrænses til selve svulsten. Det giver lavere stråledosis til omkringliggende normalt væv og kan potentielt give færre komplikationer.
- ◆ Let-ionsterapi har en større relativ biologisk effekt end foton- og protonterapi, og har potentiale for at skåne særligt følsomt væv og ødelægge ellers stråleresistente tumorer
- ◆ Der er evidens i traditionel MVT forstand for behandling med protonterapi for et begrænset indikationsområde, svarende til ca. 27-53 danske patienter om året
- ◆ Let-ionsterapi er i traditionel MTV forstand i dag at betragte som eksperimentel behandling
- ◆ De planlagte europæiske anlæg er både rettet mod forskning og behandling, men grænsen er i praksis flydende
- ◆ Patientgrundlaget for et dansk anlæg rettet mod såvel forskning som behandling er – i henhold til de principper, der anvendes i de i teksten refererede europæiske studier – i størrelsesordenen 1782 (1645-1950) i år 2008, og 1980 (1827-2166) i år 2012.
- ◆ Heraf vil omkring 5-22 % være at betragte som standardbehandling og 78-95 % som forsøgsbehandling
- ◆ Ca. 20 % vil forventes at kunne vise sig at have fordel ved let-ionterapi frem for protonterapi i kliniske forsøg.

3. Organisation

Der er principielt set to forskellige muligheder for at tilbyde danske patienter behandling med protoner og lette ioner. Enten behandles patienterne i Danmark, eller også behandles de i udlandet. Vi har i dette notat valgt at forholde os til følgende tre scenarier:

- a) Der etableres et dansk anlæg til behandling med protoner og lette ioner (baseret på en synkrotronaccelerator)
- b) Der etableres et dansk anlæg til behandling med protoner (baseret på en cyklotronaccelerator)
- c) Der etableres ikke et dansk anlæg til behandling med protoner og lette ioner, men danske patienter sendes til behandling i udlandet.

I dette kapitel diskuteres fordele og ulemper ved hvert af de tre scenarier med afsæt i interview med nøglepersoner. Vi har i alt interviewet 10 nøglepersoner, udvalgt i samarbejde med DanLite gruppen, således at der fra Danmark er repræsentanter for relevante interessenter (fortalere, kritikere, klinikerne, forskere, onkologer, fysikere, patienter, industri), mens der fra udlandet er repræsentanter for lande med anlæg til proton- og let-ionterapi (scenarie A), anlæg til protonterapi (scenarie B) og lande med samarbejde til udlandet (scenarie C).

Følgende personer er interviewet:

- 1. Klinikchef, dr. med. Svend Aage Engelholm, Radioterapiklinikken, Rigshospitalet (formand for DanLite gruppen)
- 2. Professor, dr. med. Jens Overgaard, Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi, Århus Universitetshospital
- 3. Centerleder, dr. scient. Søren Pape Møller, Institut for Lagringsfaciliteter, Aarhus Universitet og konsulent i DANFYSIK
- 4. Administrerende direktør Arne Rolighed, Kræftens Bekæmpelse
- 5. Instituttleder, professor, lic. scient. John Renner Hansen, Niels Bohr Instituttet, Københavns Universitet
- 6. Direktør Bjarne Roger Nielsen, DANFYSIK
- 7. Overlæge, dr. med. Thomas Bjørk-Eriksson, Det Svenske Protonterapi Projekt (SPEC)
- 8. Afdelingsleder, professor, dr. med. Dag Rune Osen, Afdeling for Radiobiologi, Institut for Kræftforskning, Det Norske Radiumhospital, Oslo, Norge
- 9. Professor, dr. med. Bengt Glimelius, Institut for Onkologi, Radiologi og Klinisk Immunologi, Enheden for Onkologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala, Sverige
- 10. Lægelig direktør, professor, dr. med., dr. rer. nat. Jürgen Debus, Afdeling for Klinisk Radiologi og Stråleterapi, Universitetshospitalet i Heidelberg, Tyskland.

Interviewene har taget udgangspunkt i en generisk semistruktureret interviewguide, der systematisk afsøger fordele og ulemper ved hvert af de tre skitserede scenarier (interviewguiden ses i bilag 3). Da interviewpersonerne har haft forskelligt bidrag til disse emner, er guiden individuelt tilpasset hvert enkelt interview.

Interviewene er foretaget i perioden 6. april til 4. juni 2008 af senior projektleder Jakob Kjellberg eller senior projektleder Pia Kürstein Kjellberg, Dansk Sundhedsinstitut. De har haft en varighed på 1-2 timer og er (om muligt) optaget på bånd. Der er skrevet udførligt referat af alle interview, og referaterne er efterfølgende gennemlæst. Et arbejdsdokument er udarbejdet, hvor hver interviewpersons mest væsentlige pointer og bidrag til ny erkendelse er sammenfattet.

I det nedenstående redegøres der for interviewpersonernes angivelser i relation til den overordnede problemstilling om, hvordan danske patienter skal tilbydes adgang til partikelterapi: i Danmark eller

udlandet. Først redegøres der for diskussionen i Danmark – uenighederne mellem fortalere og kritikere. Derefter redegøres der for angivelserne fra udlandet, som kvalificerer og nuancerer den danske debat. Der tages en diskussion af, hvad der er rationalet for et dansk anlæg, og om der er brug for et gantry² til lette ioner. Udlandsscenariet gennemgås, og det diskuteres, om Danmark har kompetence til at drive et anlæg til partikelterapi.

3.1 Diskussionen i Danmark

Ved interview har der både været fortalere og kritikere for etablering af et dansk anlæg til proton- og let-ionterapi. Uenighederne relaterer sig, som vi ser det, til mindst to forhold – nemlig:

- a) vurderingen af patientgrundlaget til protonterapi, og
- b) forventningerne til let-ionterapi som behandling og forskning.

I det følgende vil vi præsentere hovedangivelserne fra fortalere og kritikere i relation til hvert af disse forhold.

Vurderingen af patientgrundlaget til protonterapi

Fra fortalernes side fremhæves det, at protonterapi blandt klinikere anerkendes som standard behandling. Det anføres, at den biologiske effekt af protoner stort set svarer til effekten af fotoner, og at man således ved, hvad effekten er, og hvordan dosis skal gives. Fordelen er fysisk i form af den mere optimale dosisfordeling med forholdsvis lav stråling foran tumoren og negligerbar dosis derefter. Protoner er teoretisk set den mest ideelle måde at strålebehandle på, og hvis man ikke havde økonomiske problemer, og udstyret var lettere at håndtere, så ville 80-90 procent af al stråleterapi i dag foregå med protoner.

Fra modstandernes side fremhæves det, at der kun er begrænset evidens for protonterapi. Med evnen til at ramme præcist følger også evnen til at ramme ved siden af, og selv om der er almindelig enighed om, at metoden er mere skånsom, er der ikke dokumentation for, at den er mere effektiv. Samtidig er det opfattelsen, at patientgrundlaget overdrives i debatten. Fx er det ikke samtlige børn med kræft, der vil have gavn af protonterapi, men maksimalt den ene halvdel, der har indikation for stråleterapi. Man skal desuden være opmærksom på, at de grupper af voksne, der har indikation for protonstråleterapi, er begrænsede i antal, og at ikke alle har dokumentation for positiv effekt på betydelige kliniske effekt mål som sygelighed og dødelighed. Det betragtes klart som relevant at give danske patienter adgang til behandling med protonterapi, men på grund af det begrænsede antal patienter med indikation herfor betragtes det som overdrevent dyrt at etablere et eget anlæg, og det anbefales at sende patienterne til behandling i udlandet.

Forventningerne til let-ionterapi som behandling og forskning

Fortalernes fremhæver lette ioners teoretiske fordele og de gunstige resultater med behandling af patienter i Heidelberg. Det anføres, at det handler om at være med i det europæiske felt af forskere, der kan være med til at dokumentere metodens fordele. Fortalernes er enige om, at let-ions terapi indtil videre er i et rent forskningsstadium.

Fra kritikerne fremhæves det, at der er stor usikkerhed knyttet til effekten og sikkerheden af lette ioner. Samtidig er det opfattelsen, at evidensgrundlaget overdrives i debatten. Let-ion behandling, fremføres det, er rent eksperimentel – og i øvrigt ikke den eneste nye stråleteknologi med forskningspotentiale. Skal der investeres milliarder i forskning, bør der være en åben diskussion af, hvor udbyttet er størst, efter gængs tradition for opslag af forskningsmidler.

² Et gantry anvendes til at variere den vinkel, hvorfra patienten bestråles. Alternativet er at flytte patienten i forhold til en (evt. flere) faste stråleretning med henblik på at opnå den mest hensigtsmæssige behandling.

3.2 Vurderinger fra udlandet

De tre udenlandske nøglepersoner var udvalgt med henblik på at repræsentere samtlige tre scenarier for organisering af behandlingen med proton samt evt. let-ionterapi, der er omdrejningspunkt i notatet.

- Professor Dag Rune Olsen var udvalgt til at repræsentere scenarie C, hvor patienterne sendes til behandling i udlandet.
- Professor Bengt Glimelius var udvalgt til at repræsentere scenarie B, hvor der etableres et anlæg til protonterapi, men ikke til let-ionterapi.
- Professor Jürgen Debus var udvalgt til at repræsentere scenarie A, hvor der etableres et anlæg til proton- og let-ionterapi.

Ved interview viste det sig, at opfattelserne og erfaringerne var mere fordelte, end vi indledningsvist havde antaget. Interviewpersonernes forskellige opfattelser og erfaringer bidrager imidlertid i høj grad til at kvalificere og give indsigt i baggrunden for den danske debat og skal derfor gengives i nogen længde i det følgende. Fremstillingen er disponeret, så vi først redegør for hver interviewpersons centrale pointer og derefter diskuterer de tværgående implikationer for forståelsen af den danske debat. Den travle læser, der ikke ønsker at gå i detaljer med interviewpersonernes respektive opfattelser, kan gå direkte til den tværgående diskussion på side 19.

Interview med Dag Rune Olsen

Professor Dag Rune Olsen (DRO) var leder af den norske udredning, der konkluderede, at der kun er begrænset evidens for behandling med protonterapi. Vi forventede, at Norge på baggrund af denne udredning havde besluttet ikke at etablere eget anlæg til partikelterapi, men at indgå et samarbejde med svenskerne.

Ved interview med DRO viste det sig, at der aldrig i Norge har været en beslutningsproces omhandlende etablering af et norsk anlæg til partikelterapi. Den norske udredning, som vurderer evidensen for protonterapi, er kommet i stand på DRO's opfordring, fordi han mente, det var vigtigt med et officielt dokument, der sort på hvidt stadfæstede, at der ikke er evidens nok til at afklare, om proton er bedre end vanlig fotonterapi. DRO vurderede, at det var strategisk klogt med et sådant dokument, fordi de i Sverige i mange år havde diskuteret for og imod: skulle de etablere et anlæg til protoner, eller skulle de etablere et anlæg til protoner og lette ioner. Problemet i Sverige var i henhold til DRO, at nogle "solgte" let-ionterapi som en etableret veldokumenteret terapi. Det blev afsløret af det onkologiske miljø og skabte en stor debat, der var destruktiv og ødelæggende. I Norge, fremfører DRO, vil han ikke sælge noget, som folk ikke ved, hvad er. Men det er hans klare opfattelse, at der også i Norge på sigt bør opføres et anlæg til partikelterapi. Han forklarer, at et anlæg ikke skal baseres på den type argumentation, som standard MTV handler om, da MTV udarbejdes for at vurdere, om noget skal være en standard behandling. MTV analysens evidenskriterier er ikke relevante i en udviklingsfase, da udvikling sker på baggrund af eksperimenter og teser.

Det er DRO's opfattelse, at det ikke er mere end 1 % af alle patientgrupper, der i dag behandles med stråleterapi, som uomtvisteligt vil have nytte af protonterapi, og – som han fremhæver: man kan ikke bygge et center for så lille en fraktion. DRO mener, at det er tvivlsomt, om de randomiserede kliniske forsøg, som ikke foreligger, kan laves. Nogle er i henhold til DRO klart mulige at designe, men andre vil være uetiske at gennemføre, fordi det kræver, at nogle patienter får højere dosis stråling til frisk væv end andre. Dette er problematisk, når der er entydig dokumentation for, at højere dosis giver flere bivirkninger. Samtidig adskiller protoner sig ikke afgørende fra fotoner i deres relative biologiske effekt, kun den fysisk fordeling ændres. Hermed, mener han, at man kan argumentere for, at der ikke er tale om en anden behandling, hvorfor der ikke nødvendigvis skal anlægges samme strategi som fx ved nye lægemidler – eller ved lette ioner, hvor der er en anden biologisk effekt.

Når der diskuteres evidens i sammenhæng med etablering af centre til protonterapi, er det i henhold til DRO alene, fordi anlægget er så dyrt at etablere. Den tidligere udvikling af stråleterapien har ikke været belagt med krav om evidens forstået som randomiserede forsøg; her har dokumentation for en præcis afgrænsning af strålingen været tilstrækkelig.

Det er DRO's forventning, at der om 10 år vil være et center til partikelterapi i Norge. Når det svenske center er på plads, skal der være 1-2 års politisk proces og 3-4 år til at bygge centeret. Når de i første omgang har valgt at sende norske patienter til behandling i Sverige, er det for at opbygge kompetence til partikelterapi blandt norske klinikere. Han anbefaler Danmark en lignende model. Herefter vil han – i det omfang, der skal bygges – vælge et kombineret anlæg, 'turn key', så der kan leveres protonterapi inden for så kort tid som muligt. Så vil de grupper, for hvem der er dokumentation, få det tilbudt hurtigst muligt, og så kan der udarbejdes protokoller for alle patientgrupper. Samtidig vil han have et design, så der er mulighed for lette ioner til forskning. For han tror på, at selv om der er stor kontrovers om lette ioner, så handler det ikke om, om de er gode eller dårlige, men om at de har hver deres niche. Den diskussion er ikke afklaret, men DRO ville ønske sig et center, der kunne bidrage til at besvare de spørgsmål.

Interview med Bengt Glimelius

Professor Bengt Glimelius (BG), var leder af den svenske udredning, der var med til at danne grundlag for beslutning om etablering af et anlæg til protonterapi (scenarie B) i Sverige.

BG fremhæver som det første ved interview, at formålet med det svenske anlæg er at vise, om protoner er bedre end fotoner. Der har i Sverige været en lang og opslidende proces med to grupperinger: én der ønskede protoner, og en anden der ønskede et anlæg, der både kunne tilbyde behandling med protoner og lette ioner. Første gruppe argumenterede for et anlæg til protonterapi, hovedsageligt rettet mod forskning. Anden gruppe argumenterede for, at et anlæg til proton- og let-ionterapi ikke ville koste mere, men blive billigere, fordi det er bedre. Tonen var skarp, fortæller BG, men i praksis var forskellene egentlig små, og et kompromis blev opnået i form af afsættelse af en fast budgetramme og en kravspecifikation, hvor der var enighed om, at første prioritet var et kombineret anlæg til protoner og lette ioner, og anden prioritet et anlæg til protoner. Efter et par år stod det klart, at det afsatte budget på ca. 800 mio. svenske kroner alene rakte til protoner. Derfor besluttede landstinget, at det skulle være protoner.

Det er BG's opfattelse, at det er den rigtige beslutning, der er truffet i Sverige. Det væsentlige er for ham at se at bygge et center til protonterapi og komme i gang med studierne. Teknikken til let-ionterapi, fremhæver han, er fuldstændig uprøvet, og der skal gennemføres radiobiologiske studier, før der kan laves egentlige kliniske behandlingsstudier. Havde der været flere penge, ville det være interessant også at gennemføre studier med ioner. Med den givne budgetramme mener han imidlertid, at der er truffet den rette beslutning.

Der forventes i det svenske anlæg, at 80 % af patienterne er med i kliniske protokoller. BG præciserer, at dette ikke er ensbetydende med, at 80 % skal randomiseres mellem protoner og ikke protoner. På linje med Dag Rune Olsen vurderer han, at det ikke er realistisk. I stedet forventes størstedelen af studierne at teste hypoteser om forskellig volumen. Men 80 % er meget, fremhæver BG. I Stockholm, som er forskningsmæssigt førende i Sverige, behandles ca. 3-4 % af patienterne i protokollerede forløb, så der er tale om et kvantespring i andelen af patienter, der skal inkluderes i forsøg. BG håber, at et par protokoller af hensyn til udviklingen kan designes til at vurdere, om der er forskel mellem proton og foton behandling. BG er dog i tvivl, om det vil være muligt at gennemføre de krævede randomiserede kliniske forsøg, efterhånden som patienterne bliver mere vidende om behandlingerne.

BG's anbefaling til Danmark er at etablere så godt et samarbejde som muligt til det svenske center, så de danske patienter får samme tilbud som de svenske, og der skabes det bedst mulige vidensgrundlag. Samtidig anbefaler han at være lydhør over for, hvad der sker internationalt, og at etablere et dansk anlæg, hvis der kommer mere viden, eller prisen går ned. Hvis der er penge i Danmark, så anbefaler BG Danmark at satse på et kombineret anlæg, hvor der etableres et stærkt forskningsmiljø. Han gør imidlertid samtidig opmærksom på, at det er en aktiv prioritering om, hvad vej forskningen skal gå.

Interview med Jürgen Debus

Professor Jürgen Debus (JD) er leder af den afdeling, hvorunder verdens første center til proton og let-ions terapi er under opbygning, og udvalgt som repræsentant for scenarie A. Ved interview fremhæver han, at man i Danmark først og fremmest bør gøre op med, om man ønsker et anlæg til forsk-

ning eller behandling. Er ønsket et anlæg til forskning, anfører han, kan det give udmærket mening at etablere et anlæg til proton- og let-ionterapi i et land med 5,5 mio. indbyggere og et stærkt klinisk forskningsmiljø. Er ønsket derimod et anlæg til behandling, vil det med så lille en befolkning give bedre mening at sende de forholdsvis få patienter, for hvem der er evidens for, at behandlingen ville gavne, til behandling i udlandet. JD estimerer, på baggrund af tyske data og tal fra det danske cancerregister, at dette ikke vil dreje sig om mere end 54 patienter. Selv hvis man herudover skulle beslutte at behandle alle børnekræftpatienter med protonterapi, reflekterer han, vil det med i alt 215 danske børnekræftpatienter om året fortsat bedre kunne betale sig at sende patienterne til behandling i udlandet.

I valget mellem et anlæg til proton- og let-ionterapi er det JD' opfattelse, at man bør købe et anlæg, der både har mulighed for behandling med protoner og lette ioner, uagtet at man eventuelt kun i første omgang ønsker at benytte sig af protoner. Rationalet er, at man må forholde sig til den mulighed, at der inden for de kommende 5-10 år vil blive genereret evidens i adækvat gennemførte randomiserede kliniske forsøg for den positive effekt af karbon-ioner i forhold til protoner. Et anlæg, der er dimensioneret til at holde i 30 år, bør have en behandlingsmæssig fleksibilitet og ikke være begrænset til protonterapi.

Diskussion af de udenlandske nøglepersoners pointer relativt til diskussionen i Danmark

Det fremgår af interview med de internationale nøglepersoner, at der er mange nuancer i den diskussion, der rejses af fortalere og kritikere for et dansk anlæg til partikelterapi. Kritikerne har uomtvisteligt ret, når de pointerer, at der kun er begrænset evidens i traditionel forstand for behandling med partikelterapi. Men fortalere har også ret, når de fremfører, at der blandt klinikere er en udbredt tro på, at protonterapi er bedre end fotonterapi. Dette fremgår, når såvel Dag Rune Olsen som Bengt Glimelius fremfører og diskuterer, hvordan det kan vise sig stærkt problematisk at inkludere patienter i randomiserede kliniske forsøg, der dokumenterer effekten af protonterapi relativt til fotonterapi.

På baggrund af de udenlandske interview er det samtidig også klart, at der er et skisma mellem, om et anlæg etableres til forskning eller til behandling. Eller rettere: at det er vigtigt at holde sig for øje, hvad anlægget etableres til. Det er også fremgået af det kliniske afsnit, at der i dimensioneringen af de internationale centre generelt regnes med en forholdsvis lille andel til rutinebehandling (5-22 %) og en relativt større andel til behandling i kliniske forsøg (78-95 %). Etableres der et dansk anlæg, må man forvente og gøre sig klart, at en tilsvarende stor andel skal være rettet mod kliniske forsøg, og at interessen derved i stort omfang er forskningsmæssig, ikke behandlingsmæssig.

Her skal man imidlertid igen være opmærksom på, at grænserne mellem det, der er forskning, og det, der er behandling, er flydende, når man taler om protonterapi. De protokoller, der planlægges i det svenske center, er kun i meget begrænset omfang (om overhovedet) 'head to head' sammenligninger af proton- og fotonterapi. Det er typisk sammenligninger mellem protonterapi af forskellig dosis. Det er en udfordring ved etablering af europæiske centre, at der typisk rejses krav om dokumentation som grundlag for etablering af et center, samtidig med, at det – når centeret er bygget – på grund af etiske krav og informerede patienter kan vise sig svært at gennemføre de selv samme studier, der sættes krav om for at få et center bygget.

I forhold til en satsning på ioner bekræfter de internationale interviewpersoner, hvad fortalere og kritikere er enige om ved interview, men hvad der nogle gange glemmes i debatten, nemlig at behandling med ioner er rent eksperimentel. Det anlæg, der etableres i Heidelberg, er det første af sin art, og det er kun i Heidelberg, der etableres et gantry til lette ioner (se diskussionen for og imod gantry senere i kapitlet). Denne usikkerhed, der både formuleres ved interview med Jürgen Debus og Bengt Glimelius, er en væsentlig pointe. Samtidig må det imidlertid også noteres, at samtlige tre internationale interviewpersoner anbefaler et anlæg til kombineret proton- og let-ionterapi, *hvis* der skal etableres et anlæg i Danmark. Hvor de danske kritikere overvejende hælder til et protonanlæg, hvis der endelig skal etableres et anlæg til partikelterapi i Danmark (dette med henvisning til, at protonerne i det mindste ikke gør skade), er rationalet for de internationale interviewpersoner anderledes: Alle tre peger på, at det i en årrække vil være relevant at samarbejde med de internationale centre. Men skal der bygges et dansk center, argumenterer de, bør det være et center med mulighed for at tilbyde behandling med lette ioner. I henhold til Dag Rune Olsen fordi han tror på, at lette ioner får deres

niche. I henhold til Bengt Glimelius fordi han ud fra et forskningsmæssigt perspektiv synes, det giver mere mening, idet de i Sverige har valgt at satse på protoner (de danske patienter til protonterapi kan jo bare behandles i Sverige). Og i henhold til Jürgen Debus fordi et center skal holde i mange år, og man – selv om man til at starte med udelukkende vil vælge at satse på behandling med protoner – nødvendigvis må forholde sig til muligheden for, at der inden for 5-10 år foreligger evidens for, at lette ioner er mere effektive end protoner til visse specifikke diagnoser.

I henhold til de internationale interviewpersoner står valget således ikke så meget mellem scenarie A og B (valget mellem et proton anlæg og et anlæg til proton- og let-ionterapi), som det står mellem scenarie A og C: den store model eller patienter til behandling i udlandet.

3.3 Den danske interesse

Interviewene med de danske og udenlandske kliniske nøglepersoner åbner det spørgsmål, hvad der er den danske interesse i et anlæg til partikelterapi: er det behandling, forskning eller (som det anføres af kritikerne) industri? Hvad er det, der skal motivere et anlæg? Vi har ved interview med en række forskellige danske interessenter forsøgt at komme nærmere i detalje med dette emne.

Først og fremmest er det, via samme interview som er refereret ovenfor, fremkommet, at der er en betydelig klinisk forskningsinteresse i partikelterapi, særligt – fra Svend Aage Engelholm og Rigshospitalets side – i partikelterapi med lette ioner. Det er samtidig, af interview med de udenlandske nøglepersoner, fremgået, at der er en betydelig tillid til, at de danske forskere vil kunne løfte denne opgave og – med det rette værktøj – producere væsentlig forskning af høj kvalitet.

Samtidig er det, via de interview, der er refereret ovenfor, samt interview med Arne Rolighed og øvrige danske interessenter, fremkommet, at der også vil være en behandlingsmæssig interesse i partikelterapi – og vel at mærke en behandlingsmæssig interesse, der går ud over de forholdsvis få behandlinger, som der er dokumenteret positiv effekt af. Når klinikerne er på et stadie, hvor de vurderer, at det ikke er etisk korrekt at randomisere, men udelukkende retter protokoller mod afgørelse af den mest hensigtsmæssige dosis, tales der ikke bare om et forskningspotentiale, men også om et behandlingspotentiale. Fra patientside vil der derfor være interesse i adgang til behandling med partikelterapi i samme omfang som i de lande, vi i øvrigt sammenligner os med. Enten via eget anlæg eller samarbejde med anlæg i udlandet.

Fysisk forskningsmæssig interesse i et dansk anlæg til partikelterapi vil primært være relateret til den teknologiske udvikling af acceleratordelen, som via Søren Pape Møller, leder af ISA i Århus og konsulent i DANFYSIK, forener forskning og industri. Der er en viden og interesse for acceleratorteknologi på Aarhus Universitet og i DANFYSIK, der i høj grad vil kunne understøtte et dansk anlæg, og som også vil forvente en gevinst af et dansk anlæg i form af en slags lokalt laboratorium.

Anden fysisk forskningsinteresse som repræsenteret ved Niels Bohr Institutet i København er forholdsvis begrænset. Ved interview med institutleder John Renner Hansen fremgår det, at der på instituttet findes biofysikere, som kunne være interesseret i at finde ud af, hvad det er, der gør, at celler bliver slået ihjel, ved at sammenligne bestrålet og ikke bestrålet materiale, ligesom der kunne være spørgsmål om detektorudvikling – om man kan finde ud af, hvad der har været bestrålet – som de kunne bidrage til besvarelse af. Ud fra et fysisk grundforskningssynspunkt er det imidlertid alt for små energier, der arbejdes med i et anlæg til partikelterapi, til at det er forskningsmæssigt interessant. Niels Bohr Instituttets aktie i projektet er først og fremmest en vilje til som institut at bidrage til samfundsudviklingen. Og her fremhæver John Renner Hansen, at instituttet både vil kunne bidrage med viden om "e-science" (kontrol af maskinen, dataopsamling, billedbehandling, datalagring mv.), og med uddannelse af de fysikere, der vil skulle bruges til at bemande maskinen.

Industriinteresser er endelig til stede i det omfang, at det danske firma, DANFYSIK, leverer acceleratordelen til Siemens, som er én af de forholdsvis få leverandører på markedet, der giver tilbud om 'turn key' partikeltherapianlæg, der både kan tilbyde stråleterapi med protoner og lette ioner (et anlæg baseret på en synkrotronaccelerator). DANFYSIK er som leverandør af synkrotroner naturligt interesseret i en dansk ordre, men leder Bjarne Roger Nielsen betoner imidlertid også, at virksomheden kører

videre uagtet denne specifikke ordre, og at i øvrigt slet ikke er sikkert, at de får ordren, da opgaven under alle omstændigheder skal i udbud.

3.4 Gantry eller ej

Et emne vi har diskuteret ved stort set samtlige interview, er behovet for et gantry til lette ioner. Svend Aage Engelholm beskriver i sit interview denne fascinerende konstruktion på 600 tons, der kan bevæge sig rundt om patienten, og som de har opbygget i Heidelberg. Da vi spørger ham, hvorfor de ikke er interesseret i en tilsvarende konstruktion, er svaret: prisen. Men der er et dilemma, hvis anlægget skal bruges til forskning, da gantries er standardudstyr ved protonterapi, og adækvat sammenligning kræver, at de partikler, der sammenlignes, leveres med samme præcision.

Vi har ved interviewet med Jürgen Debus diskuteret dette: om der i et dansk anlæg til proton- samt let-ionterapi vil være behov for et gantry til lette ioner. Jürgen Debus refererer først til, at det vil komme an på, hvad man ønsker at bruge anlægget til. Ønsker man et anlæg til forskning, designer man anlægget til det. Ønsker man et anlæg til behandling, designer man til det. Vi beder ham forholde sig til det scenarie, hvor ønsket er forskning, og Jürgen Debus forklarer, at det netop har været det forskningsmæssige rationale, der for dem har været baggrund for, at de har valgt at bygge et gantry til lette ioner. Samtidig, fremhæver han, er det ikke en teknologi, der er på markedet. Det er en teknologi, de har udviklet, og som de fortsat arbejder på at udvikle. Hvis der fandtes et gantry til lette ioner på markedet, og det var til at betale, ville han klart anbefale at købe det, da de sammenlignende studier, der ved hjælp af dette redskab vil kunne gennemføres, ville være væsentligt bedre end de studier, der kan gennemføres uden. Han vurderer, at der imidlertid ikke er rationale i et gantry til behandling. Man kan nå langt med en fast strålekilde, hvor patienten vendes og drejes. Det var hans umiddelbare vurdering, at det måske kun var 5 % af patienterne, der ville modtage en signifikant bedre behandling med et gantry end uden. Og spørgsmålet var så, ud fra et behandlingsperspektiv, om det var prisen værd? Han mente det ikke, men betonedes igen, at beslutningen måtte komme an på rationale: hvad man ønskede at bruge et dansk anlæg til.

I diskussionen af den danske interesse i et anlæg til partikelterapi er det klart, at forskning i forhold til lette ioner spiller en væsentlig rolle. Derfor vil det også være interessant med et gantry til lette ioner, i det omfang det kan findes på markedet. En del af problemstillingen ved et anlæg, der skal holde i 30 år, er, at der i løbet af de 30 år må forventes at ske en omfattende teknologisk udvikling, som ikke kan forudsiges på det tidspunkt, hvor anlægget bygges. En interviewperson foreslår, at de bygninger, der ligger til grund for et dansk anlæg, tildeles plads til et let-ion gantry, hvis og såfremt et sådan skulle komme på markedet til en rimelig pris. Det er en mulighed, som kan overvejes ved etablering af et dansk anlæg.

3.5 Udlandsscenariet

Vi har gennem flere interview forsøgt at konkretisere scenarie C, hvor danske patienter sendes til behandling i udlandet. De danske klinikere er enige om, at danske klinikere primært vil være interesseret i et samarbejde med centre som Heidelberg og Uppsala, hvor der indgår en forsknings- og udviklingsdel, og mindre interesserede i kommercielle anlæg som det, der planlægges opført i Kiel, og som primært er rettet mod behandling.

Angående samarbejde med Heidelberg forhørte vi os ved interview med Jürgen Debus om muligheden for at sende danske patienter til behandling i Heidelberg, eventuelt i samarbejde mellem danske og tyske klinikere. Jürgen Debus vurderede, at det ville være muligt for dem at modtage danske patienter til behandling, og gerne i samarbejde med danske klinikere. De havde allerede tilsvarende samarbejdsaftaler med flere sygehuse i Tyskland. Han anslog, at antallet af patienter, det var muligt at modtage, ville ligge i størrelsesordenen 100. Det ville imidlertid være en væsentlig pointe, at patienter kun ville kunne modtages, i det omfang der var protokoller åbne.

Angående samarbejde med Uppsala forhørte vi os ved interview med Thomas Bjørk-Eriksson om muligheden for at indgå et samarbejde på linje med nordmændene om behandling af danske patienter i samarbejde mellem danske og svenske klinikere. Thomas Bjørk-Eriksson vurderede imidlertid, at det svenske anlæg ikke havde kapacitet til også at inkludere danske patienter på tilsvarende vilkår. Han

anførte, at de på et tidligt planlægningsstadium både havde henvendt sig til Danmark og Norge for at afklare, om der var interesse i et samarbejde. Norge havde takket ja og Danmark nej. Skulle danske patienter behandles i Uppsala, ville det være på linje med andre europæiske patienter. Der var imidlertid endnu ikke taget stilling til, om man ville tage imod udenlandske patienter på det svenske anlæg.

På grund af den begrænsede mulighed for at sende danske patienter til behandling på det kommende svenske anlæg er det – i forhold til udlandsmuligheden – fortrinsvis Kiel og Heidelberg, der er interessante. Her foretrækker de danske klinikere klart et samarbejde med Heidelberg, som er stærkt anerkendt for sin betydelige forskningsmæssige kvalitet og sit bidrag til udviklingen indenfor partikelterapi. Anlægget i Kiel, der primært er kommercielt, må imidlertid også tages med i betragtning som en del af udlandssceneriet, da anlægget i Heidelberg ikke er dedikeret til behandling, men forskning, og det løbende vil variere, hvilke protokoller der er åbne.

3.6 Realismen ved et dansk anlæg

Kritikere af et dansk anlæg til partikelterapi rejste ved interview spørgsmålstegn ved, om det var muligt og realistisk at bemande et dansk anlæg til partikelterapi. Spørgsmålet rettede sig både mod, om det var muligt at rekruttere kompetente fysikere til at udvikle, vedligeholde og betjene anlægget, og om der i Danmark var kompetente klinikere til at forestå den kliniske behandling og forskning. Tilbagemeldingerne fra de øvrige interview var dog forholdsvis entydigt, at dette ikke ville være noget problem.

Angående kompetencer i forhold til selve driften af et anlæg, er de på nuværende tidspunkt ikke opbygget i Danmark. Det blev dog fremhævet, at det er de heller ikke i de andre lande, der er i gang med eller planlagde at etablere et anlæg. Kompetencen vil i vid udstrækning opbygges sideløbende med anlæggets konstruktion, og der er fra uddannelsesinstitutionerne (Niels Bohr Institutet ved Københavns Universitet og Fysisk Institut ved Aarhus Universitet) ikke tvivl om, at de kan uddanne det rigtige personale.

Angående den kliniske kompetence er der fra Rigshospitalets side stor interesse i at være med, hvor forskningen er, og internationale kolleger vurderer samstemmende, at den danske forskningsmæssige kapacitet er alt rigelig stor til at kunne være med i det internationale felt af forskere. Det er helt gennemgående ved interview, at de danske forskere har et godt ry for at være med som de første ved etablering af ny teknologi, og at de danske forskere leverer forskningsmæssigt input af høj kvalitet.

Samlet set blev det opfattet som realistisk, at et dansk anlæg kunne være med til at rekruttere og fastholde kompetent personale i Danmark. Det blev dog også fremhævet, at der var tale om enkelte personer med spidskompetencer inden for stråleterapi, og ikke om personale generelt.

3.7 Opsummering

Hovedpointerne fra organisationsafsnittet er, at de faglige uoverensstemmelser, der repræsenteres i den danske debat om værdien af etablering af et dansk anlæg til behandling med protoner og/eller lette ioner, som vi ser det, bunder i følgende tre forhold – nemlig:

- ◆ Uenighed om potentialet ved behandling med lette ioner
- ◆ Uenighed om patientgrundlaget til behandling med protoner
- ◆ Uenighed om hvordan forskningsmidler bør allokeres.

Uenighed om potentialet ved behandling med lette ioner

Samtlige kliniske aktører, der er repræsenteret i interviewundersøgelsen, er enige om, at behandling med lette ioner er en eksperimentel behandling. Lette ioner har biologisk en række attraktive egenskaber i forhold til protoner, og i udlandet arbejdes der intensivt på at dokumentere, hvilken effekt behandlingen med lette ioner har på patienterne. Men i sidste ende er det på nuværende tidspunkt et spørgsmål om tro, om behandling med ioner i fremtiden vil have en niche i kræftbehandlingen, og om denne niche vil være stor nok til at begrunde de meromkostninger, der er forbundet med at etablere

et dansk anlæg til partikelterapi, som både kan tilbyde behandling med protoner og lette ioner (et anlæg baseret på en synkrotronaccelerator).

Når de udenlandske eksperter adspørges, så er deres anbefaling dog, at skal der etableres et anlæg, så skal det være et anlæg, der både kan tilbyde behandling med protoner og lette ioner. Der refereres både til, at der er behov for forskning i forhold til at afdække ionernes behandlingsegenskaber i protoner og fotoner, og til at anlæg med en levetid på 30 år bør have indbygget en vis fleksibilitet. Grundlæggende bygger anbefalingerne dog mere på en tro på ionernes positive egenskaber end på dokumenteret viden her og nu.

Uenighed om patientgrundlaget til behandling med protoner

Ingen interviewpersoner stiller grundlæggende spørgsmålstejn ved, om danske patienter bør gives adgang til behandling med protoner, men der er uenighed om, hvor mange patienter, det er relevant at behandle. Uenigheden bunder i forskellige kriterier til, hvilken evidens der skal lægges til grund for vurderingen af, om en given patient har gavn af behandlingen. Der er imidlertid et paradoks, idet det på den ene side anses for at være vanskeligt etisk set at gennemføre kliniske studier, der sammenligner behandlingen med protoner og fotoner, og på den anden side stilles krav om sådanne studier for at indføre behandlingen. Hovedparten af interviewpersonerne vurderede på dette grundlag, at behandling med protoner ville være langt mere udbredt, hvis det ikke var, fordi behandlingen var så omkostningstung.

Uenighed om hvordan forskningsmidler bør allokeres

Det er vores vurdering, at principielle holdninger til, hvordan midler, der reelt anvendes til forskning, bør allokeres, udgør det egentlige kardinalpunktet i de uenigheder, der fremføres i den danske debat. Ingen af aktørerne er uenig om, at forskning udgør et væsentligt element i beslutningen om et anlæg til partikelterapi, ligesom potentialet ved denne behandlingsmetode ikke benægtes. Men fra kritiker-side vurderes det, at forskningsandelen er så stor, at forskningskriterier i vid udstrækning bør lægges til grund for en vurdering af etablering af et anlæg til behandling med protoner og lette ioner, og at der i den sammenhæng også er andre lovende teknologier (også inden for stråleterapien), som kunne følges. Fra fortalernes vurderes det, at behandlingsaspektet er så fremtrædende, at behandlingsaspekter lægges til grund, også for et kombineret anlæg. Dette ses særligt som relevant i lyset af, at det etableres talrige anlæg i umiddelbar nærhed af Danmark, så behandlingen med protoner reelt vil være at betragte som er standardbehandling inden for en kortere årrække.

Hovedpointer

- ◆ Protonterapi befinder sig i en grænseflade, hvor der efterspørges klinisk evidens for etablering af et anlæg, men hvor der samtidig er etiske problemer ved gennemførelse af 'head to head' sammenligninger mellem proton og fotonterapi.
- ◆ De patienter, der jf. afsnit 2: Teknologi forventes inkluderet i forskningsprotokoller, må derfor i vid udstrækning forventes inkluderet i studier, der sammenligner forskellige tilgange til behandling med protoner.
- ◆ Let-ionterapi er eksperimentel, og der er forskellige opfattelser af, hvor lovende behandlingen er.
- ◆ Et dansk anlæg til partikelterapi vil, især hvis det både tilrettelægges med henblik på at tilbyde behandling med protoner og lette ioner, have en betydelig forskningsmæssig dimension.
- ◆ Det er vurderingen fra udlandet, at det danske forskningsmiljø har en høj international kvalitet, der kan udnytte det forskningsmæssige potentiale i et sådant anlæg.
- ◆ Blandt de udenlandske eksperter er anbefalingen, at skal der etableres et dansk anlæg, så bør det være et kombinationsanlæg.

4. Patient

Vi har ikke i forbindelse med notatets udarbejdelse afholdt deciderede patientinterview, men har interviewet Arne Rolighed, administrerende direktør i Kræftens Bekæmpelse, med henblik på at få hans vurdering af, hvad der for patienternes side er af potentiale i at etablere et dansk anlæg til partikelterapi.

Arne Rolighed har fremhævet, at for Kræftens Bekæmpelse som patientorganisation er prisen underordnet: patienterne ønsker den bedste behandling, og de er villige til at tage til udlandet for at få den. Det er naturligvis altid rart at have et anlæg i baghaven, men der er også langt fra Mors til København, og de fleste danskere er vant til at rejse til udlandet, også med deres børn. Arne Rolighed fremhæver imidlertid, at der let vil opstå et ulighedsaspekt, hvis ikke der etableres et offentligt finansieret tilbud om behandling med partikelterapi. Når rygtet dannes, at der er et relevant behandlingstilbud, vil patienter med ressourcer opsøge det. Der kan opstå et A- og B-hold, hvor patienter med ressourcer har mulighed for at få den dyre behandling i udlandet, enten ved at lægge pres på behandlerne eller ved at betale selv, mens patienter med færre ressourcer må nøjes med standard behandling i Danmark.

I det følgende gennemgås det danske lovgrundlag for behandling i udlandet, og der redegøres for eksisterende praksis. Fortolkningen af det danske lovgrundlag specifikt i forhold til muligheden for at søge behandling med protoner og lette ioner i udlandet på det offentliges regning, har vi endvidere diskuteret ved interview med de tre udenlandske professorer: Jürgen Debus, Bengt Glimelius og Dag Rune Olsen.

4.1 Lov om behandling i udlandet

Reglerne for højt specialiseret behandling i udlandet findes i bekendtgørelse nr. 1085 af 14. september 2007 om ret til sygehusbehandling og befordring mv. (28). Det fremgår her, at personer, der har en sygdom mv., som ikke kan behandles på et sygehus her i landet, har ret til højt specialiseret behandling i udlandet, hvis:

- personen er undersøgt eller behandlet på en sygehusafdeling med den højeste specialkundskab her i landet,
- denne sygehusafdeling vurderer, at det er nødvendigt med en bestemt og anerkendt behandling i udlandet,
- sygehusafdelingen indstiller til Sundhedsstyrelsen, at personen bliver henvist til behandlingen på en nærmere bestemt specialafdeling mv. i udlandet, og
- Sundhedsstyrelsen godkender henvisningen af personen til denne udenlandske specialafdeling.

Ovenstående forhold gælder for accepterede standardbehandlinger.

Af samme bekendtgørelse fremgår imidlertid, at regionerne har mulighed for at visitere patienter til *forskningsmæssig behandling i udlandet*, hvis:

- patienten forinden har været undersøgt eller behandlet på en sygehusafdeling her i landet med lands- eller landsdelsfunktion på det pågældende sygdomsområde,
- patienten af denne afdeling er indstillet til forskningsmæssig behandling på en nærmere angivet sygehusafdeling i udlandet, og
- relevant behandling ikke kan tilbydes på et dansk sygehus

Som betingelse stilles, at den forskningsmæssige behandling skal opfylde almindeligt anerkendte krav til videnskabelige forsøg og foregå i samarbejde med et dansk sygehus.

Endvidere specificeres særlige vilkår for at henvise patienter med en livstruende kræftsygdom eller anden livstruende sygdom til *eksperimentel behandling i udlandet*, hvis lægen har udtømt alle andre muligheder for behandling. Med alle andre muligheder forstås: standardbehandling på offentlige sygehuse her i landet, specialbehandling og videnskabelig forsøgsbehandling i udlandet. Med eksperimentel behandling forstås: en ikke prøvet eller ikke tilstrækkeligt dokumenteret behandling, der ikke gives i et protokolleret forsknings- eller forsøgsmæssigt regi, men hvor behandlingen sættes i værk i relation til en bestemt patient med det formål at yde patienten den bedst mulige behandling i den konkrete situation.

4.2 Administration af lov om behandling i udlandet

Det er Sundhedsstyrelsen, der står for administrationen af lov om behandling i udlandet. Sundhedsstyrelsen etablerede ved lovens vedtagelse et ekspertpanel, det såkaldte second opinion panel, der rådgiver hospitalsafdelinger om mulighederne for yderligere behandling af patienter med kræft eller andre livstruende sygdomme.

En gennemgang af aktiviteten ved second opinion panelet i 2006 viser, at panelet i alt havde vurderet 934 kræftrelaterede sager, hvoraf 631 resulterede i forslag om eksperimentel behandling, 5 i forslag om forskningsmæssig behandling, og 100 i rådgivning om yderlig diagnostik eller behandling. I 198 tilfælde var man enten enig i den aktuelle behandlingsstrategi, eller der var ikke yderligere forslag til behandling. I de tilfælde, hvor der var forslag om yderligere behandling, kunne hovedparten gennemføres i Danmark (29). Ved at sammenholde evalueringen af aktiviteten i år 2006 med tidligere evalueringer af aktiviteten i år 2003, 2004 og 2005 ses en klar stigende tendens i anvendelsen af ordningen og en stigende andel af patienter, der bliver henvist til eksperimentel behandling, herunder også i udlandet (30; 31).

Det er således en ganske stor del af patienterne, der med afsæt i givne praksis bliver henvist til yderligere behandling, hvilket understøttes af, at panelets rådgivning i relation til eksperimentel behandling baserer sig på, at der blot skal foreligge en vis sandsynlighed for, at en given behandling kan gavne den aktuelle patient, og hvor der i modsætning til de almindelige standardbehandlinger ikke kræves dokumentation i gængs videnskabelig forstand. Panelet inkluderer således ved sin vurdering data baseret på fx mindre studier, som kan sandsynliggøre, at en given behandling har mulighed for at gavne den aktuelle patient, ligesom panelet også kan inddrage ikke-publicerede data fra en given behandlingsinstitution (29).

De relativt lempelige krav for danske kræftpatienter for at kunne modtage eksperimentel behandling peger i retning af et scenarium, hvor det vil blive endog meget vanskeligt at undgå, at et relativt stort antal patienter vil søge om partikelterapi i udlandet. I Uppsala og Heidelberg forventes næsten alle patienter at blive behandlet i overensstemmelse med en protokol, og da der fra dansk side er samarbejde med begge institutioner på et niveau, der er tilstrækkeligt til at være i overensstemmelse med præcedens på området, så vil en del af de behandlinger, der vil blive gennemført på centeret i Uppsala og Heidelberg, formodentlig umiddelbart kunne karakteriseres som forskningsmæssig behandling. Man må således forvente et pres om at blive henvist til partikelterapi i udlandet under bestemmelserne for forskningsmæssig behandling, særligt når åbningen af anlægget i Uppsala medfører, at partikelterapi bliver standard behandling for en ganske stor del af de svenske kræftpatienter.

Henvisningskriterierne til eksperimentel behandling er væsentlig mere lempelige for patienter med kræftsygdomme, end de er for øvrige patienter, som kun kan henvises til forskningsmæssig behandling i udlandet jf. de kriterier, der er beskrevet ovenfor. For kræftpatienter – og andre patienter med livstruende sygdomme – er kravene til dokumentation og systematik væsentlig mindre end for forskningsmæssig behandling. Her er forudsætningen dog, at standardbehandling på offentlige sygehuse her i landet, specialbehandling og videnskabelig forsøgsbehandling i udlandet er udtømte. Det vil derfor være forventeligt, at der vil komme en vis diskussion af, hvad der er forskningsmæssigt, og hvad der er eksperimentelt, ligesom det kan blive diskuteret, hvornår standardbehandling på offentlige sygehuse her i landet er relevant og rimelig. Tages der udgangspunkt i eksisterende praksis fra second opinion panelet, så har man generelt været meget åbne over for de muligheder, der kunne være ved behandling af mere eksperimentel karakter. Umiddelbart vil patienter med fotonresistente tumorer kunne ses som en relevant gruppe af patienter til visitation under second opinion panelet, da kravet

om udtømte muligheder for standardbehandling på de danske offentlige sygehuse i denne situation vil være udtømte.

Samlet set er det sandsynligt, at der vil inden for en kortere årrække vil være et kraftigt stigende antal patienter, som bliver henvist til behandling med protoner eller lette ioner frem for fotoner. Det er imidlertid vanskeligt at vurdere, på hvilket leje partikelterapien vil stabilisere sig inden for fx en 5- eller 10-årig tidshorisont.

De tre udenlandske nøglepersoner, professor Jürgen Debus, professor Bengt Glimelius og professor Dag Rune Olsen, var overraskede over at høre, hvor liberale de danske regler var, da de blev forelagt de danske regler for visitation af kræftpatienter til henholdsvis forskningsmæssig og eksperimentel behandling. Samstemmende vurderede de, at hvis den givne praksis blev fastholdt, så ville der kunne blive tale om ganske store patientstrømme til behandling i udlandet, i takt med at proton- og let-ionterapi blev udbudt stadig flere steder, og kendskabet til behandlingerne blev mere udbredt. Endvidere forventede de, at der løbende ville blive publiceret studier, der dokumenterede den positive kliniske effekt for stadigt flere patientgrupper, hvilket yderligere ville øge presset for henvisning.

4.3 Patienter behandlet i udlandet med protoner og lette ioner

Indtil dato har der kun været sendt et meget begrænset antal patienter til behandling med protoner og lette ioner i udlandet. Sundhedsudvalget stillede den 8. maj 2008 et § 20 spørgsmål til Ministeren for Sundhed og Forebyggelse om, hvor mange patienter der årligt sendes til udlandet for at modtage partikelstråleterapi, og hvor mange af disse der er børn. Sundhedsministeren svarede den 10. juni, at der ved søgning i Sundhedsstyrelsens journalsystem er fundet oplysning om i alt 13 danskere, der i perioden 2005 til juni 2008 er sendt til behandling med partikelstråleterapi i udlandet gennem henvendelse til Sundhedsstyrelsen. Fem patienter var børn, og patienterne modtog behandling i England, Sverige og USA. Sundhedsministeren anfører desuden, at Danske Regioner oplyser, at der ikke er sendt patienter til behandling med partikelstråleterapi i udlandet uden forudgående henvendelse til Sundhedsstyrelsen (32).

På baggrund af det relativt begrænsede antal patienter, der indtil nu er sendt til behandling i udlandet, kan der rejses tvivl om relevansen af at etablere et dansk anlæg til partikelterapi. Det meget begrænsede antal patienter, der indtil nu er sendt til behandling med partikelterapi i udlandet, skal imidlertid ses i lyset af, at der endnu kun har været forholdsvis få anlæg i drift, og disse har primært haft et snævert forskningsmæssigt perspektiv. Interviewpersoner oplyser, at det først er nu, at opfattelsen af partikelterapi blandt læger på verdensplan har ændret sig fra et 'nice to have' til et 'must have'. Samtidig har kendskabet til behandlingen været meget begrænset i offentligheden, hvorved presset for at blive henvist til behandling tilsvarende har været begrænset. Ved åbningen af en lang række nye anlæg, som i langt højere grad har fokus på egentlig patientbehandling, herunder også en række nye kommercielle anlæg, så vil billedet formodentlig ændre sig ganske meget.

4.4 Opsummering

Efterhånden som protokollerne kommer op i et betragteligt antal, og behandlingen i stigende omfang vil blive betragtet som standardbehandling for større patientgrupper i Sverige, så må det forventes, at presset for at også danske patienter skal henvises til partikelterapi vil stige betydeligt. Juridisk har patienter med livstruende sygdomme, herunder primært kræftpatienter, en særstilling i forhold til andre patientgrupper, hvor kravene til effektdokumentation for at kunne blive henvist til eksperimentel behandling i Danmark eller udlandet er betydeligt mindre end for andre sygdomsgrupper. Den hidtidige erfaring med administrationen af disse regler gør, at der må forventes et ganske betydeligt pres fra kræftpatienter for at kunne blive henvist til behandling i udlandet i tilfælde af, at der ikke etableres et dansk anlæg. I dag er patientstrømmen til udlandet efter partikelterapi meget lille og uden praktisk betydning for systemets bæredygtighed, men de interviewede udenlandske forskere vurderer alle, at dette kan ændre sig ganske meget inden for en kortere årrække, i takt med at de europæiske centre kommer i drift. Men meget anghænger af hastigheden af igangsættelsen af kliniske protokoller, og af de resultater der kommer ud af den protokollerede behandling.

Hovedpointer

- ♦ Danske patienter ønsker den bedst mulige behandling, og hvis det offentlige ikke kan levere denne, vurderes det, at der vil opstå et A- og B- hold, hvor patienter med ressourcer har mulighed for at få den dyre behandling i udlandet.
- ♦ Betydningen af om behandling tilbydes i Danmark eller udlandet, vurderes underordnet i forhold til, at der sikres adgang til behandlingen.
- ♦ Med udgangspunkt i den hidtidige danske praksis med at tilbyde eksperimentel behandling til kræftpatienter, så vurderes det, at der er potentiale for en markant stigning i antallet af henvisninger til partikelterapi.

5. Økonomi

Økonomidelen af denne analyse har til formål at sammenligne ressourceforbruget ved anvendelse af protonterapi, let-ionterapi og fotonterapi og relatere forbruget til de gevinster, der opnås ved samme metoder. Der foretages en opgørelse af de direkte omkostninger ved de tre behandlingsmetoder med fokus på de inkrementelle omkostninger ved de tre scenarier:

- a) Der etableres et dansk anlæg til partikelterapi, som både kan tilbyde behandling med protoner og lette ioner (et anlæg baseret på en synkrotronaccelerator)
- b) Der etableres et dansk anlæg til partikelterapi, som kan tilbyde behandling med protoner, men ikke med lette ioner (et anlæg baseret på en synkrotronaccelerator)
- c) Der etableres ikke et dansk anlæg til partikelterapi, men danske patienter sendes til behandling i udlandet.

Afsnittet er disponeret, så der først gives en beskrivelse af den foreliggende viden om omkostningseffektiviteten af proton- og let-ionterapi på baggrund af et litteraturstudie. Herefter opgøres de direkte omkostninger ved scenarie A og B som beskrevet ovenfor, og omkostningerne sammenholdes med omkostningerne til fotonterapi. Det gives et overslag over, hvad det vil koste at sende danske patienter til udlandet, og udlandsscenariet (scenarie C) sammenlignes med de to scenarier, hvor vi etablerer et dansk anlæg til partikelterapi (scenarie A og B) under forskellige antagelse om, hvor mange patienter det vil være relevant at behandle med protoner og lette ioner. Afsnittet afsluttes med en kort perspektiverende diskussion, hvor udgiften til etablering af et dansk anlæg til partikelterapi ses i lyset af udgifterne til nyligt godkendte kræftlægemidler.

5.1 Litteraturgennemgang

Sundhedsøkonomiske analyser har til formål at vurdere omkostninger og effekter i forhold til hinanden for derved at beregne forholdet mellem omkostninger og effekter. Omkostningerne opgøres i henholdsvis direkte omkostninger, produktionsstabsomkostninger (indirekte omkostninger) og uhåndgribelige omkostninger. De direkte omkostninger omfatter omkostninger til selve behandlingen (dvs. omkostninger til anlæg, medicin mv.) samt afledte omkostninger i form af et større/mindre forbrug af sundhedsydelser som følge af interventionen. Produktionsstabsomkostningerne er samfundets produktionsstab som følge af midlertidigt eller varigt fravær fra arbejdsmarkedet i forbindelse med sygdom, mens de uhåndgribelige omkostninger anvendes som betegnelse for de omkostninger, vi tillægger, fx smerte, usikkerhed og afsavn i forbindelse med sygdom eller behandling.

Cochrane Kræft Network i Oxford foretog i 2007 (3) et litteraturstudie af bl.a. sundhedsøkonomiske analyser vedrørende partikelterapi. Vi har i forbindelse med denne rapport opdateret studiet tidsmæssigt via DSI's bibliotek.

I det oprindelige studie identificeredes kun tre egentlige sundhedsøkonomiske studier, hvoraf ingen medregner indirekte, uhåndgribelige omkostninger eller omkostninger uden for sundhedssektoren. Studierne har samme førsteforfatter og dækker reelt over ét paper (33), hvor samme Markov-struktur er anvendt til analyse af fire behandlinger. De to øvrige papirer er indholdsmæssigt indeholdt i det første.

De fire analyser vedrører protonterapi relativ til IMRT ved brystkræft, prostatakræft, hoved-halskræft, og medullablastom hos børn. Det antages, at en række bivirkninger undgås ved protonterapi, hvilket medfører en antaget øget livskvalitet og lavere efterfølgende behandlingsomkostninger. Herefter modelleres omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår, og det fremgår, at omkostningerne pr. kvalitetsjusteret leveår for brystkræft vil være 255.461 danske kroner, for prostatakræft 199.481 danske kroner, for hoved-halskræft 28.391 danske kroner og for børn med medullablastom billigere og bedre end fotonterapi, se Tabel 6.

Tabel 6 Omkostninger pr. QALY i fire analyser vedrører protonterapi relativ til IMRT

Indikation	Brystkræft	Prostatakræft	Hoved halskræft	Childhood medulloblastoma
Omk. per QALY I DDK (1€ = 7,45)	255.461	199.481	28.391	Protonterapi er billigere og bedre en foton terapi

Kilde: (33)

Ovenstående omkostningseffektforhold er i forhold til dansk praksis på området ikke urimeligt store, men beregningerne er baseret på ganske mange temmelig usikre antagelser, hvilket stiller spørgsmålstegn ved robustheden af resultaterne. Fx antages en 20 % reduktion i kræftmortaliteten ved protonterapi for prostatakræft – et tal, der ikke umiddelbart har kunnet genfindes i den videnskabelige litteratur. Endvidere er nyttevægtene i modellen (til beregningen af de vundne QALY'er) baseret på antagelser frem for studiedokumentation. Således lever modellerne på ingen måde op til de retningslinjer, der stilles til sundhedsøkonomiske analyser af lægemidler i Danmark. Retfærdigvis kan det indvendes, at samme undtagelse på mange måder gør sig gældende ved de sundhedsøkonomiske evalueringer, der foretages i forbindelse med introduktionen af nye kræftlægemidler i dansk standardbehandling, jf. bilag 9.2.a i Kræftplan II. Her kræves der dog som udgangspunkt studiedokumentation for progressionsfri overlevelse.

Ud over de studier, der oprindeligt blev identificeret af Cochrane, har vi via DSI's bibliotek identificeret to egentlige sundhedsøkonomiske analyser: et af proton terapi (34) og et om terapi med lette ioner (35).

I protonstudiet (34) beregnes omkostningerne pr. QALY med afsæt i en antagelse om, at det med protonterapi er muligt at realisere 10-gy forøgelse i dosis i forhold til IMRT fotonterapi. Antagelsen kan diskuteres, men forekommer mere praksisnær end antagelserne i de tidligere nævnte studier (33). På baggrund af denne antagelse bygges en model, der strækker sig over 15 år, på basis af data om omkostninger og effekter fra litteraturen. Det findes, at cost pr. QALY er \$55.726 for en 60-årig og \$64.989 for en 70-årig, svarende til et spænd mellem ca. 275.000-325.000 kr. Dette ligger i den høje ende i forhold til intervallet for, hvornår en behandling generelt antages for omkostningseffektiv, hvor der jf. det engelske NICE typisk arbejdes med interval mellem ca. 200.000 og 300.000 kr. (36). men beløbene er i den lave ende i forhold til de behandlinger, der hidtil er blevet godkendt som standardbehandling inden for kræftterapien i Danmark, jf. bilag 9.2.a i Kræftplan II. Men igen kan det indvendes, at antagelsen og effekter relateret til denne kun i begrænset omfang har støtte i egentlige empiriske studier.

I let-ion studiet (35) sammenlignes karbon-ioner mod fotonterapi ved recidive skull base kordomer. Her findes på baggrund af observerede 5 års overlevelseshastigheder for fotoner og ekstrapolerede overlevelseshastigheder for en kohorte bestående af 24 patienter med skull base chordoma, der er behandlet med karbon-ioner (20), at omkostninger pr. leveår er ca. 57.000 kr. Dette beløb er klart omkostningseffektivt efter almindelige standarder, men spørgsmålet er, om patientgrundlaget kan betragtes som robust nok til den type beregninger.

Generelt kan det siges om de præsenterede sundhedsøkonomiske studier, at de i ganske høj grad baserer sig på antagelser om effekten af partikelterapi mere end egentlige studier af effekten af partikelterapi. Da et sundhedsøkonomisk studie er en direkte forlængelse af et klinisk studie, så er resultaterne om økonomien helt afhængige af de kliniske antagelser, hvor det hyppigt er således, at hvis en behandling er effektiv, så er den også omkostningseffektiv. Derfor er det en ikke ubetydelig begrænsning ved de sundhedsøkonomiske studier, at antagelserne om virkningen af terapierne generelt trækkes længere, end hvad der er empirisk evidens for. Dette forhold sløres i nogen grad i de til tider komplicerede økonomiske modeller, men generelt må der stilles samme krav til evidensgrundlaget i de sundhedsøkonomiske analyser som ved den kliniske vurdering. Derfor vurderes det, at de få publicerede resultater fra de sundhedsøkonomiske modeller ikke bør tillægges større vægt, hverken som argumentation for eller imod etablering af et anlæg til proton- og/eller let-ionterapi.

5.2 Direkte omkostninger ved partikelterapi

I dette afsnit foretages en analyse af de direkte omkostninger ved hhv. etablering og drift af:

- a) et anlæg til partikelterapi med protoner og lette ioner (et anlæg baseret på en synkrotronaccelerator)
- b) et anlæg til partikelterapi med protoner (baseret på en cyklotronaccelerator).

Formålet er at få overblik over prisen for et samlet behandlingsforløb ved hvert af de to anlæg, og at identificere eventuelle forskelle i ressourceforbrug og omkostninger mellem de to metoder. Omkostningsanalysen er afgrænset til kun at inddrage omkostninger relateret til selve behandlingen. Opgørelsen af de direkte omkostninger tager udgangspunkt i, hvad et forventet gennemsnitligt forløb koster.

Ved beregningerne af omkostningerne til etablering og drift tages for begge typer af anlæg udgangspunkt i de antagelser, der er foretaget i forbindelse med udarbejdelsen af en belgisk rapport om samme emne fra 2007 (4) og en artikel af Goitein & Jermann fra 2003 (37), der også indgår som primær kilde i den belgiske rapport. Fordelen ved både den belgiske rapport og Goitein & Jermann's artikel er, at de vurderer de to anlæg relativt til hinanden, hvorfor forudsætninger om relevante patienter til behandling, normeringer, graden af 'turn key' mv. er ens og sammenligningsgrundlaget mest restvisende.

Alternativt kunne der tages udgangspunkt i vurderinger mv., som beskriver fx det næsten færdige kombinerede anlæg i Heidelberg, og sammenligner det med det planlagte protonanlæg i Uppsala. Problemet er, at der så tages udgangspunkt i forskellige forudsætninger, fx om graden af 'turn key' og antallet af patienter. Det gør det vanskeligt at sammenligne.

Antagelser for de økonomiske beregninger

Der antages at være 3 behandlingsrum knyttet til acceleratoren, da det er det set up, som interviewpersonerne vurderer som mest realistisk i en dansk kontekst. I den belgiske rapport (4) er det op til leverandøren at vurdere, hvordan anlægget konkret tilrettelægges. Der stilles ikke særlige krav til metode, men alene krav om, at alle patienter skal kunne behandles i forhold til prædefinerede normer. Der er fx ikke stillet krav om gantry. Det antages endvidere, at anlæggene ikke skal indrettes til at behandle øjentumorer, da det kun drejer sig om ganske få patienter, hvorfor det antages, at disse patienter mere rationelt samles i udlandet (jf. Goitein & Jermann (37) vil etablering af et behandlingsrum til øjenbehandling koste ca. 32,25 mio. kr.). Moms medtages ikke i de danske beregninger, da retningslinjerne for sundhedsøkonomisk analyse ikke anbefaler medregning af moms.

Byggegrund

I beregningerne udelades omkostninger til indkøb af byggegrund, da denne vil variere meget i forhold til antaget placering.

Levetid

Det antages, at bygninger og accelerator har en levetid på 30 år. Antagelsen om en accelerators levetid understøttes af erfaringer fra andre centre. Det antages endvidere, at selve bygningerne ikke har nogen værdi efter 30 år, og der afsættes ikke midler til at fjerne anlægget. Endelig antages, at PET-CT-scanneren afskrives over 10 år, mens software mv. afskrives over 5 år.

Driftstimer

Det antages, at der er planlagt behandlinger mandag til fredag fra klokken 7:30 til 20:00. Derudover antages det, at der 2 timer før de planlagte behandlinger og 1 time efter foretages kvalitetskontrol og kalibrering af anlægget. Anlægget er planlagt i drift 48 uger om året, således er der afsat ca. 4 uger om året samt weekender til nedbrud mv. Samlet set giver det 3.000 driftstimer pr. behandlingsrum. Det antages endelig, at ferie i væsentligt omfang afholdes i forbindelse med de uger, hvor der foretages forbyggende vedligeholdelse af anlægget.

Antal fraktioner

Anlæggets kapacitet målt som antal patienter er tæt korreleret til antagelser om, hvor mange fraktioner stråleterapi den enkelte patient vil modtage. Da behandlingen med protoner og lette ioner i dag ikke er standardbehandling inden for en lang række af de sygdomme, som er den tiltænkte målgruppe for behandlingen, er usikkerheden relateret til det forventede antal fraktioner pr. patient ganske stor. Antallet af nødvendige fraktioner vil utvivlsomt blive emne for meget forskning i forbindelse med åbning af de nye anlæg, særligt da protonterapiens højere nøjagtighed måske giver mulighed for at øge stråledosis til tumoren, så antallet af fraktioner kan reduceres i forhold til behandling med fotoner, og fordi de lette ioners højere relative biologiske effekt i princippet vil kunne reducere antallet af fraktioner betydeligt. I forbindelse med vurderingen af kapaciteten ved centeret i Uppsala antages der i gennemsnit 15 protonfraktioner pr. patient. Et eksisterende kombineret anlæg i Japan (Chiba ved Tokyo) oplyser mellem 8-20 fraktioner alt efter diagnose med et gennemsnit på 12.

I de efterfølgende beregninger tages udgangspunkt i mere konservative antagelser. Disse er de samme, som danner udgangspunkt for det belgiske udredningsarbejde, hvor det antages, at der i gennemsnit vil blive leveret 18 fraktioner af 30 minutters varighed (4) ved et kombineret proton/ion anlæg, og 25 fraktioner af 22 minutters varighed (37) ved et protonanlæg. Ved 3 behandlingsrum af 3.000 årlige driftstimer giver dette en kapacitet på 900 patienter ved det kombinerede anlæg og 884 behandlinger ved et protonanlæg. Denne kapacitet vil kunne øges til henholdsvis 1.061 og 1.080, hvis åbningstiden på anlægget inkluderer lørdag. En forudsætning for beregningerne er, at der er en meget høj udnyttelse af behandlingsrummene. Hvis den ikke kan opretholdes, så vil antallet af behandlede patienter reduceres. Det forventes, at både tiden pr. fraktion og antallet af fraktioner pr. patient i fremtiden vil kunne nedbringes (4).

Det vil være muligt med et ekstra behandlingsrum til centret, hvorved kapaciteten igen vil kunne øges. Det vurderes med udgangspunkt i Goitein & Jermann (37), at prisen for et ekstra behandlingsrum er ca. 70 mio. kr. i 2003, svarende til ca. 77 mio. kr. i 2007-priser.

Ved projektet i Uppsala antages en kapacitet på 1.000 patienter med udgangspunkt i 2 behandlingsrum, som hver producerer 7.500 årlige fraktioner. Med udgangspunkt i de antagelser, der anvendes i denne rapport, vurderes det også, at det er muligt at producere ca. 7.500 fraktioner i hver af de her antagne 3 pr. behandlingsrum. Målt i patienter vurderes den årlige kapacitet alligevel at være ca. 100 mindre om året end ved det svenske anlæg, til trods for antagelsen om 3 behandlingsrum. Forskellen kan henføres til antagelsen om, hvor mange fraktioner den enkelte patient antages at ville modtage.

Indkøring

Et anlæg af den størrelse vil kræve en del tid, før det er fuldt indkørt, ligesom det vil tage tid, før det er klart, hvilke indikationer der skal behandles med protoner henholdsvis lette ioner. Derfor antages en indkøringsperiode over 4 år, hvor kapaciteten gradvist øges. Hvis indkøringsperioden kan forkortes, vil prisen pr. fraktion kunne nedbringes et par procent.

Tabel 7 Antaget kapacitet og personaleforbrug i indkøringsperioden

	Projekteringsår	1 år i funktion	2 år i funktion	3 år i funktion	4 år i funktion
Personale ansat som % af løn budget	15 %	40 %	65 %	90 %	100 %
Andel patienter som del af total kapacitet	0 %	25 %	50 %	75 %	100 %

Bygninger

Et kombineret anlæg fylder mere end et protonanlæg. Et kombineret anlæg med 3 behandlingsrum fylder ca. 55 x 100 m i 2 plan, svarende til ca. 11.000 m², mens et protonanlæg kan rummes i en bygning på ca. 45 x 90 m, svarende til ca. 9.000 m². Forskellen i størrelse skyldes iht. DANFYSIK primært acceleratorringenes størrelser. Ved projektering af udenlandske anlæg ligger den forventede gennemsnitspris til bygninger pr. m² inkl. installationer, møbler mv. på ca. 25.000 kr. (4). Således anslås bygningsomkostninger til et kombineret anlæg til 275 mio. kr. og et protonanlæg til 225 mio. kr.

Ved en lånerente på 5 % og tilbagebetaling over 30 år svarer det til en årlig omkostning på 17,5 mio. kr. ved et kombineret anlæg og 14,3 mio. kr. ved et protonanlæg. Den løbende vedligeholdelse af bygningerne anslås til 3 % af bygningsværdien, svarende til årlige omkostninger på 8,25 mio. kr. ved et kombineret anlæg og 6,75 mio. kr. ved et protonanlæg.

Accelerator mv. inkl. 3 behandlingsrum med scanningsudstyr, lejer mv.

Der tages udgangspunkt i de belgiske vurderinger (4), hvor et kombineret anlæg angives til €79 mio., svarende til 589 mio. kr., og et protonanlæg angives til €43 mio., svarende til 320 mio. kr.. Ved en lånerente på 5 % er det 37,4 mio. kr. for et kombineret anlæg og 20,3 mio. kr. for et protonanlæg.

Uagtet valg af anlæg er der omkostninger til en PET-CT scanner samt soft- og hardware til behandlingsplanlægning mv. Det er fra Rigshospitalet oplyst, at en PET-CT scanner koster 21,5 mio. kr. med løbende vedligeholdelsesomkostninger på 0,75 mio. kr. Tages der udgangspunkt i en levetid på 10 år og en lånerente på 5 %, kan de årlige omkostninger til PET-CT scanning opgøres til 3,47 mio. kr.

Omkostninger til soft- og hardware til behandlingsplanlægning anslås med udgangspunkt i den belgiske rapport (4) til 14,9 mio. kr., og hvis det antages, at udstyret opdateres hvert 5 år, så er den årlige omkostning til software 3,36 mio. kr. ved en lånerente på 5 %. Denne omkostning er forbundet med stor usikkerhed, da den afhænger af eksisterende aftaler indgået med det pågældende hospital.

Serviceaftaler

Goitein & Jermann (37) antager på baggrund af tilbud fra ledende firmaer af apparatur til partikelterapi, at de årlige omkostninger til en serviceaftale for både proton og kombinerede anlæg ligger mellem 5-10 % af anlæggets pris. Her tages udgangspunkt i 7,5 %, hvilket giver årlige omkostninger på 44,2 mio. kr. for et kombineret anlæg og 24,0 mio. kr. for et protonanlæg. Service er jf. DANFYSIK med i prisen de to første år. Serviceaftalen inkluderer personale til drift og vedligeholdelse af selve acceleratoren, hvorfor dette ikke medtages i afsnittet om personale.

Det vurderes, at der ikke er nogen væsentlig forskel i personalebehovet ved et kombineret anlæg og et protonanlæg. Personalet og dets ledelse fremgår af Tabel 8, som tager udgangspunkt i antagelserne foretaget i forbindelse med dimensioneringen af et muligt belgisk anlæg (4). Løndata er oplyst fra Rigshospitalets økonomikontor.

Tabel 8 Personale- og lønomkostninger

	Antal personer	Løn i 1000 kr.	Forklaring på antal
Ledelse og adm			
Centerchef	1	950	
Chef fysiker	1	830	
Cheflæge	1	950	
Læge			
Radiolog	7	695	1 pr. behandlingsrum pr. skift + 1 til uddannelse og forskning
Sygeplejerske/radiograf*			
Afd.spl/radiograf	1	396	Planlægning mv.
Radiograf	2	366	Bemanding af PET CT (1 pr. skift)
Radiograf/spl	25	366	3,5 pr. skift til behandling + 2 til uddannelse og forskning
Fysiker			
Dosimetrist med grad i fysik	6	578	1 pr. skift pr. behandlingsrum til behandlingsplanlægning
Fysiker	7	578	1 pr. skift pr. behandlingsrum til kvalitetssikring og kalibrering + 1 til uddannelse og forskning
Personale i centret	58	25,387	
Personale til drift og vedligeholdelse af anlæg			Personalet indgår som en del af serviceaftalen

* Skellet mellem sygeplejersker og radiografer kan variere, men økonomisk har det ingen betydning, da lønniveauet stort set er ens.

Samlet set kan lønomkostninger opgøres til 25,4 mio. kr. årligt for selve behandlingen. Dertil skal dog lægges omkostninger til feriedækning og sygdom. Da det antages, at forebyggende vedligeholdelse varetages i sommerperioder i forhold til ferieplanlægning (jf. antagelsen om 48 årlige driftsuger), anslås behovet for dækning af sygdom mv. kun at udgøre 10 % af lønomkostningen, svarende til i alt 27,9 mio. kr. om året til løn. Da der endnu ikke findes et dansk anlæg, er der tale om anslåede normeringer, som er forbundet med nogen usikkerhed.

Elektricitet

For et kombineret anlæg findes et elforbrug på 900 kWh, når der foretages behandling, kalibrering mv., og 375 kWh på andre tidspunkter. Dette giver med antagelser om åbningstider mv. et årligt strømforbrug på 5,238 MWh. For et protonanlæg er strømforbruget lidt mindre; her bruges 600 kWh ved behandling mv. og 250 kWh på alle andre tidspunkter, hvilket giver et årligt forbrug på 3,492 MWh. Fra Rigshospitalet oplyses, at der yderligere budgetteres med et strømforbrug på 333 kW/km², hvortil der kommer 167 kW/km² til køling. Dette medfører et yderligere strømforbrug på 5,5 MWh til et kombineret anlæg, og 4,5 MWh til et protonanlæg, så det samlede elforbrug ved etablering af et kombineret anlæg er 10,7 MWh og 8 MWh ved et protonanlæg. Rigshospitalet oplyser, at afregningsprisen i gennemsnit i budget 2008 er sat til 1,37 kr. pr. kWh, hvilket giver omkostninger til el på 14,71 mio. kr. ved et kombineret anlæg og 10,95 mio. kr. ved et protonanlæg.

Andre driftsomkostninger

Der er en række andre driftsomkostninger ved et så stort anlæg, herunder telekommunikation, post, sterilisering, vand, kloak, affald, vask, fotokopi, sikkerhed, medicin, forsikring mv. Her er ikke indhentet specifikke danske omkostninger, men taget udgangspunkt i de estimerede omkostninger fra Belgien (4), hvor det findes, at der for anlæg af den størrelse regnes med årlige omkostninger svarende til 10 mio. kr., uanset om det er kombinerede anlæg eller protonanlæg.

Samlede omkostninger

I Tabel 9 er de samlede årlige omkostninger opgjort i et tænkt scenarium, hvor anlægget umiddelbart er i drift med fuld kapacitet.

Tabel 9 Samlede årlige driftsomkostninger ved et kombineret anlæg og et protonanlæg

Mio. kr.	Kombineret anlæg	Proton anlæg
Bygninger	25,75	21,05
Acceleratorer mv.	44,23	27,13
Service	42,2	24
Personale	27,9	27,9
El og øvrig drift	24,71	20,95
Årlige omkostninger	164,79	121,03
Pris pr. patientforløb	0,183	0,137

I praksis vil der dog være en indkøringsperiode, hvorfor den reelle gennemsnitspris pr. patient vil være lidt højere. Hvis der tages højde for den antagne lavere aktivitet og de lavere lønomkostninger i indkøringsperioden, så er gennemsnitsomkostninger pr. patient henholdsvis 193.400 kr. ved et kombineret anlæg og 142.300 kr. for behandling ved et anlæg til protoner i 2007-priser (her antages at løn og prisudvikling for anlægget følger inflationen).

De beregnede beløb kan sammenholdes med DRG-gruppe 2702, som dækker kompleks stråleterapi ≥ 5 fraktioner, på 89.304 kr. Således er protonterapi ca. 60 % dyrere end fotonterapi, og behandling ved et kombineret anlæg er ca. 120 % dyrere pr. patient. Den direkte sammenligning til DRG-taksten kan diskuteres, men da det ikke vides, hvilke diagnoser partikelterapi vil blive målrettet, så vurderes det mest realistisk at sammenligne med en DRG-gruppe, der dækker et stort spektrum af kræftpatienter. DRG-taksten beregnes i højere grad med udgangspunkt i en top-down tilgang til beregning af omkostninger end den bottom-up, som er anvendt i ovenstående opgørelse, hvilket kan give nogle forskelle i, hvilke elementer der medregnes i analysen. I det givne tilfælde vurderes beregningerne

dog som rimelige robuste, da samme forhold mellem omkostningerne ved foton og partikelterapi er genfundet i udenlandske studier (4; 37).

Om meromkostningerne ved terapi med protoner og lette ioner i forhold til fotoner er høje i økonomisk forstand, afhænger af hvilken effekt behandling med lette ioner og protoner har i forhold til behandling med fotoner. I ovenstående beregninger er ikke medtaget, at en mere skånsom eller effektiv stråleterapi kan medføre en række besparelser, som kan gøre de direkte omkostninger mindre. Fx koster et gennemsnits fjernrecidiv ved brystkræft inkl. produktionstabsomkostninger ca. 3 mio. kr. (38). Derfor er der utvivlsomt også et økonomisk potentiale ved en bedre og skånsom stråleterapi. Dokumentationen for betydningen af at erstatte fotonterapi med proton- eller let-ionterapi vurderes imidlertid for usikker til, at det giver mening at inkludere eventuelle besparelser i omkostningsestimatet.

Transport og opholdsomkostninger

Reglerne om transport og opholdsomkostninger fastsættes efter bekendtgørelse om befordring eller befordringsgodtgørelse efter sundhedslovens §§ 170-174 i lov nr. 546 af 24. juni 2005. I beregningerne af opholdsomkostningerne tages udgangspunkt i et forløb, hvor det antages, at personen initialt vil bruge 5 dage på undersøgelser og behandlingsplanlægning mv., og at selve behandlingen forløber over 5 uger, hvor der i alt bliver leveret 25 dages fraktioner ved protonterapi, og terapi med lette ioner leveres de antagne 18 fraktioner over 18 dage (dvs. 6 returrejser ved protonterapi, og 5 returrejser med terapi med lette ioner). Det antages, at patienterne tager hjem i weekenderne, og at de har en ledsager med.

Der tages udgangspunkt i hoteldispositionsbeløbet for hovedstaden på 945 på pr. person, både for rejser i udlandet og i Danmark, og time-dagpengesatsen på 377 kr. pr. person til både ledsager og patient til dækning af forplejning. Det antages, at en returrejse i Danmark koster i gennemsnitsnit 500 kr. pr. person og 3.000 kr. i gennemsnit ved udlandsrejser (inkl. transport til og fra lufthavn).

Således vil rejseomkostninger mv. for udlandsophold med protoner koste 115.320 kr. og 77.592 ved lette ioner. For tilsvarende forløb i Danmark vil omkostningerne være henholdsvis 85.320 og 53.592 kr. Men da man kun er berettiget til ophold og transport, hvis afstanden til behandlingsstedet overstiger 50 km, vil omkostningerne ved et dansk anlæg være mindre. Hvis det antages, at centret ligger hovedstadsområdet, og det som tilnærmelse antages, at personer i Region Hovedstaden og det forhen-værende Roskilde Amt ligger inden for 50 km grænsen, så reduceres omkostningerne med 35 %, svarende til gennemsnitsomkostninger til rejseomkostninger mv. ved behandling med protoner på 55.458 kr. og 34.835 kr. ved behandling med lette ioner.

I det omfang der er ledig kapacitet på patienthotellet, vil omkostningerne særligt i Danmark være lavere. Kapaciteten på patienthoteller er generelt noget lavere i udlandet, hvorfor der ikke vil kunne forventes indkvartering på patienthoteller.

5.3 Direkte omkostninger ved behandling i udlandet

Alternativet til etablering af eget partikelterapianlæg er at sende de relevante patienter til behandling i udlandet. Omkostningerne til dette vil afhænge af, hvor mange patienter der vurderes at have gavn af behandlingen, samt af prisen på den enkelte behandling.

Det er oplyst fra Heidelberg, at et behandlingsforløb med protoner eller lette ioner vil koste €40.400, hvilket svarer til ca. 301.000 kr., hvortil der skal lægges omkostninger til transport, forplejning og overnatning samt omkostninger for patient og ledsager.

Behandling i Uppsala i Sverige er tidligere afregnet med ca. 140.000 kr. for et forløb med protoner for norske patienter (5), hvilket svarer ret præcist til de estimerede danske produktionsomkostninger, hvortil der skal lægges omkostninger til rejse og ophold. Prisen på 140.000 kr. for et forløb refereres i de gennemførte interviews til den interne afregningspris i landet, og fra Sverige oplyses det, at man ikke kan forvente denne pris i et fremtidigt scenarie for udenlandske patienter. Det vurderes i Sverige, at prisen vil blive ca. 50 % højere for udenlandske patienter, hvorved det samlede beløb vil ligge i

omegnen af 210.000 kr., hvortil der skal lægges meromkostninger til rejse og opholdsomkostninger for patient og ledsager.

Til sammenligning ligger prisen for et forløb med protonbehandling i Houston mellem 83.000-98.000 USD, dvs. ca. 450.000 kr., hvortil kommer rejse og opholdsomkostninger. Fra Orsay i Frankrig oplyses en pris på €1,544 pr. fraktion + rejse og opholdsomkostninger, svarende til i alt ca. 323.000 kr. for et behandlingsforløb inkl. opholdsomkostninger (4). For danske patienter, der indtil 2007 blev sendt til udlandet efter behandling med protoner, svingede prisen mellem ca. 689.000 kr. og ca. 1.4 mio. kr. for et behandlingsforløb. Således er de beløb, der anvendes som estimer for omkostningerne ved behandling i udlandet, generelt sat ganske lavt, og der er en risiko for, at prisen eller betingelserne for behandling i udlandet kan ændre sig i forhold til, hvad der er antaget i denne rapport.

I vurderingen af omkostningerne til behandling i udlandet tages konservativt udgangspunkt i de oplyste omkostninger fra Heidelberg og de vurderede omkostninger fra Uppsala. Fra centeret ved Uppsala vurderes det dog, at det ikke umiddelbart vil være muligt at få behandlet alle danske patienter, da det vil afhænge af, om der er kapacitet, og om patienternes profil de passer ind i de påtænkte protokoller. Men da der i Tyskland planlægges private for-profit behandlingscentre, kan der formodentlig indgås aftaler med et eller flere af disse centre, således at der kan etableres en egentlig behandlingsgaranti. Prisen for dette kendes dog endnu ikke.

Det er uklart, hvor mange patienter der vil opsøge behandling i udlandet, og antallet af danske patienter, som vil få behandling med henholdsvis protoner og lette ioner, vil formodentlige også være højere, hvis der er et dansk anlæg, end hvis patienterne skal til udlandet efter behandling, både fordi nogle patienter formodentlig ikke ønsker at tage af sted, hvis de skal til udlandet, og fordi henvisningspraksis vil være mere lempelig, hvis der findes et dansk anlæg med ledig kapacitet, ligesom der vil være forskningsmæssig motivation til at behandle patienter under protokol, hvis man råder over et eget anlæg. I det omfang der så behandles flere patienter med protoner eller lette ioner i Danmark, så vil det aflaste stråleterapien baseret på fotoner, hvorved behovet for at udbygge fotonterapien bliver tilsvarende mindre.

5.4 Scenarieanalyser

Da flere faktorer vil påvirke det samlede behandlingsbehov, er det vanskeligt at opgøre omkostningerne i de 3 alternative scenarier på en sammenlignelig måde. Nedenfor opstilles tre tænkte scenarier, som søger at illustrere de økonomiske konsekvenser ved forskellige antagelser om den påkrævede kapacitet. I alle tre scenarier tages udgangspunkt i, hvor mange patienter der med den gældende praksis på området vil blive henvist til behandling i udlandet.

I det første scenarie antages det, at 50 patienter om året vil blive henvist til udlandet med henblik på behandling med lette ioner og 250 til behandling med protoner. I det andet scenarie antages, at 100 bliver henvist til udlandet med henblik på behandling med lette ioner og 400 patienter til behandling med protoner. I det tredje scenarie henvises 150 patienter om året til ion behandling og 600 til behandling med protoner. Endelig tilføjes et scenarie "status quo", hvor der tages udgangspunkt i, at 5 patienter om året sendes til protonbehandling.

I ingen af de tre scenarier vil hele kapaciteten på dansk partikeltherapianlæg blive fyldt op med patienter, der alternativt ville have søgt udenlands. I praksis betyder dette dog ikke, at kapaciteten ikke bliver brugt. Der kan være patienter, som alligevel ønsker behandling, hvis den kan foretages i lokalområdet. Endvidere vil indikationerne for, hvem der fx bør have protonbehandling, være lidt mere flydende i forhold til fotonbehandling, i det omfang der er ledig kapacitet. Men for at gøre den økonomiske sammenligning så fair som mulig sammenlignes direkte med det scenarie, hvor patienterne reelt søger til udlandet. For de patienter, der ikke rejser til udlandet, er alternativet med fotoner det reelle alternativ. Derfor betragtes den aflastning, som proton eller ion behandling har, for alle øvrige patienter som havende en direkte økonomisk værdi, der modsvarer fotonbehandling, dvs. den gennemsnitlige DRG af kompleks stråleterapi ≥ 5 fraktioner (89.304 kr.).

Omkostningerne opgøres for de patienter, der sendes til udlandet. Det vil sige, at hele meromkostningen ved et eget partikeltherapianlæg relativt til fotonterapi fordeles på det antal patienter, der reelt ville

tage til udlandet. Således sættes værdien af partikelterapi med protoner og lette ioner for de patienter, som ikke alternativt ville tage til udlandet, til prisen på fotoner. Denne værdi fratrækkes de totale produktionsomkostninger til partikelterapi med lette ioner eller protoner ved eget anlæg, hvorved omkostningerne opgøres netto i forhold til fotonbehandling for det antal patienter, der er angivet under de enkelte scenarier. Resultaterne vises nedenfor.

Tabel 10 Årlige nettoomkostninger ved partikelterapi i forhold til fotonterapi

	Patienter til udlandet	Dansk proton anlæg	Dansk kombineret anlæg
Scenarie aktivitet status quo (I:0, P:5)*	2 mio. kr.	47 mio. kr.	94 mio. kr.
Scenarie 1 (I:50, P:250)	100 mio. kr.	102 mio. kr.	131 mio. kr.
Scenarie 2 (I:100, P:400)	168 mio. kr.	143 mio. kr.	156 mio. kr.
Scenarie 3 (I:150, P:600)	252 mio. kr.	190 mio. kr.	187 mio. kr.

* I: Let-ionterapi, P: Protonterapi

Som det kan ses af Tabel 10, er beregningerne helt afhængige af, hvilken udvikling man tror der vil ske inden for området, både i forhold til antal og i forhold til fordeling mellem proton- og let-ionterapi. Hvis det fortsat vil være få patienter om året, der skal have behandling i udlandet, så giver det naturligvis ikke driftsøkonomisk mening at etablere et eget anlæg. I scenarie 1 er protonanlægget rimeligt driftsøkonomisk sammenligneligt med udlandsscenariet, men der skal årligt være ca. 150 patienter med behov for behandling med lette ioner, før det driftsøkonomisk er mest rentabelt at etablere et eget anlæg til kombineret proton- og let-ionterapi.

Hvor mange patienter, der reelt vil blive behandlet med lette ioner eller protoner, er den helt afgørende faktor for, hvilken strategi der er mest økonomisk relevant at forfølge. Jf. patientafsnittet er de nuværende danske regler for at blive henvist til eksperimentel behandling i udlandet relativt liberale, hvilket giver et potentiale for en høj behandlingsomkostning i udlandet. Hvis det antages, at 250 patienter bliver henvist til behandling i udlandet med henblik på behandling med protoner, (det vil sige, at hvis ca. 15 % af de patienter, som i henhold til udenlandske opgørelser vil være at betragte som patientgrundlag for et dansk anlæg), så vil det driftsøkonomisk være relevant at etablere et anlæg til protonterapi i Danmark. Der skal yderligere være ca. 150-175 patienter, der skal henvises med henblik på behandling med lette ioner, (dvs. ca. ½ af de patienter, som i henhold til udenlandske opgørelser potentielt kan have gavn af behandling med lette ioner), før det er driftsøkonomisk relevant at etablere et eget kombineret anlæg.

5.5 Omkostninger ved anden kræftbehandling

Behandlingsomkostningen pr. patient ved behandling med lette ioner og protoner adskiller sig ikke væsentligt fra en række andre nye kræftbehandlinger. Således er udgifter pr. patient med Nexavar ca. 143.899 kr. (39), mens Herceptin koster ca. 344.409 kr. (38). De estimerede årlige omkostninger til i alt 347 forventede Herceptin-forløb er på niveau med de årlige omkostninger ved drift af et partikeltherapianlæg. Behandling med Cetuximab koster ca. 263.000 kr. pr. patient (40), og en indikationsudvidelse, hvor Averstin tilføjes kombinationskemoterapi som 1. linje behandling til patienter med avanceret ikke-småcellet lungekræft af ikkepladeepitelcelle histologi, forventes alene at koste ca. 57 mio. kr. årligt. For indikationsudvidelsen med Averstin anslås udgiften pr. vundet progressionsfrit leveår med kræft at være ca. 1.7 mio. kr. (41).

At andre behandlinger også er meget dyre, retfærdiggør naturligvis ikke, at partikelterapi også er dyrt, men det må konstateres, at den danske politiske betalingsvilje for nye kræftbehandlinger generelt synes at være relativt høj.

5.6 Opsummering

Beregningerne i økonomiafsnittet er behæftet med en betydelig usikkerhed, men den væsentligste usikkerhedsparameter er antallet af patienter, der vurderes at have så stor gavn af behandling med lette ioner eller protoner, at de reelt vil få bevilliget en rejse til udlandet for at få den. Derfor er der opstillet scenarieanalyser for den parameter. Der ikke er gennemført følsomhedsanalyser for de øvrige

parametre, da deres relative betydning er lille i forhold til vurderingen af det antal patienter, der har behov for behandling med protoner eller lette ioner. En anden væsentlig parameter af betydning for den økonomiske relevans af at tilbyde terapi med lette ioner og protoner frem for fotoner er størrelsesordenen af den kliniske effekt. Der er ikke medregnet besparelser som følge af en bedre behandling, da størrelsesordenen af de forventede positive effekter ved proton- og let-ionterapi ikke vurderes validt kvantificerede i forhold til endelige helbredsrelaterede effektmål. Dette er ikke ensbetydende med, at det ikke vurderes relevant at behandle med protoner eller lette ioner, blot at den økonomiske betydning i form af et bedre helbred endnu vurderes for usikker til at medtage i beregningerne. Af samme årsag ses der bort fra de tidligere gennemførte sundhedsøkonomiske evalueringer i analysen af omkostningerne pr. leveår eller kvalitetsjusteret leveår. Det økonomiske potentiale ved en bedre kræftbehandling er oplagt stort, men det vurderes præmaturligt at søge at kvantificere det.

Hovedpointer

- ◆ De gennemsnitlige omkostninger ved et behandlingsforløb med protoner og lette ioner er 60-120 % højere end behandling med fotoner.
- ◆ Et behandlingsforløb ved et protonterapianlæg i Danmark koster ca. 142.000 kr., mens et behandlingsforløb ved et kombineret anlæg koster ca. 193.000 kr. Hertil kommer evt. rejse- og opholdsomkostninger for patient og ledsager.
- ◆ Prisen for behandling i udlandet opgøres til ca. 210.000 kr. for protoner og ca. 301.000 kr. for lette ioner. Hertil kommer rejse og opholdsomkostninger for patient og ledsager.
- ◆ Estimatet for protonbehandling er baseret på oplysninger fra centeret i Uppsala, som kun har kapacitet til at behandle et mindre antal danske patienter, hvorfor prisestimatet for behandling med protoner kan være underestimeret.
- ◆ Ved ca. 250 årlige behandlingsforløb med protoner er det driftsøkonomisk relevant med etablering af et dansk protonanlæg.
- ◆ Ved yderligere ca. 150-175 behandlingsforløb med lette ioner er det driftsøkonomisk relevant med et dansk kombineret anlæg.
- ◆ Prisen for et behandlingsforløb med protoner eller lette ioner er sammenligneligt med andre nye kræftbehandlinger.
- ◆ Effekten målt i endelige effektmål er usikker, hvorfor det ikke vurderes muligt at gennemføre valide beregninger af omkostningerne pr. vundne leveår eller tilsvarende endelige effektmål.

6. Konklusion

Stråleterapi med protoner og lette ioner har en række potentielle fordele frem for stråleterapi med fotoner. En gunstig fysisk dosisfordeling (protoner og lette ioner) åbner sammen med en større relativ biologisk effekt (lette ioner) mulighed for at tilrettelægge behandlingsforløb, der kan minimere risikoen for, at stråleterapien medfører sekundære ondartede sygdomme og behandlingsforløb mod tumorer, der er resistente overfor stråleterapi med fotonstråler. Da antallet af stråleterapier er i stigning, må der også forventes et øget antal patienter med sekundær sygdom.

Den kliniske betydning af at erstatte fotoner med protoner er kun dokumenteret for et meget begrænset indikationsområde. Hvis disse snævre kriterier anlægges, kan antallet af danske patienter, der årligt er relevante for behandling med protoner, opgøres til ca. 50, mens der ikke foreligger dokumentation i traditionel MTV forstand for behandling med lette ioner. Potentialet vurderes dog af interviewpersoner som større, men hvor meget diskuteres. På baggrund af de udenlandske opgørelser af antallet af patienter, der er relevante for behandling med partikelterapi, kan det opgøres til cirka 1.782 danske patienter i år 2008, hvoraf cirka 20 % vil forventes at have en fordel ved let-ionterapi relativt til protonterapi. Forskellen mellem de ca. 50 patienter og de 1.782 er begrundet i den begrænsede kliniske dokumentation for merværdien af behandling med protoner og lette ioner relativt til fotoner. Modsat er det en udbredt opfattelse, at behandling med protoner ikke i udgangspunktet er ringere end behandling med fotoner. Således er der ikke nødvendigvis tale om, at behandlingen med protoner er spildt, blot at der ikke er sikkerhed for, at behandlingen giver bedre resultater end standardbehandlingen ud over et snævert indikationsområde. For behandlingen med lette ioner er rationalet en større relativ biologisk effekt, hvormed det bl.a. teoretisk set er muligt at eliminere kræfttumorer, der er resistente over for behandling med fotoner og protoner. Den kliniske dokumentation for behandling med lette ioner er dog meget begrænset. Således er der forskellige rationaler for et anlæg til proton- og let-ionterapi, idet protoner i større omfang opfattes som sikre og sammenlignelige med fotoner, og lette ioner i højere opfattes som en teoretisk spændende mulighed, der endnu ikke er evidens for, men som der flere steder i udlandet satses højt på at få etableret evidens for.

Uagtet om der satses på et anlæg til protoner, eller et anlæg der også kan generere lette ioner, vil langt størsteparten af de patienter, der inkluderes som patientgrundlag for et anlæg til partikelterapi, skulle inkluderes til protokolleret forskning. Dette gør sig gældende for udenlandske anlæg, og dette må også påregnes for et dansk anlæg. Dog er grænserne mellem det, der anses for forskning, og det der anses som behandling, i praksis ret flydende hvad angår protonterapi – på linje med store dele af den øvrige kræftforskning og behandling (42). For protonterapi er det en udbredt holdning, at det vil være uetisk at randomisere patienter mellem behandling med fotoner eller protoner, da behandlingen med protoner generelt betragtes som bedre. Derfor vil forskningsspørgsmål i højere grad rette sig mod, hvordan protonbehandlingen bedst tilrettelægges, end mod at dokumenterer effekten af behandlingen med protoner relativt til fotoner. Det vurderes som sandsynligt, at effekten af behandling med protoner aldrig vil blive dokumenteret i egentlige randomiserede kliniske forsøg. Sammenligningen mellem protoner og lette ioner vurderes derimod at være relevant for egentlige 'head to head' studier.

Blandt danske klinikere er der en stor interesse i at være med, hvor forskningen er, og internationale kolleger vurderer generelt, at den danske forskningsmæssige kapacitet er alt rigelig stor til at kunne være med i det internationale felt af forskere. Ved interview er det helt gennemgående, at de danske forskere har et godt ry for at være med som de første ved etablering af ny teknologi, og at danske forskere på området leverer forskning af meget høj kvalitet.

Den uden tvivl største hindring imod etablering af et dansk anlæg for partikelterapi er økonomien. Hvis ikke anlægsomkostningerne var så store, var der utvivlsomt allerede etableret et eller flere anlæg i Danmark. Anlægsomkostningerne til etablering af et kombineret anlæg vurderes til knap 900 mio. kr., hvortil der skal lægges omkostninger til byggegrund og eventuel moms. Et protonanlæg vurderes at kunne etableres for knap 600 mio. kr. plus byggegrund og eventuel moms.

I betragtning af anlæggets levetid på anslået 30 år er investeringen i sig selv ikke uset i et sygehus-perspektiv, men der er også ganske store drifts- og serviceomkostninger forbundet med et partikel-terapianlæg. Omkostningerne til et gennemsnitligt patientforløb vurderes at ligge på 193.400 kr. for behandling ved et kombineret anlæg og 142.300 for et behandlingsforløb ved et protonanlæg. Dette er mellem 60 % og 120 % højere end tilsvarende behandling med fotoner.

Behandlingsforløb i den nævnte økonomiske størrelsesorden er i sig selv ikke usædvanlige inden for kræftterapien, men om meromkostningen ved behandling med protoner og fotoner er rimelig i en samfundsøkonomisk forstand, vil afhænge af om behandlingen leverer tilstrækkeligt med kliniske resultater. I driftsøkonomisk forstand kan etableringen af et dansk partikelterapianlæg godt være rationelt, hvis tilstrækkeligt med patienter bliver henvist til behandling i udlandet. Dette kan fx være til forskningsmæssig eller eksperimentel behandling. Hvis ca. 250 patienter om året vil blive henvist til behandling med protoner, så vil det være rentabelt at etablere et protonanlæg i Danmark. Det kræver imidlertid yderligere ca. 200 behandlinger med lette ioner, før det vil være driftsøkonomisk rationelt at etablere et kombineret anlæg.

I dag sendes næsten ingen patienter til udlandet, men inden for en 5-10-årig periode kan situationen meget let have ændret sig betydeligt. De danske regler på området er særdeles liberale, og der skal ikke meget evidens til, før behandling i udlandet kan retfærdiggøres. Når de udenlandske eksperter vurderer de danske regler for at sende patienter til udlandet, anses det ikke for urealistisk, at patientstrømmen til udlandet kan blive temmelig stor.

Ved en vurdering, om der bør etableres et rent anlæg til protonterapi eller et kombineret anlæg, ses der nogen uenighed. Nogle mener, at potentialet ved lette ioner er overdrevet, men andre vurderer lette ioner som langt mere interessante end protoner. Dog er der enighed om, at behandling med lette ioner i dag er at betragte som en eksperimentel behandling. Blandt de udenlandske eksperter, der har medvirket ved interview i forbindelse med denne undersøgelse, er anbefalingen som samstemmende at bygge et kombineret anlæg. Et anlæg har en lang levetid, og de forventer alle, at lette ioner får deres niche. Det kan dokumenteres via et anlæg, der direkte kan sammenligne protonterapi med let-ionterapi.

Bilag 1 Eksisterende anlæg til partikelterapi

Land	Hvem, hvor	Partikel	Max klinisk energi MeV	Behandling påbegyndt	Totalt antal pt. behandlet
Frankrig	Nice	Proton	65	1991	3129
Frankrig	Orsay	Proton	200	1991	4143
Svejts	PSI, Villigen	Proton	72	1984	4875
Sverige	Uppsala	Proton	200	1989	840
England	Clatterbridge	Proton	62	1989	1701
Svejts	PSI, Villigen	Proton	250	1996	320
Tyskland	GSI, Darmstadt	C Ion	430/u	1997	384
Tyskland	HMI, Berlin	Proton	72	1998	1014
Italien	INFN-LNS, Catania	Proton	60	2002	151
USA	Loma Linda, CA	Proton	250	1990	11414
USA	MPRI 2, Bloomington, IN	Proton	200	1993	379
USA	UCSF, CA	Proton	60	1994	920
USA	NPTC, MGH, Boston	Proton	235	2001	2710
USA	MD Anderson Kræft Center, Houston, TX	Proton	250	2006	527
USA	FPTI, Jacksonville, FL	Proton	230	2006	360
Canada	TRIUMF, Vancouver	Proton	72	1995	130
Japan	HIMAC, Chiba	C Ion	800/u	1994	3795
Japan	NCC, Kashiwa	Proton	235	1998	552
Japan	Tsukuba (PMRC 2)	Proton	250	2001	1188
Japan	HIBMC, Hyogo	Proton	230	2001	1658
Japan	HIBMC, Hyogo	C Ion	320	2002	217
Japan	Wakasa WERC, Tsuruga	Proton	200	2002	49
Japan	Shizuoka	Proton	235	2003	570
Kina	WPTC, Zibo	Proton	230	2004	537
Sydkorea	NCC, Ilsan	Proton	230	2007	155
Sydafrika	iThemba Labs	Proton	200	1993	500
Rusland	Moskva	Proton	250	1969	4024
Rusland	St. Petersburg	Proton	1000	1975	1327
Rusland	Dubna	Proton	200	1989	402

Kilde: PTCOG 2008

Bilag 2 Planlagte anlæg til partikelterapi

Land	Hvem, hvor	Partikel	Max energi	Stråleretning	Antal beh. rum	Planlagt start
Svejts	PSI, Villigen	Proton	250 SC cyklotron	Additional gantry, 2D parallel scanning, 1 horisontal	3	2007/08
Østrig	Med-AUSTRON	Proton, C-ion	Synchrotron	2 gantries? 1-2 horisontal	3-4?	?
Frankrig	CPO, Orsay	Proton	230 cyclotron	1 gantry, 4 fixed beams	3	2010
Italien	Trento	Proton	230 cyclotron	1 gantry 1 horisontal	2	2010?
Italien	CNAO, Pavia	Proton, C-ion	430/u synchrotron	1 gantry? 3 horisontal 1 vertikal	3-4	2009?
Tyskland	RPCT, München	Proton	250 SC cyklotron	4 gantries, med scanning, 1 horisontal	5	2008
Tyskland	Heidelberg / GSI Darmstadt	Proton, C-ion	430/u synchrotron	1 gantry, raster scanning, 2 fixed beams	3	2008
Tyskland	WPE, Essen	Proton	230 cyclotron	3 gantries, 1 horisontal	4	2009
Tyskland	PTC, Marburg	Proton, C-ion	430/u synchrotron	3 horisontalt fixed beams, 1 45 grader fixed beam	4	2010
Tyskland	Kiel	Proton, C-ion	430/u synchrotron	1 90 grader fixed beam, 1 90+45 grader fixed beam, 1 90+0 grader fixed beam	3	2012
Tyskland	RPTC, Köln	Proton	250 SC cyclotron	4 gantries, 1 horisontal	5	?
Sverige	Uppsala	Proton	?	?	2	2011
USA	UPenn	Proton	230 cyclotron	4 gantries 1 horisontal	5	2009
USA	NI PT Res Institute, W Chicago, IL	Proton	250 cyclotron	2-3 gantries, 1-2 horisontal	4	2011
Sydafrika	iThemba Labs	Proton	230 cyclotron	1 gantry, 1 horisontal	3	?

Kilde: PTCOG 2008 + interview

Bilag 3 Generisk interviewguide

Projekt nr. 2520: Økonomiske, organisatoriske og patientrelaterede forudsætninger og konsekvenser ved indførelse af partikelterapi i Danmark

Interviewer: Jakob Kjellberg eller Pia Kürstein Kjellberg

Referent: Pia Kürstein Kjellberg

Båndoptager: Ja

Introduktion

- Almen introduktion om
 - o Projektet
 - o DSI
 - o Interviewer og referent
- Vigtig information om
 - o båndoptager
 - o anonymitet
 - o formidling

Scenarie A: Etablering af et anlæg til let-ionterapi i Danmark

- Hvad er rationalet for etablering af et anlæg til let-ionterapi i Danmark?
- Hvordan skal et sådant anlæg efter din mening organiseres?
 - o Hvordan skal det placeres?
 - o Hvordan skal det ledes?
 - o Hvordan skal det bemandes?
- Hvilke patienter er det efter din mening relevant at behandle med let-ionterapi?
 - o Standard
 - o Eksperimentelt
- Hvad vil det koste at etablere og drive et anlæg til let-ionterapi i Danmark?
 - o Kan vi overføre erfaringerne fra Heidelberg?
- Hvilke gevinster vil der efter din mening være ved etablering af et anlæg til let-ionterapi i Danmark?
 - o For patienter
 - o For forskning
 - o For rekruttering
 - o Andet?

Scenarie B: Etablering af et anlæg til proton terapi i Danmark

- Hvad er rationalet for etablering af et protonterapianlæg i Danmark?
- Stiller et protonterapianlæg nogle særlige krav til organiseringen?
 - o Hvilke?
- Hvad vil patientgrundlaget for et protonterapianlæg i Danmark være?
 - o Standard
 - o Eksperimentelt

- Hvad vil det koste at etablere og drive et anlæg til protonterapi i Danmark?
 - o Kan vi overføre erfaringerne fra Uppsala?
- Hvad er fordelene ved etablering af et protonterapianlæg?
 - o Økonomisk
 - o Andet?

Scenarie C: Patienter til udlandet

- Hvad er rationalet for ikke at etablere et anlæg til partikelterapi i Danmark, men i stedet sende relevante patienter til udlandet?
- Hvordan vil det, at sende patienter til behandling i udlandet i praksis foregå?
 - o Hvilke patienter vil man sende ud til
 - o Hvilken behandling vil de blive sendt ud til?
 - o Hvor mange sendes allerede ud?
 - o Hvor sendes de hen?
 - o Hvor vil man sende patienterne hen i fremtiden?
 - Et fast samarbejdscenter, fx Uppsala
 - Forskellige centre, afhængig af ekspertise/personligt kendskab
- Hvilke patienter vil man ikke sende ud?
 - o Hvilken behandling vil de i stedet få?
- Hvad vil det koste at sende patienter til behandling i udlandet?
 - o Hvad koster det i dag?
 - o Kan disse erfaringer overføres?
- Hvad er fordelene ved at sende patienterne til udlandet?
 - o Økonomisk?
 - o Andet?

Diskussion af fordele og ulemper ved de tre scenarier

- Hvad er efter din mening fordele og ulemper ved de tre scenarier, hvor vi a) opfører et anlæg til let-ionterapi i Danmark, b) opfører et protonterapi anlæg, eller c) sender patienterne til behandling i udlandet?
 - o Forskningsmæssigt?
 - o Rekrutteringsmæssigt?
 - o Industrielt?
 - o Økonomisk?
 - o Andet?

Afslutning

- Er der noget, du mener vi mangler om at komme ind på?
- Har du forslag til andre relevante interviewpersoner?
- Har du forslag til relevant litteratur?
- Må vi kontakte dig, hvis vi har opfølgende spørgsmål?
 - o Hvordan?

Referencer

1. DanLite. Det Danske Partikelterapi Projekt. Rapport udarbejdet af DanLite: The Danish Light Ion Therapy Project; 2008.
2. Olsen DR, Bruland ØS, Frykholm G, and Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83:123-32.
3. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro A, De Ruyscher D, and Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83(2):110-22.
4. Huybrechts M, Obyn C, Gailly J, Mambourg F, Vinck I, and Ramaekers D. Hadrontherapie. KCE reports vol. 67A. Bryssel: Federal Kenniscentrum voor de Gezondheidsorg; 2007.
5. Nationalt kundskabscenter for helsetjenesten. Protonterapi. 11-2006 udg. 2006.
6. SPTC. Huvudrapport 2003-10-15 från en utredning om ett NATIONELLT PROTONTERAPICENTRUM FÖR CANCERPATIENTER. SPTC Svenskt protonterapicentrum; 2003.
7. Krengli M, Orecchia R. Medical aspects of the National Centre For Oncological Hadrontherapy (CNAO-Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Italy. *Radiother.Oncol.* 2004; 73 Suppl 2:S21-S23.
8. Baron MH, Pommier P, Favrel V, Truc G, Balosso J, and Rochat J. A "one-day survey": as a reliable estimation of the potential recruitment for proton- and carbon- ion therapy in France. *Radiother.Oncol.* 2004; 73 Suppl 2:S15-S17.
9. Mayer R, Mock U, Jager R, Potter R, Vutuc C, Eiter H et al. Epidemiological aspects of hadron therapy: a prospective nationwide study of the Austrian project MedAustron and the Austrian Society of Radiooncology (OEGRO). *Radiother.Oncol.* 2004; 73 Suppl 2:S24-S28.
10. Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Bjork-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol.* 2005; 44(8):836-49.
11. Danmarks Statistik. Folketal pr. 1. januar efter område og tid. Tilgængelig via: URL: <http://www.dst.dk/Statistik/seneste/Befolkning/Folketal.aspx>. [Udskrevet den: 22-5-0008]
12. Engholm G, Storm HH, Ferlay J, Christensen N, Bray F, Olafsdottir E et al. NORDCAN: Cancer Incidence and Mortality on the Nordic Countries. Version 2.3. Danish Cancer Society; 2008.
13. Sundhedsstyrelsen. Cancerregisteret 2004. Nye tal fra Sundhedsstyrelsen [Online] 2008; 12(4)
14. Sundhedsstyrelsen. Nøgletal for kræft oktober 2007. Sundhedsstyrelsen; 2007.
15. Istat.it. Bilancio demografico nitionale. Tilgængelig via: URL: http://www.istat.it/salastampa/comunicati/in_calendario/bildem/20080703_00/.
16. PTCOG. Particle therapy facilities in operation (incl. patient statistics). Tilgængelig via: URL: <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>.
17. CERN. Particle accelerators take up the fight against cancer. CERN Courier 2006;
18. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology* 1946; 47:487-91.

19. PTCOG. Particle therapy facilities in a planning stage or under construction.
20. Schulz-Ertner D, Haberer T, Jäkel O, Thilmann C, Krämer M, Enghardt W et al. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 53(1):36-42.
21. Blakely EA, Chang PY. Late effects from hadron therapy. *Radiother.Oncol*. 2004; 73 Suppl 2:S134-S140.
22. GSI. Carbon ion therapy @ GSI. Tilgængelig via: URL: <http://bio.gsi.de/RESEARCH/therapy.html>.
23. Glimelius B, Montelius A. Proton beam therapy - do we need the randomised trials and can we do them? *Radiother.Oncol*. 2007; 83(2):105-9.
24. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations (May 2001). Tilgængelig via: URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047>. [Udskrevet den: 2-7-0008]
25. Statistiska Centralbyron. Sveriges befolkning efter kön och ålder 31/12/2007. Tilgængelig via: URL: http://www.scb.se/templates/tableOrChart_78315.asp.
26. Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2003; 15(1):S23-S28.
27. Bergenfeldt M, Gandrup P. [Future perspectives in liver surgery]. *Ugeskr.Laeger* 2008; 170(16):1370-2.
28. Indenrigs- og Sundhedsministeriet. Bekendtgørelse om ret til sygehusbehandling m.v. (nr. 1085 af 14. september 2007). Tilgængelig via: URL: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=11426>.
29. Sundhedsstyrelsens Enhed for Planlægning. Årsopgørelse - Second opinion 2006. SKA nyt 2007; 4(1):14.
30. Sundhedsstyrelsen. Evaluering af ordningen vedr. eksperimentel behandling i udlandet (Second opinion ordningen). 2005. København: Sundhedsstyrelsen;
31. Sundhedsstyrelsen. 798 fik second opinion-vurdering i 2005. Tilgængelig via: URL: http://www.sst.dk/Nyheder/Seneste_nyheder/second_opinion_2005.aspx?lang=da.
32. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Besvarelse af spørgsmål nr. 357 (Alm. del), som Sundhedsudvalget har stillet til ministeren for sundhed og forebyggelse den 8. maj 2008. 2008-12165-290. 2008.
33. Lundkvist J, Ekman M, Ericsson S, Jönsson B, and Glimelius B. Proton therapy of cancer: potential clinical advantages and cost-effectiveness. *Acta oncologica* 2005; 44(8):836-49.
34. Konski A, Speier W, Hanlon A, Beck J, and Pollack A. Is Proton beam therapy cost effective in treatment of adenocarcinoma of the prostate? *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(24):3603-8.
35. Jäkel O, Land B, Combs S, Schulz-Ertner D, and Debus J. On the cost-effectiveness of Carbon ion radiation therapy for skull base chordoma. *Radiotherapy and Oncology* 2008; 83(2):133-8.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2007) The guidelines manual. 2007.

37. Goitein M, Jermann, and M. The Relative Costs of Proton and X-ray Radiation Therapy. *Clinical Oncology* 2003; 15(1):37-50.
38. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER TRASTUZUMAB (HERCEPTIN) SOM ADJUVERENDE BEHANDLING AF TIDLIG BRYSTKRÆFT EFTER KIRURGISK BEHANDLING. MEDICINSKTEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER 2[2]. 2006.
39. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER SORAFENIB (NEXAVAR) TIL BEHANDLING AF NYRECELLEKRÆFT. MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER 2[3]. 2006.
40. Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER CETUXIMAB I KOMBINATIONSBEHANDLING TIL PATIENTER MED METASTATISK TARMKRÆFT. MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING AF KRÆFTLÆGEMIDLER 2[1]. 2006.
41. Dansk Lunge Cancer Gruppe. KORTFATTET MEDICINSK TEKNOLOGIVURDERING (MINI-MTV) VEDRØRENDE ANVENDELSEN AF BEVACIZUMAB (AVASTIN®) TIL PATIENTER MED LUNGE-KRÆFT. 8 A.D.
42. Danmarks Forskningspolitiske Råd. Danmarks Forskningspolitiske Råd: Årsrapport 2007. København: Danmarks Forskningspolitiske Råd; 2008.

