

Health Technology Assessment (HTA)

Intratekal behandling av cancerorsakad smärta

[Intrathecal Treatment of Cancer Pain]

TITEL

INTRATEKAL BEHANDLING AV CANCERORSAKAD SMÄRTA
[Intrathecal Treatment of Cancer Pain]

HTA syd

Avdelningen för forskning, utveckling, utbildning och innovation
Skånes universitetssjukhus
Region Skåne
Södra sjukvårdsregionen

Sakkunniga

Josefine Håkansson, specialistsjuksköterska, Palliativ vård och ASIH, Lund
Hossein Radafshar, överläkare, Palliativ vård och ASIH, Lund
Maria Schelin, epidemiolog, docent, Palliativt utvecklingscentrum, Lund

Projektgrupp

Eric Ahl, informationsspecialist
Elisabeth Bondesson, fysioterapeut, med dr, projektledare
Sofia Löfvendahl, hälsoekonom, med dr,
Sven Oredsson, överläkare, med dr, projektledare (huvudansvarig)

Externa granskare

Linda Björkhem-Bergman, överläkare, professor, Karolinska institutet
Olaf Gräbel, överläkare, Sahlgrenska sjukhuset
Petteri Sjögren, tandläkare, med dr, HTA centrum VGR

För mer information om projektorganisation se Appendix A.

Citera denna rapport enligt följande:

HTA syd. Intratekal behandling av cancerorsakad smärta [Intrathecal Treatment of Cancer Pain]. Lund: Region Skåne. 2024:2. 111 s. [hämtad dag-mån-år]
Tillgänglig via: <https://vardgivare.skane.se/kompetens-utveckling/sakkunniggrupper/hta-skane/#110365>

HTA syd: Rapport 2024:2
ISBN: 978-91-989049-2-5

Publiceringsdatum: 2024-12-11, uppdaterad 2025-02-17

HTA - Health Technology Assessment

En HTA-rapport utvärderar positiva och negativa effekter av en behandling eller annan insats inom hälso- och sjukvård. Förkortningen HTA står för Health Technology Assessment. Utifrån en aktuell frågeställning genomförs en systematisk litteratursökning samt värdering av relevans och risk för bias. Efter analys av i förväg bestämda effektmått bedöms tillförlitligheten i det vetenskapliga underlaget enligt en internationellt vedertagen och transparent metod (GRADE). Även etiska, hälsoekonomiska och organisatoriska aspekter redovisas. I arbetet deltar ämnessakkunniga. Rapporten granskas av minst två oberoende experter. Den färdiga HTA-rapporten kan fungera som ett underlag för beslut om införande eller avveckling och pekar också på viktiga kunskapsluckor. Rapporten innehåller inte några rekommendationer.

Innehållsförteckning

Sammanfattning	6
English summary	8
Förkortningar	10
1 Bakgrund	11
2 Rapportens disposition	13
3 Metod	14
3.1 Frågeställning och litteratursökning.....	14
3.2 Evidenssyntes och tillförlitlighetsbedömning	16
3.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter	17
4 Resultat	19
4.1 Litteratursökning och urvalsprocess – <i>extern</i> pump	19
4.2 Beskrivning av inkluderade artiklar – <i>extern</i> pump	20
4.3 Resultat, analys och evidensgradering – <i>extern</i> pump	24
4.4 Referat av rapport från Ontario Health – <i>intern</i> pump.....	34
4.5 Jämförelse mellan <i>extern</i> och <i>intern</i> pump.....	36
5 Riktlinjer och rekommendationer	43
6 Klinisk praxis i Södra sjukvårdsregionen	44
7 Organisatoriska aspekter	45
8 Ekonomiska aspekter	46
8.1 Litteraturgenomgång.....	46
8.2 Enkel kostnadseffektivitetsanalys.....	48
8.3 Budgetpåverkansanalys.....	53
9 Etiska aspekter	57
9.1 Litteraturgenomgång.....	57
9.2 Etisk analys	57
10 Identifierade kunskapsluckor	61
11 Diskussion	62
12 Referenser	64
13 Appendix	71
Appendix A: Projektorganisation.....	71
Appendix B: Sökstrategier och databaser.....	72
Appendix C: Risk of bias	77
Appendix D: Inkluderade artiklar – <i>extern</i> pump	79
Appendix E: Exkluderade artiklar – <i>extern</i> pump	82
Appendix F: Pågående studie.....	85
Appendix G: Resultat.....	86
Appendix H: Känslighetsanalys	97
Appendix I: Hälsoekonomi (fördjupning)	98
Appendix J: Litteraturgenomgång etiska aspekter	113

Sammanfattning

Smärta är ett av de vanligaste och svåraste symtomen hos patienter med avancerad eller terminal cancer. Majoriteten får idag adekvat smärtlindring med olika typer av smärtstillande läkemedel, framförallt morfin¹, men för en mindre andel av patienterna kvarstår smärtan trots konventionell läkemedelsbehandling. Det är också vanligt med svåra biverkningar vid höga doser av morfin.

Intratekal smärtbehandling innebär att läkemedel tillförs via en kateter inlagd i ett vätskefyllt utrymme runt ryggmärgen. Katetern kopplas till en pump som är placerad utanför (extern) eller innanför (intern) huden. Denna behandling har effekt vid mycket lägre doser av läkemedel jämfört med läkemedel som tillförs på andra sätt. På grund av detta har intratekal smärtbehandling potential att minska biverkningarna och möjliggöra effektivare smärtlindring.

I denna rapport undersöktes hur effektiv, säker och kostnadseffektiv intratekal smärtbehandling är vid refraktär cancerorsak smärta jämfört med konventionell behandling. Med refraktär smärta avses ett tillstånd där man trots evidensbaserad konventionell behandling inte uppnår uppsatta mål avseende effekt på smärta och funktionsförmåga och/eller där uppkomna biverkningar inte kan tolereras av patienten. Rapporten belyser också etiska överväganden som kan uppstå i samband med intratekal smärtbehandling.

Efter genomgång av den vetenskapliga litteraturen och dess tillförlitlighet kan följande slutsatser dras:

- Intratekal behandling reducerar smärtan jämfört med konventionell behandling (låg till måttlig tillförlitlighet²)
- Intratekal behandling reducerar systemisk morfindos jämfört med konventionell behandling (låg till måttlig tillförlitlighet)
- Intratekal behandling förbättrar hälsorelaterad livskvalitet jämfört med konventionell behandling (låg till måttlig tillförlitlighet)
- Intratekal behandling reducerar depressions- och ångestsymtom jämfört med konventionell behandling men effektstorleken bedöms som liten (låg tillförlitlighet)

¹ Även om morfin är en av flera opioider används begreppet morfin ibland med samma betydelse som opioid

² Enligt GRADE som är ett transparent och systematiskt sätt att bedöma slutsatsers tillförlitlighet

- Intratekal behandling medför färre komplikationer och biverkningar jämfört med konventionell behandling (låg till måttlig tillförlitlighet)

Det går däremot inte att dra någon slutsats om intratekal behandling med extern pump påverkar funktionsförmågan jämfört med konventionell behandling eftersom det vetenskapliga underlaget har mycket låg tillförlitlighet för detta utfall.

Vad gäller skillnaden mellan tillförsel via extern och intern pump kan följande slutsatser dras:

- Det finns liten eller ingen skillnad i smärtlindrande effekt mellan extern och intern pump (måttlig tillförlitlighet)
- Det finns liten eller ingen skillnad avseende risken för komplikationer och biverkningar mellan extern och intern pump (låg tillförlitlighet)

Sammantaget pekar denna HTA-rapport på att intratekal behandling av svårbehandlad cancerorsakad smärta, oberoende av typ av pump, innebär bättre smärtlindring än konventionell behandling. Resultaten visar också att det totala behovet av morfin minskar och att den hälsorelaterade livskvaliteten förbättras. Effekten på depression- och ångestsymtom och funktionsförmåga är däremot mera osäker.

Rapportens kostnadseffektivitetsanalys tyder på att intratekal smärtbehandling i jämförelse med konventionell behandling är kostnadseffektiv i vissa situationer, till exempel vid längre behandlingstider. Beräkningar för Södra sjukvårdsregionen visar att 90 patienter, i stället för 24 patienter som idag, årligen skulle kunna få tillgång till intratekal behandling till en merkostnad på knappt 7 miljoner kronor.

Den etiska analysen lyfter fram vikten av att alla patienter, oberoende av boendeort, ges lika möjlighet till effektiv smärtlindring och att kompetens och praktiska förutsättningar för intratekal behandling förbättras i hela Södra sjukvårdsregionen.

English summary

Pain is one of the most common and challenging symptoms in patients with advanced or terminal cancer. The majority receive adequate pain relief with various types of analgesics, primarily morphine, but for a smaller proportion of patients, the pain persists despite conventional drug treatment. High doses of morphine also commonly cause severe side effects.

Intrathecal pain treatment involves administering medication via a catheter placed in a fluid-filled space around the spinal cord. The catheter is connected to a pump located either outside (external) or inside (internal) the skin. This treatment provides effective pain relief at much lower doses of medication compared to other methods of administration. Consequently, intrathecal pain treatment has the potential to reduce side effects and enable more effective pain management.

This report examines the effectiveness, safety, and cost-effectiveness of intrathecal pain treatment compared to conventional pain management in refractory cancer pain. Refractory pain refers to a condition where, despite evidence-based conventional treatment, the set goals regarding pain relief and functional ability are not achieved and/or the side effects that arise cannot be tolerated by the patient. The report also highlights ethical considerations that may arise in connection with intrathecal pain treatment.

After reviewing the scientific literature and assessing the included studies, the following conclusions can be drawn:

- Intrathecal treatment reduces pain compared to conventional treatment (GRADE³: low to moderate).
- Intrathecal treatment reduces systemic morphine dose compared to conventional treatment (GRADE: low to moderate).
- Intrathecal treatment improves health-related quality of life compared to conventional treatment (GRADE: low to moderate).
- Intrathecal treatment reduces symptoms of depression and anxiety compared to conventional treatment (GRADE: low).
- Intrathecal treatment results in fewer complications and side effects compared to conventional treatment (GRADE: low to moderate).

³ GRADE provides a systematic, transparent, and explicit approach for assessing the certainty of evidence.

However, it is not possible to draw any conclusion whether intrathecal treatment with an external pump affects functional ability compared to conventional treatment, as the scientific evidence for this outcome is of very low certainty.

Regarding the difference between administrations via an external or internal pump, the following conclusions can be drawn:

- There is little or no difference in the pain-relieving effect of intrathecal treatment with external pumps compared with internal pumps (GRADE: moderate).
- There is little or no difference in the risk of complications and side effects with external pumps compared with internal pumps (GRADE: low).

Overall, this HTA report indicates that intrathecal treatment of difficult-to-treat cancer pain, regardless of the type of pump, provides better pain relief than conventional treatment. The results also show that the total need for morphine decreases and that health-related quality of life improves. However, the effects on depression and anxiety symptoms, functional ability, and survival are more uncertain.

The cost-effectiveness analysis suggests that intrathecal pain treatment compared to conventional treatment is cost-effective in certain situations, such as when used for longer periods. Calculations for the Southern Healthcare Region indicate that 90 patients per year, compared to the current 24, could gain access to intrathecal treatment at an additional cost of just under 7 million kronor.

The ethical analysis highlights the importance of ensuring that all patients, regardless of place of residence, are given equal opportunities for effective pain relief and that the competence and practical conditions for intrathecal treatment are improved throughout the Southern healthcare region.

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
ASIH	Avancerad sjukvård i hemmet
EQ-5D-5L	The EuroQol five dimensions five-level version
ESAS	The Edmonton Symptom Assessment System
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder-7
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
ITB	Intratekal behandling
NRS	Numerisk skattningsskala (för mätning av smärtupplevelse)
NRSI	Non-randomised studies of the effects of interventions (icke randomiserade jämförande interventionsstudier)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
PICO	Patient or population, Intervention, Comparison or control, Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-adjusted life year (kvalitetsjusterat levnadsår)
RCC	Regionalt cancercentrum
RSVD	Region Skånes vårddatabaser
VAS	Visuell analog skala (för mätning av smärtupplevelse)

1 Bakgrund

Förekomst av smärta hos patienter med avancerad eller terminal cancer uppgår till 55 procent och är måttlig till svår hos 40 procent (Snijders 2023). Smärtan kan vara orsakad av själva canceren, dess behandling eller ha andra orsaker. Smärtan kan ha både fysiska, psykiska, sociala och existentiella komponenter som behöver beaktas inför val av behandling (Werner 2019). Majoriteten av patienterna får adekvat smärtlindring med analgetika och tilläggsbehandlingar, enligt rekommendationerna i Världshälsoorganisationens, WHO:s ”Smärtrappa” (Ventafridda 1985; Zech 1995).

En uppskattning är att cirka 10 procent av alla patienter med cancersmärta, trots höga doser morfin⁴, inte blir adekvat smärtlindrade med konventionell läkemedelsbehandling (Zech 1995). Ibland används i dessa fall begreppet ”refraktär smärta” som enligt Deer (2014) definieras som ett tillstånd där man trots evidensbaserad konventionell behandling inte uppnår uppsatta mål avseende effekt på smärta och funktionsförmåga och/eller där uppkomna biverkningar inte kan tolereras av patienten. Patienter med refraktär smärta bör enligt såväl svenska som internationella riktlinjer erbjudas behandling riktad direkt mot nervsystemet genom så kallad interventionell smärtbehandling. Detta innebär till exempel att bedövande och/eller smärtlindrande läkemedel administreras via kateter inlagd i ryggmärgskanalen (intratekalt) eller runt ryggmärgen (epiduralt).

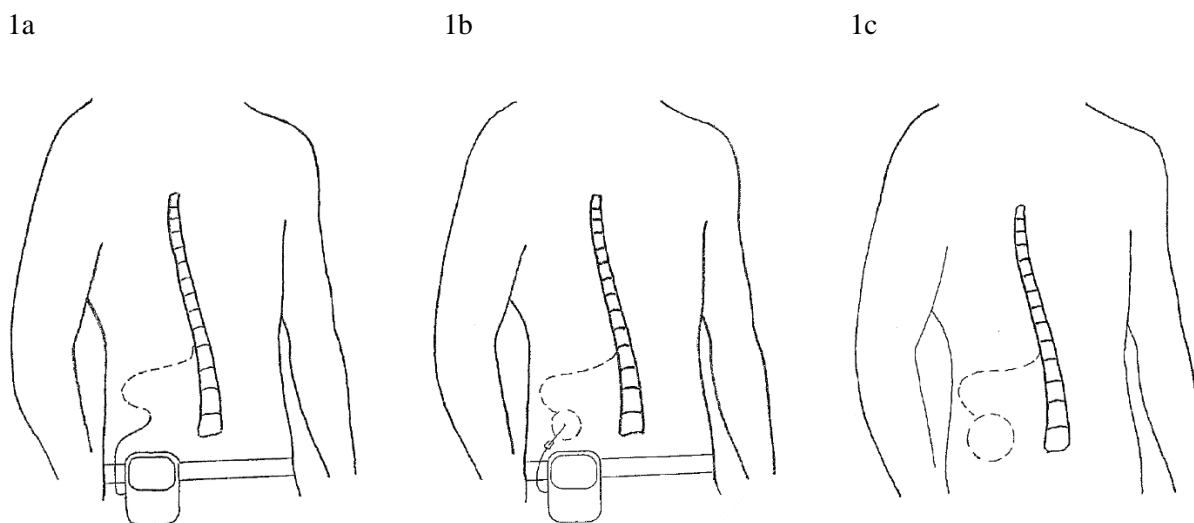
Enligt företrädare för specialiserad palliativ vård i Södra sjukvårdsregionen är användningen av interventionell behandling alltför låg och ojämnt fördelad. Detta har föranlett Södra sjukvårdsregionen att inleda ett delprojekt inom ramen för ”Samarbete för bättre vård” i syfte att ta fram riktlinjer och åtgärder för att öka tillgängligheten till olika former av interventionell smärtbehandling. Delprojektet har rubriken ”Avancerad smärtbehandling vid palliativ vård” (delprojekt 32) och beräknas resultera i en rapport till Södra Regionvårdsnämnden under våren 2025. Vid uppstarten av ovannämnda delprojekt framkom ett behov av att undersöka intratekal smärtbehandling utifrån ett vetenskapligt och hälsoekonomiskt perspektiv vilket ledde fram till att en fråga inlämnades till HTA syd.

Intratekal smärtbehandling innebär att läkemedel (vanligen morfin och/eller bupivakain⁵) administreras via kateter inlagd i spinalkanalen (ryggmärgskanalen). Katetern kan antingen kopplas till en extern pump (med eller utan subkutan injektionsport) eller kopplas till en intern pump som placeras under huden, även benämnd implanterad pump (se figurer 1a–c). Såväl extern som intern pump kan programmeras att ge en kontinuerlig dos samt i vissa fall även extra dos, så kallad bolusdos. Det är

⁴ Även om morfin är en av flera opioider används begreppet morfin ibland med samma betydelse som opioid

⁵ Bupivakain är ett lokalanestetika, det vill säga ett läkemedel med förmåga att ”bedöva” nervbanor.

idag enligt sakkunniga praxis i Region Skåne att enbart erbjuda intern pump i de fall där den förväntade överlevnaden överstiger 3 månader.



Figur 1a visar hur den intratekala katetern passerar huden och ansluts till extern pump. Figur 1b visar hur den intratekala katetern ansluts till subkutan port och att extern pump därefter ansluts via nål i subkutan port. Figur 1c visar hur den intratekala katetern är kopplad till intern pump placerad under huden. Streckade linjer avser de delar som ligger under huden. Illustrationerna är gjorda av projektgruppen.

I förstudien till denna HTA-rapport identifierades en nyligen publicerad, januari 2024, HTA-rapport ifrån den kanadensiska HTA-organisationen CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health⁶) som är en del av Health Ontario (Health Ontario 2024). I denna studerades intratekal behandling med intern pump jämfört konventionell behandling. Efter diskussion inom projektgruppen beslutade HTA syd att, avseende intratekal behandling med intern pump jämfört konventionell behandling, helt utgå från den kanadensiska HTA-rapporten.

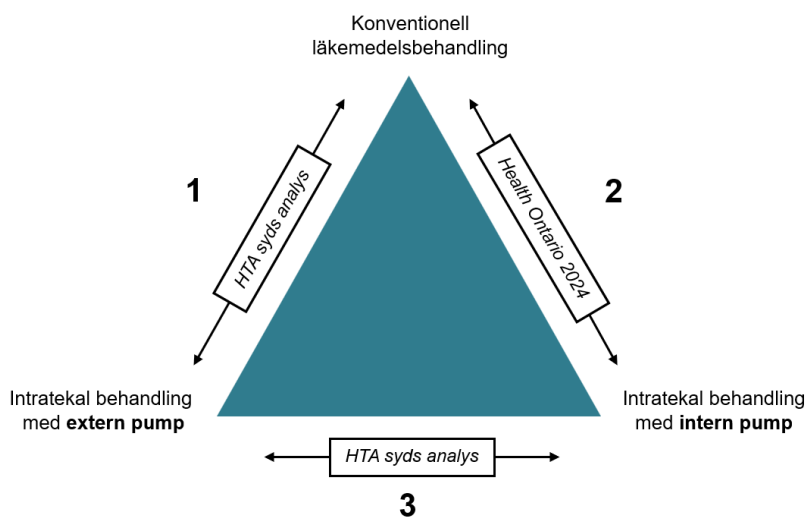
⁶ CADTH har sedan maj 2024 övergått till Canada's Drug Agency.

2 Rapportens disposition

Denna rapport utvärderar intratekal behandling vid refraktär cancersmärta, antingen administrerad via extern pump eller via intern pump. Avseende intern pump refereras till data och slutsatser från Ontario Health (2024).

Rapporten disponeras enligt följande:

1. HTA syds utvärdering av intratekal behandling av cancerorsakad smärta via *extern* pump jämfört med konventionell behandling
2. Referat av Ontario Healths utvärdering av intratekal behandling av cancerorsakad smärta via *intern* pump jämfört med konventionell behandling
3. HTA syds utvärdering av jämförelse mellan *extern* och *intern* pump vid intratekal behandling av cancerorsakad smärta
4. Hälsoekonomisk analys av intratekal behandling av cancerorsakad smärta jämfört med konventionell behandling samt i jämförelse mellan extern och intern pump
5. Etisk analys av intratekal behandling av cancerorsakad smärta



Figur 2. Beskrivning av rapportens disposition. För förklaring av inlagda siffror se texten.

3 Metod

3.1 Frågeställning och litteratursökning

Primär fråga:

Hur är effekten av intratekal behandling jämfört med konventionell behandling för patienter med refraktär cancerorsakad smärta?

Sekundär fråga:

Skiljer sig effekten av intratekal behandling mellan intern och extern pump?

3.1.1 PICO och avgränsningar – *extern pump*

För att strukturera och precisera den inkomna frågan används en modell som förkortas PICO. P beskriver vilken population/patientgrupp som interventionen riktas mot. I beskriver interventionen (behandling/åtgärd) och C beskriver vad interventionen jämförs med (kontroll/jämförelse). Slutligen beskrivs de utfallsmått (O=outcome) som avses att utvärdera. Förutom att precisera frågeställningen är PICO ett stöd vid litteratursökningen.

Då PICO för *intern pump* i Ontario Health (2024) bedömdes vara utformat på ett sätt som även är tillämpligt för *extern pump* beslutades att använda väsentligen samma PICO (se tabell 1 och 2).

Tabell 1. Beskrivning av studiens PICO.

PICO	Beskrivning
P	Vuxna patienter med refraktär cancersmärta trots konventionell behandling
I	Intratekal behandling med <i>extern pump</i>
C	Konventionell behandling
O	O1: Smärta O2: Systemisk dos av opioid O3: Hälsorelaterad livskvalitet O4: Symtom på depression/ångest O5: Funktionsförmåga O6: Komplikationer och biverkningar
P=Population, I=Intervention, C=Control/Comparison, O=Outcome	

Tabell 2. Avgränsningar i PICO.

Komponent	Avgränsning
Studiedesign	Ej fallstudier
Antal patienter	≥30*
Publikationstyp	Ej conference abstract, conference review, letter, comment, editorial
Språk	Engelska, svenska, danska, norska
Årtal	Ej systematiska översikter publicerade före 2015

*Denna avgränsning gjordes för att fokusera på studier med större studiepopulation och därmed större statistisk säkerhet.

3.1.2 Litteratursökning – extern pump

De systematiska litteratursökningarna utfördes under mars 2024 i databaserna MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) och CENTRAL (Cochrane Library via Wiley). Fullständig sökstrategi med kommentarer kring anpassningar från Ontario Health (2024) finns i Appendix B. Sökningar efter pågående kliniska studier gjordes i databaserna Clinical Trials (U.S. National Library of Medicine) och International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP, WHO) 2024-07-25. Vid projektets uppstart gjordes sökningar efter HTA-rapporter på relevanta webbsajter (för detaljer, se Appendix B). I enlighet med originalsökstrategin (jämför Ontario Health 2024) utfördes en automatisk deduplicering för databaserna MEDLINE respektive Embase i sökgränssnittet Ovid. Ytterligare en deduplicering gjordes då sökträffarna från CENTRAL lades in i screeningverktyget Rayyan (Ouzzani 2016).

Baserat på granskning av titel och abstrakt gjorde en informationsspecialist och en projektledare, oberoende av varandra, ett första urval i Rayyan. Meningsskiljaktigheter löstes genom konsensusförfarande eller hänfördes till projektgruppen.

I nästa urvalssteg relevansgranskades artiklarna i fulltext och därefter genomfördes en bedömning av ”risk för bias”. Projektgruppen valde att använda samma granskningsmall som låg till grund för risk för bias-granskningen i den kanadensiska rapporten (Ontario Health 2024). Denna granskningsmall är framtagen av amerikanska NHLBI (The National Heart, Lung, and Blood Institute) för kvalitetsbedömning av före-efter-studier (pre-post) utan kontrollgrupp (NHLBI 2021). Två projektledare bedömde risk för bias i de inkluderade studierna. Artiklar med oacceptabelt hög risk för bias exkluderades. I alla steg av processen löstes meningsskiljaktigheter genom konsensusförfarande.

För jämförelsen mellan extern och intern pump identifierades tre studier av typen ”icke randomiserade jämförande interventionsstudier” (NRSI). För dessa studier valdes att komplettera risk för bias-analysen med verktyget ROBINS-I (Sterne 2016), i svensk översättning av SBU (SBU 2020).

Litteratursökningarna uppdaterades 2024-09-20 för att fånga upp artiklar som publicerats under projektiden. Samtliga inkluderade artiklar kontrollerades mot The Retraction Watch Database (2018), ett index över återkallade publikationer. En citeringssökning i Web of Science gjordes för att identifiera referenser i, samt citeringar av, de inkluderade artiklarna. Fullständig redovisning av citeringssökningarna finns i Appendix B.

3.2 Evidenssyntes och tillförlitlighetsbedömning

Evidenssyntes kan antingen genomföras med hjälp av metaanalys eller genom narrativ syntes. En förutsättning för metaanalys är att studierna genomförts på likartat sätt och att data beräknats och redovisas enhetligt. När dessa förutsättningar saknas görs i stället en narrativ syntes, eller SWIM (synthesis without metaanalysis), som innebär att resultaten från aktuella studier vägs samman utifrån en analyserande (resonerande) diskussion av studiernas metoder, utfallsmått och statistiska beräkningar.

Med hänsyn till studiernas utformning och olikheter i resultatredovisning för de olika utfallsmåtten genomfördes i denna HTA-rapport en metaanalys enbart för utfallsmåttet smärta inom 4 veckor. Metaanalysen gjordes i programmet R Studio med hjälp av paketet ”metafor” version 4.6-0 (Viechtbauer 2010) och visar medelvärdeskillnaden (eng: *mean difference*) beräknad i en *random effects model* med *Restricted Maximum Likelihood* (REML) som metod för variansskattning. För att åskådliggöra och väga samman resultatet från samtliga relevanta studier räknades i fyra fall medianer om till medelvärden med hjälp av R-paketet ”estmeansd” (McGrath 2023) vari Box-Cox-modellen (Box 1964; Luo 2016; Wan 2014) användes. För övriga utfallsmått (O2–O6) gjordes en narrativ syntes.

I det sista steget i en systematisk översikt bedöms hur tillförlitliga de sammanvägda resultaten är. HTA syd använder, likt SBU, det internationellt utarbetade GRADE-systemet (Schünemann 2013). Det sammanvägda resultatet bedöms utifrån fem olika aspekter: 1) Risk för bias/kvalitet 2) Samstämmighet och överensstämmelse 3) Överförbarhet och relevans 4) Precision i data och 5) Publikationssnedvridning.

Utifrån dessa aspekter klassificeras sedan tillförlitligheten i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har hög tillförlitlighet ⊕⊕⊕⊕. Bedömningen är att resultatet stämmer.

- Det sammanvägda resultatet har måttlig tillförlitlighet ⊕⊕⊕○. Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer.
- Det sammanvägda resultatet har låg tillförlitlighet ⊕⊕○○. Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer.
- Det sammanvägda resultatet har mycket låg tillförlitlighet ⊕○○○. Det går inte att bedöma om resultatet stämmer.

Tillförlitlighetsbedömningen inkluderar även, när detta är möjligt, en kontextualisering av effektens storlek (obetydlig, liten, måttlig, stor, mycket stor) i förhållande till i förväg fastställda tröskelvärden (Schünemann 2022).

3.3 Organisatoriska, ekonomiska och etiska aspekter

Nuvarande praxis och organisatoriska aspekter beskrivs i Södra sjukvårdsregionens delprojekt om avancerad smärtbehandling vid palliativ vård (beräknad publicering våren 2025). Denna rapport inkluderar endast en kort sammanfattning.

Inom ramen för HTA-analysens litteratursökning gjordes ingen separat sökning efter hälsoekonomisk litteratur då sökningen i det övergripande projektet ringade in population, behandlingsalternativ, relevanta kliniska studier samt kostnads- och kostnadseffektivitetsstudier. Vid relevansgranskningen i det övergripande projektet markerade projektgruppen de studier som bedömdes kunna vara av intresse för den hälsoekonomiska översikten. Dessa artiklar granskades av projektets hälsoekonom på både titel och abstraktsnivå samt i förekommande fall också som fulltextartiklar. Kvaliteten på studierna bedömdes utifrån SBU:s mall för kvalitetsgranskning av empiriska hälsoekonomiska studier (SBU 2017).

Avsnittet Ekonomiska aspekter innehåller också en enkel kostnadseffektivitetsanalys där intratekal smärtbehandling med extern pump jämförs med konventionell behandling utifrån tidshorisonterna 4, 12 respektive 24 veckor. Information om patientnytta baserades på data från den publicerade litteraturen. Kostnadsuppskattningarna utgick från förhållanden i Region Skåne och bygger på information från sakkunniga i projektet, från mobila team och specialiserad palliativ vård inom primärvården samt från klinikekonomer och läkare inom verksamhetsområde neurokirurgi och smärtrehabilitering på Skånes universitetssjukhus respektive Helsingborgs lasarett. Kompletterande kostnadsinformation hämtades från Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024 (Södra regionvårdsnämnden 2023) och KPP-databasen (KPP Databas 2024, KPP står för Kostnad per patient) hos Sveriges Kommuner och Regioner (SKR).

För rapporten gjordes också en budgetpåverkansanalys. Resultaten redovisas som total kostnad för nuläge (år 2023) samt för två nylägen. Skillnaden mellan dessa lägen avser olika fördelning av patienter som får intratekal behandling med extern pump, intern pump respektive konventionell behandling. Budgetpåverkansanalysen har ett Region Skåne perspektiv, men i en kompletterande analys extrapoleras resultaten för Skåne till hela Södra sjukvårdsregionen. För både kostnadseffektivitets- och budgetpåverkansanalysen redovisas en grundanalys och en känslighetsanalys där skillnaden mellan analyserna avser storleken på kostnaderna.

Avsnittet om etiska aspekter har tagits fram tillsammans med Joar Björk, specialist i internmedicin och med dr i medicinsk etik och Carina Modéus, specialist i onkologi och psykiatri. Vid ett tillfälle har dialog genomförts med företrädare från Regionalt cancercentrum (RCC) Syds patient- och närstående råd.

4 Resultat

4.1 Litteratursökning och urvalsprocess – *extern pump*

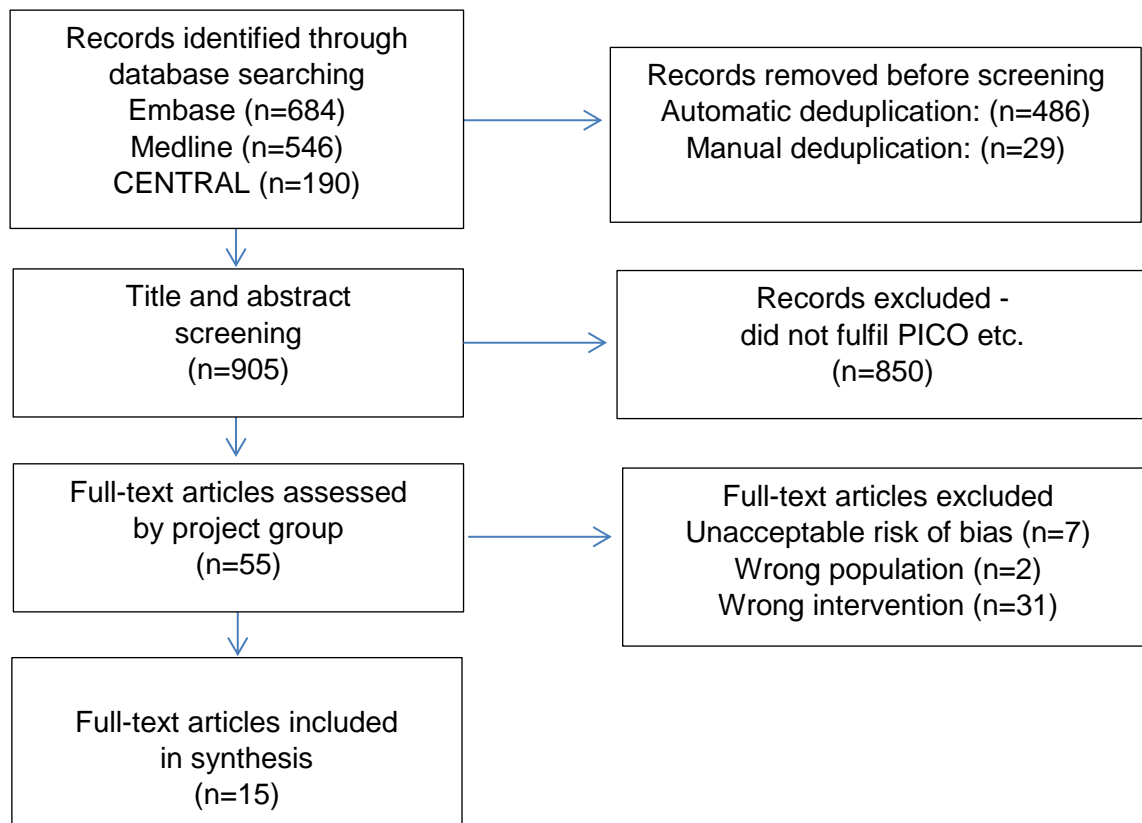
De systematiska databassökningarna resulterade i totalt 1420 träffar⁷. Efter relevansgranskning av dessa inkluderades 15 artiklar i rapportens analys. För fullständig redovisning av urvalsstegen, se PRISMA-diagram (figur 3). Citeringssökningen identifierade 504 unika referenser. Inga av dessa bedömdes som relevanta. Endast en pågående studie som stämmer in på projektets frågeställning identifierades (se Appendix F).

Bedömning av risk för bias för inkluderade artiklar redovisas i Appendix C. Åtta artiklar bedömdes ha hög risk för bias (poor) och 7 artiklar bedömdes ha måttlig risk för bias (fair). Sex artiklar med oacceptabelt hög risk för bias exkluderades. Brister förelåg framför allt avseende otydliga inklusionskriterier, brist på upprepade mätningar före intervention och risk för partiskhet vid bedömning av resultat (icke-blindade observatörer).

För de 3 artiklar som inkluderades för jämförelse mellan extern och intern pump (kapitel 4.5) genomfördes bedömningen av risk för bias enligt ROBINS-I (se Appendix C). Två av artiklarna bedömdes ha hög risk för bias och en måttlig risk för bias. För fullständig redovisning av exkluderade artiklar, se Appendix E.

⁷ Denna siffra är inklusive sökträffarna från den uppdaterade sökningen som utfördes 2024-09-20.

4.1.1 PRISMA-diagram *extern pump*



Figur 3. Flödesschema enligt PRISMA 2009.

4.2 Beskrivning av inkluderade artiklar – *extern pump*

4.2.1 Originalartiklar

I analysen av intratekal behandling vid cancerorsakad smärta med *extern pump* inkluderades 15 originalartiklar (Appendix D). En av dessa är en RCT (Ma 2020) där två olika preparat (hydromorfon respektive morfin) jämförs i två kohorter. Vid redovisning av utfall enligt O1–O6 används de båda kohorterna som två separata observationsstudier. Två artiklar (Díaz-Rodríguez 2024 och Fernández-Torres 2023) utgår från samma kohort. Totalt inkluderades således 15 kohorter med utfall före och efter intratekal behandling. Den tidigaste studien är från 1987 och den senaste från 2024. I flertalet studier är den externa pumpen ansluten till en subkutant inopererad port, men i några studier är pumpen kopplad direkt till den intratekala katetern (se figurer 1a–b). Uppföljningstiden varierar från 1 till 9 månader. Samtliga studier är så kallade ”före-efter-studier”. För mer information om karaktäristika, se tabell 3.

Tabell 3. Karaktäristika av originalartiklar, extern pump.

Författare år, land	Studiedesign	Intervention (I)	Jämförelse (C)	Antal patienter (kön), ålder	Cancerform	Uppföljningstid	Finansiering
Cheng 1993, Kina	Prospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=100 (M=41, K=59) Medelålder 49 (range 15–72)	Mag-tarm, lunga, bröst, könsorgan	12 v	Ej angivet
Díaz-Rodríguez 2024, Spanien	Retrospektiv jämförelse	ITB via subkutan port (extern pump)	ITB (intern pump)	n=132; I=60, C=72 (M=86, K=46) Medelålder 60,4 (SD ± 11,2)	Lunga, tjocktarm, prostata, bukspottkörtel, urinorgan, bröst	1, 3 och 6 mån	Ingen företagsfinansiering
Ding 2024, Kina	Retrospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=49 (M=24, K=25) Medelålder 68,8 (SD ± 9,9)	Lunga, tjocktarm, lever, bukspottkörtel, livmoder, buk, urinorgan	Vid utskrivning, 1, 2, 3, 4, 5 och 6 mån + 1 dag före död	Ingen företagsfinansiering
Fernández-Torres 2023, Spanien	Retrospektiv kohort*	ITB via subkutan port (extern pump) eller intern pump	NA	n=132 (extern=60, intern=72) (M=86, K=46) Medelålder 60,4 (SD ± 11,2)	Lunga, tjocktarm, prostata, bukspottkörtel, urinorgan, bröst	1, 3 och 6 mån	Ingen företagsfinansiering
Giglio 2022, Italien	Prospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=50 (M=34, K=16) Medelålder 69 (SD ±12)	Bukspottkörtel, urinorgan, mag-tarm, bröst, lever, hud, lymfom	2v och 4v	Ingen företagsfinansiering

Liu 2017, Kina	Retrospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=84 (M=38, K=46) Medelålder 55 (SD ± 13)	Lunga, livmoder, bröst, lever, buk, tjocktarm	1, 2, 3, 6 och 9 mån	Ingen företagsfinansiering
Ma 2020, Kina	RCT	ITB (extern pump) med hydromorfon (n=121)	ITB (extern pump) med morfin (n=112)	n=233 (M=152, K=81) Medelålder 60 (range 35–88)	NA Andel skelettmetastaser: 46,5% (I), 53,7%(C)	3 mån	Finansiering från Science and technology comission in municipality
Madrid 1987, Spanien	Retrospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=35 (M=24, K=11) Medelålder ej angiven, (range 8–75)	Mag-tarm, lunga, bröst, urinorgan, livmoder, skelett, mun, lymfom	1, 3 och 5 v	Ej angivet
Merca-dante 2007, Italien	Prospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=55 (M=32, K=23) Medelålder 60 (range 33–82)	Urinorgan, lunga, tjocktarm, bröst	1, 3, 6 mån + 1 v före död	Ej angivet
Neira 1995, Spanien	Prospektiv jämförelse	ITB (extern pump)	ITB (intern pump)	I: n=42 (M=24, K=18) Medelålder 59,8 (SD ±2,1) C: n=42 (M=32, K=10) Medelålder 57 (SD ±1,8)	Lunga, livmoder, prostata, buk	15–150 dgr	Ej angivet

Nitescu 1995, Sverige	Prospektiv kohort	ITB (extern pump)	NA	n=200 (M=93, K=107) Medianålder 61 (range 18–91)	Ej angivet	Alla patienter följdes tills de avled	Ingen företagsfinansiering
Qin 2023, Kina	Retrospektiv jämförelse	ITB via subkutan port (extern pump)	ITB (intern pump)	n=139; I=103, C=36 (M=78, K=61) Medelålder I=62 C=59	mag-tarm, lunga, urinorgan, könsorgan, lever	Oklart	Ingen företagsfinansiering
Sjöberg 1991, Sverige	Prospektiv kohort	ITB (extern pump)	NA	n=52 (M=21, K=31) Medianålder 58 (range 21–81)	Svalg, lunga, buk, gallblåsa, bukspottkörtel, tjocktarm, njure, urinorgan, prostata, bröst, livmoder, könsorgan, hud	6 mån (flera tidpunkter undervägs)	Pumpar från Pharmacia AB + finansiering från Meda AB
Sjöberg 1994, Sverige	Prospektiv kohort	ITB (extern pump)	NA	n=53 (M=27, K=26) Medelålder 62 (SD ± 13)	Ej angivet	6 mån (flera tidpunkter undervägs)	Ej angivet
Zheng 2017, Kina	Prospektiv kohort	ITB via subkutan port (extern pump)	NA	n=53 (M=29, K=24) Medelålder 66,4 (SD ±18,5)	Lunga, tjocktarm, lever, bukspottkörtel, prostata, svalg, bröst	3 mån 1 v före döden	Ej angivet

* Samma kohort som Díaz-Rodríguez (2024). ITB = intratekal behandling, K = kvinna, M = man, SD = standardavvikelse, NA = inte tillämplig/tillgänglig.

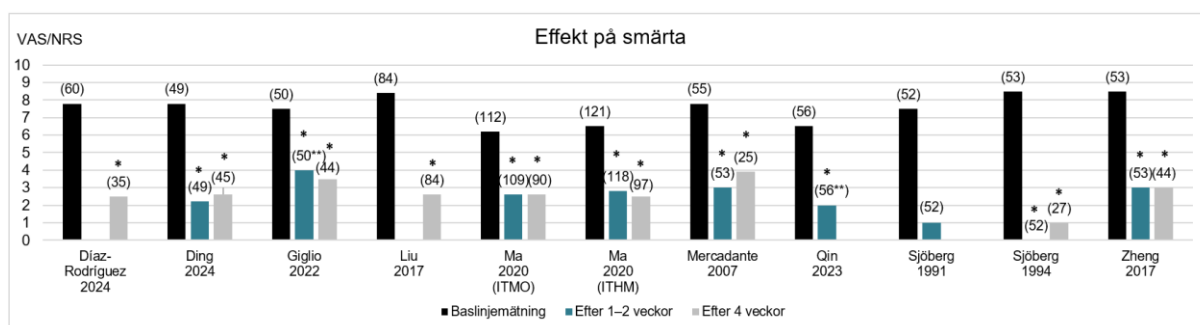
4.2.2 Systematiska översikter

Endast en systematisk översikt som uppfyller denna rapportens PICO samt avgränsningar identifierades. Denna identifierades även i rapporten ifrån Ontario Health (2024) och ansågs då ha en hög risk för bias, en bedömning som delas av HTA syd. Därför exkluderades artikeln och således har inga systematiska översikter inkluderats i analysen av intratekal behandling via *extern* pump. För mer information om den exkluderade systematiska översikten, se Appendix E.

4.3 Resultat, analys och evidensgradering – *extern* pump

4.3.1 Utfallsmått O1: Smärta

Tolv studier redovisar effekt på smärta. I 11 studier används en visuell analog skala (VAS) eller en numerisk skattningsskala (NRS) med 10 eller 100 skalsteg. I 3 fall (Cheng 1993; Madrid 1987; Sjöberg 1991) redovisas smärtupplevelsen på ett sätt vilket innebär att data från dessa studier inte kunde inkluderas i metaanalysen. I flertalet studier anges att patienterna inkluderats på grund av att konventionell läkemedelsbehandling inte gett tillfredsställande effekt och/eller att patienterna haft svåra biverkningar på grund av hög morfingdos. Uppföljningstiderna varierar, men i flertalet fall finns uppföljningsdata efter 4–5 veckor (se figur 4). Vid längre uppföljningstider blir bortfallet stort på grund av hög mortalitet. För detaljerad beskrivning av utfallsdata, se Appendix G.



Figur 4. Effekt på smärta (enligt VAS/NRS) vid intratekal behandling med *extern* pump. Data från Cheng (1993) och Madrid (1987) gick ej att inkludera i figuren. Se Appendix G för mer information.

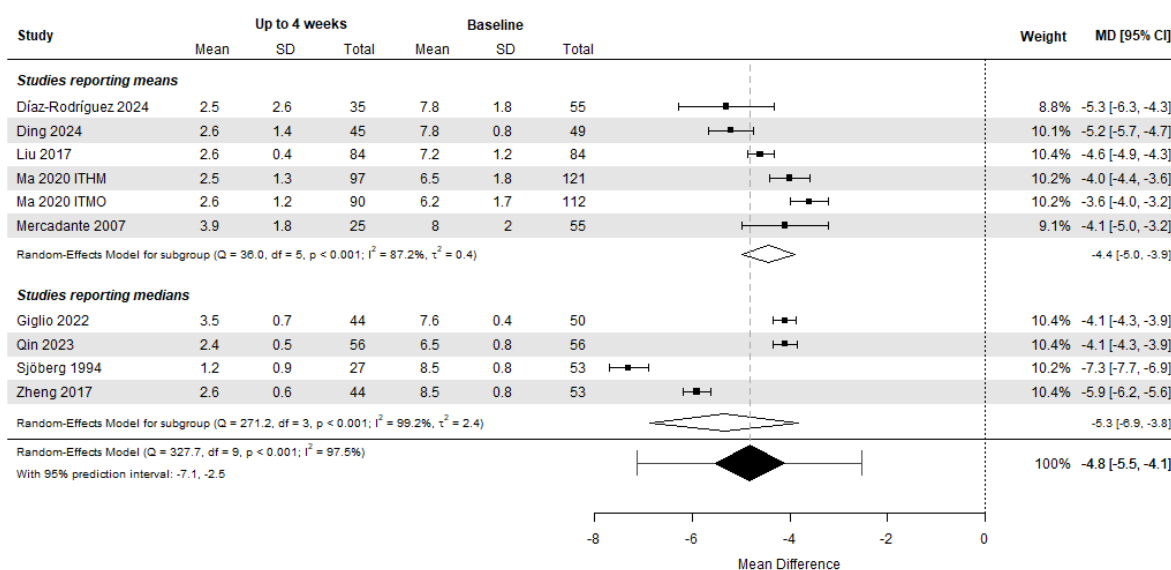
* = Signifikans $p < 0,05$. Siffrorna i parentes avser studiepopulation vid mätpunkten.

** = Studiepopulation är ej redovisat, antas vara samma som vid baslinjemätning.

Dessa 10 studier (11 kohorter) visar samstämmigt att intratekal behandling med *extern* pump resulterar i signifikant reduktion av smärta mätt enligt VAS eller NRS (se figur 4). Smärtan minskar i flertalet fall med mer än 50 procent. Samtliga studier är observationsstudier med redovisning av data före och

efter interventionen, vilket innebär att effekten av intratekal behandling jämförs med effekten av systemisk smärtbehandling före insättning av intratekal behandling.

Metaanalys baserat på 9 studier (10 kohorter) visar en medeldifferens på -4,8 skalsteg (95 procent konfidensintervall: -5,5, -4,1) vid mätning efter 4 veckor (se figur 5). Prediktionsintervallet, det vill säga intervallet där 95 procent av framtida mätningar förväntas hamna, ligger mellan -7,1 och -2,5. En känslighetsanalys av hur resultatet påverkas av de båda studierna med störst effekt (Sjöberg 1994; Zheng 2017) resulterade endast i en marginell förändring av utfallet (se Appendix H).



Figur 5. Skillnad i smärta uppmätt upp till 4 veckor efter behandlingsstart med intratekal smärtlindring med extern pump. SD = standardavvikelse, MD = medelvärdeskillnad.

För att värdera effektstorleken i förhållande till klinisk relevans har tröskelnivåer tagits fram. Effekt som överstiger 33 procent, det vill säga en förändring med cirka 2–2,5 skalsteg (VAS) beskrivs av flera författare som kliniskt relevant (Salaffi 2004; Farrar 2000; Suzuki 2020). Vid avstämning inom projektgruppen bedöms en förändring mindre än 2 skalsteg som ”liten”, 2–2,9 som ”måttlig”, 3–3,9 som ”stor” och mer än 4 skalsteg som mycket stor.

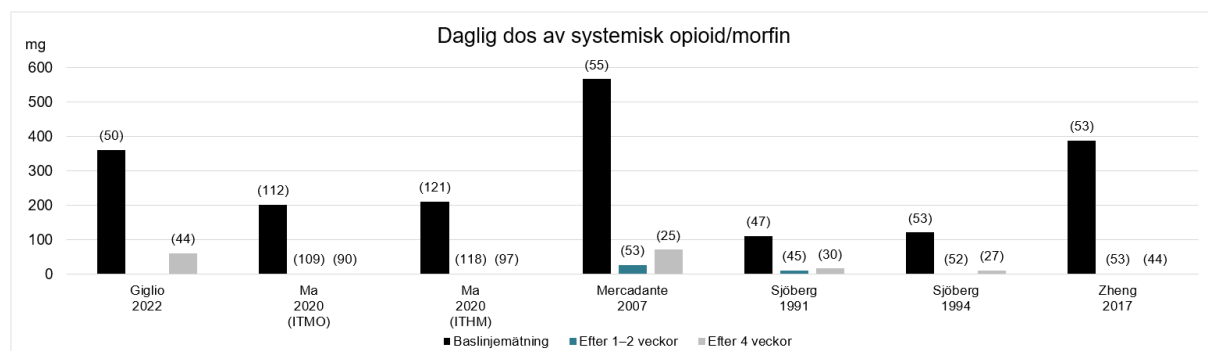
Resultatens tillförlitlighet bedöms som måttlig (⊕⊕⊕○) vilket innebär att det är troligt att intratekal behandling med extern pump reducerar smärtan jämfört med konventionell behandling och att effekten är mycket stor (se tabell 4).

Tabell 4. Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE av effekt på smärta.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling (före-efter)				
Förändring enligt 10-gradig skala (VAS/NRS)	n=547 9 observationsstudier (10 kohorter)	Intratekal behandling med extern pump reducerar smärtan med i genomsnitt 4,8 skalsteg	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för mycket stor effekt på smärta	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +2 baserat på måttlig eller hög risk för bias Effektstorlek: +1
Slutsats: Det är <i>troligt</i> att intratekal behandling med extern pump reducerar smärtan jämfört med konventionell behandling och att effekten är mycket stor				

4.3.2 Utfallsmått O2: Systemisk opioiddos

Den systemiska opioiddosen minskar vid intratekal administrering som en följd av att man härigenom undviker blod-hjärn-barriären. Minskningens storlek varierar beroende på vilken behandlingsstrategi som används. I vissa fall förutsätts systemisk tillförsel av morfin parallellt med intratekal tillförsel, medan man i vissa studier väljer att enbart administrera smärtlindrande opioid intratekalt. I några fall noteras att behovet av opioider ökar med tiden (Cheng 1993; Mercadante 2007; Sjöberg 1991) vilket kan bero på resistensutveckling alternativt är ett uttryck för progress av patientens grundsjukdom. För detaljerad information, se Appendix G.



Figur 6. Effekt på systemisk opioiddos vid intratekal behandling med extern pump. Ingen av studierna har beräknat signifikans. Siffrorna i parentes avser studiepopulation vid mätpunkten.

Sex studier (7 kohorter) (Giglio 2022; Mercadante 2007; Ma 2020; Sjöberg 1991; Sjöberg 1994; Zheng 2017) redovisar systemisk opioiddos (morfin) före och efter intratekal behandling (se figur 6). I samtliga fall redovisas en reduktion från i genomsnitt 279 mg till i genomsnitt 22 mg efter 4 veckor. I två studier gavs inga opioider systemiskt efter inledd intratekal behandling (Ma 2020; Zheng 2017). På

grund av olika behandlingsstrategier beträffande kompletterande systemisk behandling bedömdes det inte möjligt att genomföra en metaanalys.

Baserat på en narrativ syntes reduceras den systemiska opioiddosen efter intratekal administrering av smärtlindrande läkemedel och effektstorleken bedöms som stor. Resultatets tillförlitlighet bedöms som låg på grund av stor variation mellan studierna. Slutsatsen blir att det är *möjligt* att intratekal smärtbehandling reducerar behovet av systemisk opioidbehandling (se tabell 5).

Tabell 5. Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE av effekt på systemisk opioiddosis.

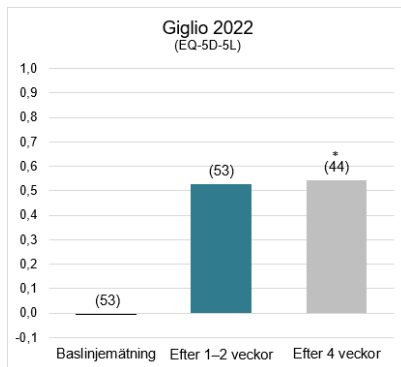
Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling (före-efter)				
Systemisk opioiddosis (mg/dygn)	n=490 6 observationsstudier	Intratekal behandling med extern pump reducerar systemisk opioiddosis med i genomsnitt 279 mg/dygn	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för stor effekt på systemisk opioiddosis	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +2 baserat på måttlig eller hög risk för bias
Slutsats: Det är <i>möjligt</i> att intratekal behandling med extern pump reducerar systemisk opioiddosis jämfört med konventionell behandling och att effekten är stor				

4.3.3 Utfallsmått O3: Hälsorelaterad livskvalitet

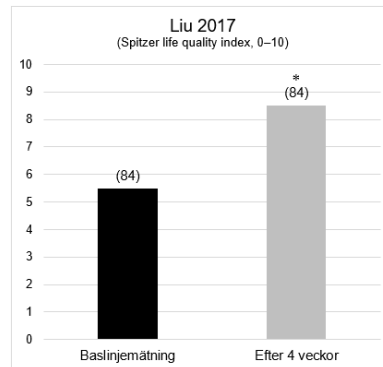
Tre studier (Giglio 2022; Liu 2017; Zheng 2017) rapporterar effekt på livskvalitet efter intratekal smärtbehandling, enligt tre validerade metoder (se figurer 7a–c). Giglio (2022) använder EQ-5D-5L, Liu (2017) använder *Spitzer Quality of Life Index* med en 10-gradig skala och Zheng (2017) använder *EORTC QLQ-C30*⁸ med 5 olika steg (excellent, good, fair, poor och very poor). I samtliga studier förbättras livskvaliteten signifikant vid mätning efter 4 veckor. För detaljerade data, se Appendix G.

⁸ The European Organization for Research and Treatment of Cancer core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30)

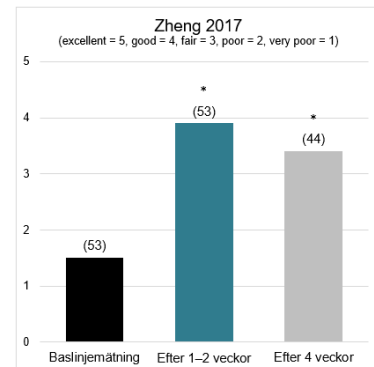
7a



7b



7c



Figurer 7a, 7b och 7c. Effekt på hälsorelaterad livskvalitet vid intratekal behandling med extern pump. Siffrorna i parentes avser studiepopulation vid mätpunkten. * = signifikans $p < 0,05$.

Eftersom studierna använder olika scoring-instrument med olika skalor har metaanalys inte varit möjlig att genomföra. Dock bedöms intratekal behandling ha en positiv effekt på hälsorelaterad livskvalitet vid mätning upp till 4 veckor efter behandlingsstart. Förändringarna som redovisas av Liu (2017) och Zheng (2017) motsvarar drygt 50 respektive 125 procent förbättrad score, vilket bedöms vara en mycket stor förändring med klinisk relevans. När det gäller förändringen av EQ-5D-5L (Giglio 2022) bedöms även denna vara mycket stor. Effekten kvarstår även vid mätning efter 6 mån (Zheng 2017) och efter 9 mån (Liu 2017) om än med reducerad effekt jämfört med 4 veckor. Långtidseffekten är osäker då många av patienterna avlidit i sin grundsjukdom.

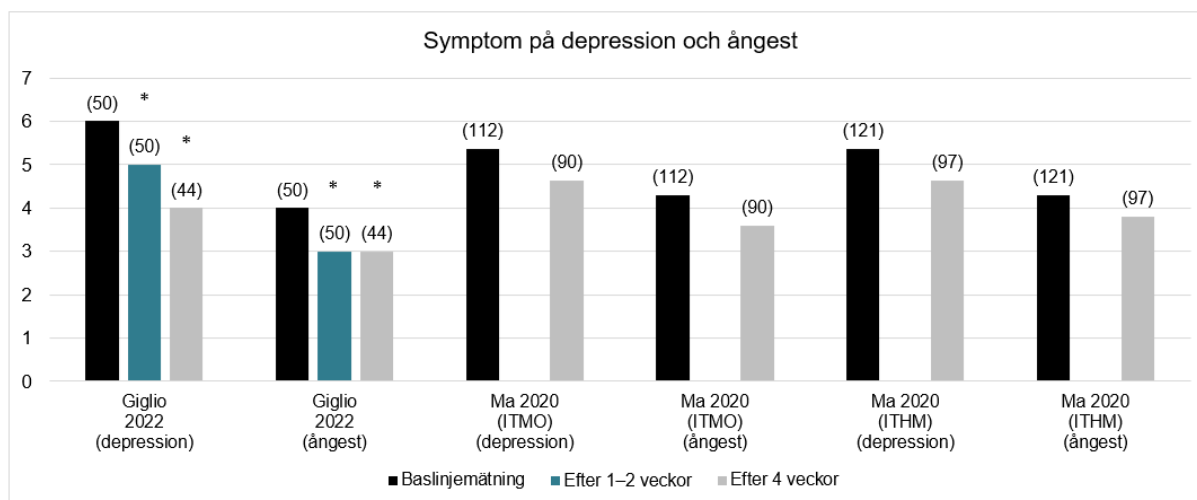
Resultatets tillförlitlighet bedöms som måttlig i enlighet med tabell 6. Slutsatsen blir att det är *troligt* att intratekal behandling förbättrar hälsorelaterad livskvalitet jämfört med konventionell behandling och att effekten är mycket stor.

Tabell 6. Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE av effekt på hälsorelaterad livskvalitet.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling (före-efter)				
Förändring av hälsorelaterad livskvalitet enligt EQ-5D-5L, Spitzer QoL score eller QLQ-C30-score	n=290 3 observationsstudier	Intratekal behandling med extern pump ökar den hälsorelaterade livskvaliteten	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet för mycket stor förbättring av hälsorelaterad livskvalitet	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +2 baserat på måttlig eller hög risk för bias Effektstorlek +1
Slutsats: Det är <i>troligt</i> att intratekal behandling med extern pump ökar hälsorelaterad livskvalitet och att effekten är mycket stor				

4.3.4 Utfallsmått O4: Symtom på depression och ångest

Två studier (Giglio 2022; Ma 2020) registrerar grad av depression respektive ångest före och efter behandling med intratekala läkemedel. För detaljerade data, se Appendix G.



Figur 8. Effekt på depression och ångest vid intratekal behandling med extern pump. * = signifikans ($p < 0,05$). När * saknas har signifikansberäkning ej utförts.

För mätning av depression använder Giglio (2022) "The Edmonton Symptom Assessment System" (ESAS) och Ma (2020) "Patient health questionnaire" (PHQ-9). För mätning av ångest använder Giglio ESAS och Ma "Generalized anxiety disorder" (GAD-7). ESAS är specifikt framtaget för att värdera olika symtom, inklusive depression och ångest, hos patienter i palliativ vård.

För att öka tydligheten i jämförelsen har de använda skalorna räknats om till 10-gradiga skalor där 1 är bättre än 10 (se figur 8). För såväl depression som ångest redovisas förbättringar med intratekal behandling. Giglio (2022) anger att förbättringarna är signifikanta medan Ma (2020) inte har gjort någon statistisk beräkning av data. Sammantaget uppgår förbättringarna avseende depressiva symtom till mellan 17 och 33 procent och för ångestsymtom till mellan 0 och 25 procent. Resultaten av GAD-7 respektive PHQ-9 faller inom mätområden som motsvarar medelsvår ångest respektive måttlig depression.

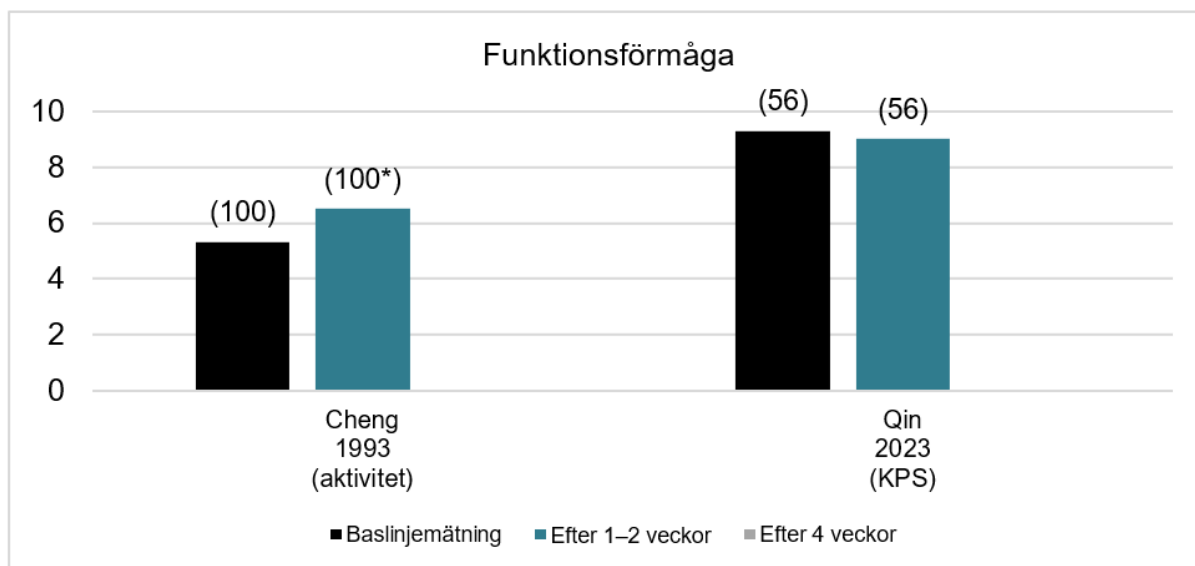
Bedömningen blir att behandling med intratekal kateter och extern pump reducerar förekomsten av depressiva symtom liksom symtom på ångest. Effektstorleken bedöms som liten. Resultatets tillförlitlighet bedöms som låg. Den sammantagna slutsatsen blir att det är *möjligt* att intratekal behandling reducerar symtom på depression och ångest men att effektstorleken är liten (se tabell 7). Med hänsyn till att det handlar om en patientgrupp med progressiv sjukdom är det rimligt att anta att även en liten effekt kan vara kliniskt relevant.

Tabell 7. Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE av effekt på depression och ångest.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling (före-efter)				
Förändring av symtom på depression och ångest	n=283 2 observationsstudier (3 kohorter)	Intratekal behandling med extern pump reducerar depressionssymtom med 17–33% och ångestsymtom med 0–25%	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för liten effekt på depressions- och ångestsymtom	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +2 baserat på måttlig eller hög risk för bias
Slutsats: Det är <i>möjligt</i> att intratekal behandling med extern pump reducerar depressions- och ångestsymtom jämfört med konventionell behandling, men effekten är liten				

4.3.5 Utfallsmått O5: Funktionsförmåga

Två studier (Cheng 1993; Qin 2023) redovisar funktionsstatus före och efter intratekal behandling. Cheng beskriver betydande förbättring efter en veckas behandling med 28 procent som anser sig ha obegränsad aktivitetsnivå jämfört med 8 procent före behandling. Qin (2023) kan inte påvisa någon signifikant förändring efter behandling. För detaljerade data se Appendix G.



Figur 9. Effekt på funktionsförmåga vid intratekal behandling med extern pump. Förändringarna är inte signifikanta. För detta utfallsmått saknas mätpunkt efter 4 veckor. * n-tal saknas, antas vara samma som vid baslinjemätning.

Cheng anger aktivitetsgrad med en 4-gradig skala (sängbunden, begränsad rörlighet, måttlig rörlighet och fritt rörlig). Qin (2023) använder Karnofsky Performance Score (KPS) enligt en skala mellan 0–100. För att erhålla ett siffermässigt utslag har vi valt att beskriva Chengs (1993) aktivitetsnivåer som 1–4 (där 1=sängbunden och 4=full rörlighet). För att sedan jämföra resultaten har den 4-gradiga skalan i Cheng (1993) och den 100-gradiga skalan i Qin (2023) räknats om till 10-gradiga skalor där 10 är bästa möjliga aktivitet (se figur 9). Resultaten visar förbättrad aktivitetsgrad i studien av Cheng (1993), men en liten försämring i studien av Qin (2023). I båda fallen är förändringarna icke signifikanta. Ingen av studierna redovisar data från uppföljning senare än 2 veckor.

Baserat på ovanstående artiklar går det inte att påvisa att funktionsförmågan förbättras efter intratekal smärtbehandling med extern pump. Tillförlitligheten av det sammanvägda resultatet bedöms som mycket låg (se tabell 8). Avdrag görs för bristande precision (få studier, få patienter och liten eller obetydlig effekt) och det går inte att dra någon slutsats om intratekal behandling med extern pump påverkar funktionsförmågan.

Tabell 8. Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE av effekt på funktionsförmåga.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling (före-efter)				
Förändring av funktionsförmåga	n=156 2 observationsstudier	Det går inte att påvisa att intratekal behandling med <i>extern</i> pump påverkar funktionsförmågan	⊕○○○ Mycket låg tillförlitlighet för att intratekal behandling påverkar funktionsförmågan	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +2 baserat på måttlig eller hög risk för bias Brist på precision: -1
Slutsats: Det går inte att dra någon slutsats om intratekal behandling med <i>extern</i> pump påverkar funktionsförmågan jämfört med konventionell behandling				

4.3.6 Utfallsmått O6: Komplikationer/biverkningar

Samtliga artiklar, förutom Fernández-Torres (2023), rapporterar komplikationer och biverkningar men med olika detaljeringsgrad. Generellt kan man dela upp i komplikationer med koppling till kateterinläggning, eller andra problem kopplade till katetern (till exempel kateterglidning), och biverkningar till det (eller de) läkemedel som ges via katetern. När det gäller kateterrelaterade komplikationer är infektion spinalt eller cerebralt (meningit), i kateterkanalen eller i fickan där den subkutana porten placeras allvarligast. Dessa komplikationer kan kräva att katetern avlägsnas och behandlingen avbryts. Den vanligaste komplikationen till kateterinläggning är kortvarig ”post-punktion-huvudvärk”. När det gäller läkemedelsrelaterade komplikationer/biverkningar så är många av dessa direkt relaterade till morfin; till exempel förstoppning, illamående, kräkningar och urinretention. När lokalanestetika används (till exempel bupivakain) kan också neurologiska symtom uppträda; till exempel gångrubbningar och parestesier (stickningar). Dessa biverkningar kan vanligen hanteras genom dosjusteringar och/eller val av annat läkemedel. Risken för svaghet i benen ökar också om kateterspetsen hamnar ventralt (framför ryggmärgen) vilket understryker vikten av att kontrollera kateterläget med hjälp av röntgen. Inga komplikationer eller biverkningar med dödlig utgång har rapporterats i de studier som ingår i denna rapport. För detaljerad information, se Appendix G.

Jämfört med konventionell behandling beskriver flera studier att de morfinrelaterade biverkningarna är mindre vanliga vid intratekal behandling. Tillkommande komplikationer är de som kan relateras till kateterinläggning eller själva katetern. I de studier som inkluderats i denna rapport beskrivs kateterproblem hos i median 3 procent (range 0–14%) av patienterna. Vanligast är kateterglidning eller kateterocklusion som i vissa fall kan innebära att katetern måste avlägsnas. Någon form av infektion

rapporteras hos i median 1 procent (range 0–12%) av patienterna. I enstaka fall har också meningit (hjärnhinneinflammation) rapporterats. Någon direkt jämförelse med komplikationer och biverkningar vid konventionell behandling kan inte göras då samtliga studier är av typen ”före-efter” och graden av biverkningar före inledning av intratekal behandling ofta är bristfälligt rapporterade.

Då typen av komplikationer och biverkningar skiljer sig åt mellan konventionell behandling och intratekal behandling är det svårt att dra någon slutsats. Vid konventionell behandling är de morfinrelaterade biverkningarna ofta mycket svåra (vilket i sig är en indikation för intratekal behandling). Dessa biverkningar minskar vid intratekal behandling men istället introduceras en risk för andra biverkningar. Genom noggrann skötsel och adekvat handhavande kan infektionskomplikationer minskas. Den sammantagna risken för komplikationer/biverkningar vid intratekal behandling är mindre än 15–20 procent vilket är mindre än för konventionell behandling. Resultatets tillförlitlighet bedöms som låg på grund av stor variation vid redovisningen av komplikationer och biverkningar. Slutsatsen blir att intratekal behandling med extern pump möjligen innebär mindre risk för biverkningar/komplikationer jämfört med konventionell behandling (se tabell 9).

Tabell 9. Bedömning av tillförlitlighet enligt GRADE av effekt på komplikationer och biverkningar.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling (före-efter)				
Risk för komplikationer och biverkningar	n=1073 13 observationsstudier	Intratekal behandling med extern pump har färre biverkningar och komplikationer	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet för att intratekal behandling har färre komplikationer och biverkningar	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +2 baserat på måttlig eller hög risk för bias
Slutsats: Det är <i>möjligt</i> att intratekal behandling med extern pump jämfört med konventionell behandling har färre biverkningar och komplikationer men effektstorleken är osäker				

4.3.7 Sammanfattning av evidensgradering – extern pump

- Det är *troligt* att intratekal behandling med extern pump reducerar smärtan jämfört med konventionell behandling och att effekten är mycket stor (måttlig tillförlitlighet)
- Det är *möjligt* att intratekal behandling med extern pump reducerar systemisk opioiddos jämfört med konventionell behandling och att effekten är stor (låg tillförlitlighet)
- Det är *troligt* att intratekal behandling med extern pump förbättrar hälsorelaterad livskvalitet jämfört med konventionell behandling och att effekten är mycket stor (måttlig tillförlitlighet)

- Det är *möjligt* att intratekal behandling med extern pump reducerar depressions- och ångestsymtom jämfört med konventionell behandling, men effektstorleken bedöms som liten (låg tillförlitlighet)
- Det går inte att dra någon slutsats om intratekal behandling med extern pump påverkar funktionsförmågan jämfört med konventionell behandling (på grund av mycket låg tillförlitlighet i det vetenskapliga underlaget)
- Det är *möjligt* att intratekal behandling med extern pump medför färre komplikationer och biverkningar jämfört med konventionell behandling, men effektstorleken är osäker (låg tillförlitlighet)

4.4 Referat av rapport från Ontario Health – *intern pump*

4.4.1 Ingående studier – *intern pump*

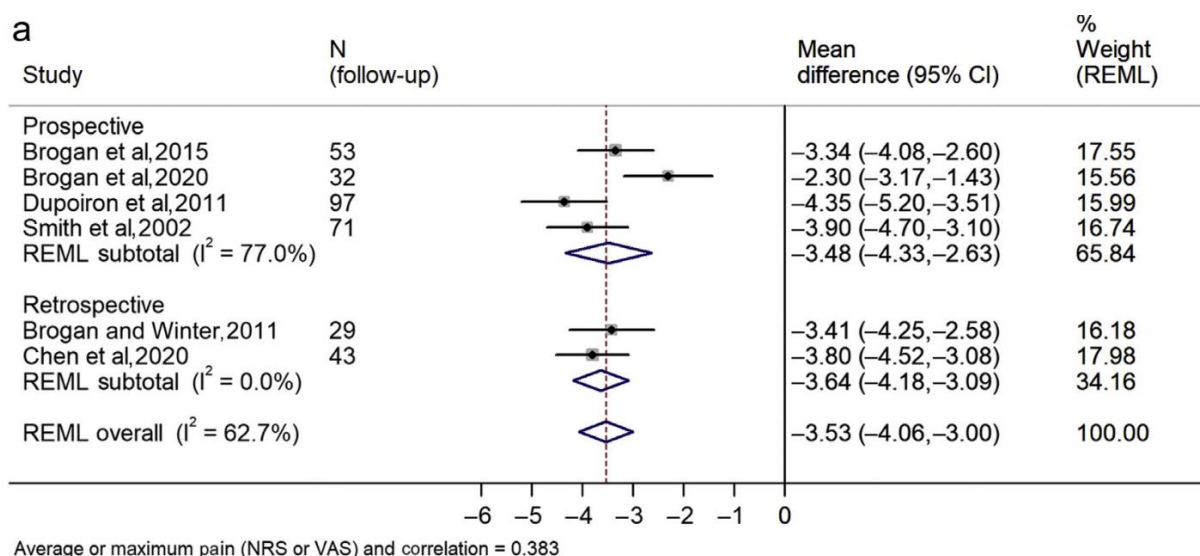
I detta kapitel refereras Ontario Health-rapporten (2024) som i sin analys av intratekal behandling med *intern pump* utgår från en systematisk översikt av Duarte (2023) som i sin tur bygger på 22 originalartiklar. En studie (Smith 2002; Smith 2005a; Smith 2005b) är en RCT som jämför intratekal behandling med konventionell behandling. Övriga studier är retrospektiva (12) respektive prospektiva (7) observationsstudier av "före-efter-typ". För närmare detaljer hänvisas till Ontario Health (2024).

4.4.2 Resultat och analys – *intern pump*

4.4.2.1 Smärta

Den systematiska översikten av Duarte (2023) visade konsekvent god smärtlindring efter intratekal behandling med *intern pump* jämfört med konventionell behandling. Alla studier utom en (RCT av Smith 2002) var "före-efter-studier" och uppföljningen varierade mellan 1 och 12 månader. Smärtminskningen uppgick till 30–50 procent vilket motsvarar en kliniskt relevant effekt.

Kvantitativt, visade en metaanalys med 4 prospektiva studier och 2 retrospektiva studier inkluderande totalt 325 patienter en signifikant reduktion av smärtintensiteten vid uppföljning efter 1 månad jämfört med baslinjemätningen med en medeldifferens på -3,53 (95% konfidensintervall: -4,05, -3,00) steg på en 10-gradig VAS-skala (figur 10).



Figur 10 (Med tillstånd återgiven enligt Duarte 2023). Skillnad i smärta uppmätt upp till 4 veckor efter behandling med intratekal smärtlindring med intern pump.

4.4.2.2 Systemisk opioiddos

Samtliga studier som mätte systemisk opioiddos visade en minskning efter intratekal behandling. I RCT-studien var den dagliga opioiddosen 50 mg i gruppen som erhöll intratekal behandling jämfört med 290 mg i gruppen som erhöll konventionell behandling vid uppföljning efter 4 veckor.

4.4.2.3 Hälsorelaterad livskvalitet

En studie, inkluderad i den systematiska översikten av Duarte (2023), rapporterade hälsorelaterad livskvalitet mätt enligt EQ-5D-index. Index förbättrades signifikant efter 6 månader jämfört med baslinjemätningen. Förändringen bedömdes vara kliniskt relevant. Efter 12 månader noterades ingen signifikant förändring vilket troligen förklaras av progression av grundsjukdomen.

4.4.2.4 Funktionsförmåga

Flera av studierna i översikten av Duarte (2023) visade att intratekal behandling som en följd av reducerad smärta och färre svåra biverkningar gjorde det möjligt för fler patienter att vara mobila istället för sängbundna.

4.4.2.5 Överlevnad

I RCT-studien från 2002 (Smith 2002) beskrivs att intratekal behandling med intern pump eventuellt förlänger överlevnaden jämfört med konventionell behandling. Den kumulativa överlevnaden efter 6

månader var 53,9 procent i gruppen som erhöll intratekal behandling jämfört med 37,2 procent i kontrollgruppen. Några slutsatser beträffande överlevnad kunde inte dras från övriga studier som var observationsstudier av typen ”före-efter”.

4.4.2.6 Komplikationer

Den systematiska översikten av Duarte (2023) summerar att postdural punktionshuvudvärk var den vanligaste komplikationen till inläggningen av intratekal kateter. Urinretention, illamående och kräkningar var de vanligaste biverkningarna med koppling till läkemedel. Dödsfall direkt relaterade till intratekal behandling var ovanliga. Tre studier rapporterade vardera ett dödsfall (pneumoni, lungemboli, akut njursvikt).

4.4.3 Sammanfattning av evidensgradering för *intern pump*

- Det är *troligt* att intratekal behandling reducerar smärtintensiteten jämfört med konventionell behandling (måttlig* till låg tillförlitlighet)
- Det är *troligt* att intratekal behandling med intern pump reducerar användningen av systemisk opioid jämfört med konventionell behandling (måttlig* till låg tillförlitlighet)
- Det är *möjligt* att intratekal behandling med intern pump förbättrar hälsorelaterad livskvalitet jämfört med konventionell behandling (låg tillförlitlighet)
- Det är *möjligt* att intratekal behandling med intern pump förbättrar funktionsförmågan jämfört med konventionell behandling (låg tillförlitlighet)
- Det går inte att dra någon slutsats om intratekal behandling med intern pump förbättrar överlevnaden jämfört med konventionell behandling (låg till mycket låg tillförlitlighet)
- Det är *troligt* att intratekal behandling med intern pump medför färre komplikationer och biverkningar jämfört med konventionell behandling (måttlig* till låg tillförlitlighet)

*Baserat på RCT av Smith (2002).

4.5 Jämförelse mellan *extern* och *intern pump*

4.5.1 Inkluderade studier

Tre av de inkluderade studierna jämför extern pump med intern pump (Díaz-Rodríguez 2024; Qin 2023; Neira 1995). För karaktäristika se tabell 3 och 10.

Díaz-Rodríguez (2024) är en retrospektiv jämförande kohortstudie där 60 patienter med extern pump jämförs med 72 patienter som behandlats med intern pump. Fördelningen mellan grupperna gjordes av

behandlande läkare och baserades bland annat på förväntad överlevnad. Effekt på smärta och förekomst av biverkningar och komplikationer registrerades efter 1, 3 och 6 månader. Resultaten visar ingen signifikant skillnad mellan grupperna avseende effekt på smärta respektive förekomst av nattlig smärta och/eller episodisk smärta. Extern pump uppvisade totalt fler komplikationer, men om nåldysfunktion exkluderades var andelen biverkningar/komplikationer lika mellan grupperna. Allvarliga komplikationer var mycket ovanliga i båda grupperna.

Qin (2023) är också en retrospektiv studie där man med hjälp av medicinska journaler jämför två grupper som erhåller intratekal smärtbehandling med extern respektive intern pump. Då gruppen som erhöll extern pump var betydligt större, hade lägre aktivitetsnivå (enligt *Karnofsky Performance Score*, *KPS*) och mer smärta än gruppen som erhöll intern pump genomfördes en ”propensity score matchning” för att få jämförbara grupper. Effekt på smärta, aktivitet (enligt *KPS*) och biverkningar/komplikationer mättes före inläggning av intratekal kateter och vid utskrivning från sjukhuset, vilket motsvarade cirka 2 veckor. Ingen skillnad i resultat kunde uppmätas mellan grupperna. Studien redovisar också en kostnadskalkyl som visar att inläggning av extern pump är billigare, men att underhållskostnaden för extern pump överstiger intern pump.

Neira (1995) är en förhållandevis tidig rapport som jämför 42 patienter med extern pump med 42 patienter som erhöll intern pump. Uppföljning av effekt på smärta gjordes under de första 15 dagarna efter start av behandling och biverkningar och komplikationer registreras efter 50 dagar. Effekten på smärta anges vara lika mellan grupperna medan typen av biverkningar skiljer sig åt med fler infektioner och serom i gruppen som erhöll extern pump.

Tabell 10. Inkluderade studier som jämför extern och intern pump.

Författare År Land	Studietyp Randomisering Inklusion	Kohort 1/ intervention	Kohort 2/ kontroll	Uppföljnings- intervall Utfallsmått	Resultat	Kommentarer
Díaz-Rodríguez 2024 Spanien	Jämförande retrospektiv kohortstudie n=136 Fördelning mellan kohorterna avgjordes av behandlande läkare. Karaktäristika lika mellan grupperna. KPS högre i intern kohort jmf med extern kohort.	ITB med extern pump (vanligen patienter med beräknad överlevnad < 3 mån) n=60	ITB med intern pump (vanligen patienter med beräknad överlevnad > 3 mån) n=72	Före, efter 1, 3 och 6 mån. VAS (0–10) KPS (0–10) – endast före	Effekt på smärta: ingen signifikant skillnad mellan grupperna (p=0,074) VAS (medeldifferens) efter 1mån: Extern: 5,25 skalsteg Intern: 4,43 skalsteg Ingen signifikant skillnad avseende nattlig smärta och episodisk smärta. Biverkningar och komplikationer: Extern: 43,3% Intern: 25,0% (p=0,026) Om nåldysfunktion exkluderas: Extern: 28,3% Intern: 25,0%	Patienter inkluderade 2009–2017 Intratekal morfindos lika mellan grupperna. Behov av systemisk opioiddos lika mellan grupperna. Intern krävde oftare sjukhusvård vid komplikationer (p=0,038) Mortalitet efter 6 mån: Intern: 66% Extern: 82,5% Infektioner, neurologiska komplikationer och ryggmärgs-kompression mycket sällsynta och lika mellan grupperna.

Författare År Land	Studietyp Randomisering Inklusion	Kohort 1/ intervention	Kohort 2/ kontroll	Uppföljnings- intervall Utfallsmått	Resultat	Kommentarer
Neira 1995 Spanien	Jämförande prospektiv kohortstudie n=84 Ej beskrivet hur fördelningen mellan grupperna gick till	ITB med extern pump n=42	ITB med intern pump n=42	Före, efter 24, 48 och 72 timmar därefter varannan dag till dag 15 Biverkningar och komplikationer 50 dagar VAS (redovisas endast före)	Effekt på smärta: Ingen signifikant skillnad på "Otillräcklig smärtlindring" Extern: 23,8% Intern: 14% (NS) Biverkningar och komplikationer: Sårinfektion: extern 9,5%, intern 0% (p<0,05) Serom: extern 9,5% intern 0% (p<0,05) För övriga biverkningar/komplikationer ingen signifikant skillnad mellan grupperna	Patienter inkluderade före 1995
Qin 2023 Kina	Jämförande retrospektiv kohortstudie Data från journalgranskning n=139	ITB med extern pump n=103 Efter propensity score matchning	ITB med intern pump n=36 Efter propensity score matchning	Före (vid inskrivning) samt efter (vid utskrivning) Extern pump tog kortare tid att implementera (13 vs.19 dagar, p<0,01) VAS (0–10) KPS (0–10)	Effekt på smärta: ingen signifikant skillnad mellan grupperna VAS (medeldifferens) minskning vid utskrivning: Extern: 4,5 skalsteg Intern: 5 skalsteg Biverkningar och komplikationer:	Patienter inkluderade 2019–2021 Hög aktivitetsförmåga i båda grupperna KPS=90 Lägre förekomst av infektioner för de med extern pump än tidigare studier visat bland annat

Författare År Land	Studietyp Randomisering Inklusion	Kohort 1/ intervention	Kohort 2/ kontroll	Uppföljnings- intervall Utfallsmått	Resultat	Kommentarer
	Efter propensity score matchning n=89	n=56	n=33		Ingen signifikant skillnad mellan grupperna Kostnader: Extern pump har lägre kostnad för initial implementering ($p < 0,001$) men har högre underhållskostnad per månad ($p < 0,001$)	pga. ökad användning av subkutana portar

4.5.2 Resultat, analys och evidensgradering

4.5.2.1 Smärta

Samtliga studier visar god effekt på smärta – oavsett val av extern eller intern pump. Ingen studie visar någon signifikant skillnad mellan extern och intern pump. Det är dock viktigt att understryka att gruppindelningen inte är gjord slumpvis (randomiserad) utan antingen bygger på patient- eller läkarbedömning alternativt på förväntad överlevnad, där kort förväntad överlevnad vanligtvis innebär val av extern pump. Bedömningen blir att effekten på smärta är lika stor för extern respektive intern pump. Tillförlitligheten av det sammanvägda resultatet bedöms som måttlig enligt tabell 11.

Tabell 11. Tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE för effekt på smärta.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling via <i>extern</i> pump jämfört med intratekal behandling via <i>intern</i> pump				
Skillnad VAS/NRS	n=305 3 icke-randomiserade jämförande studier (NRSI)	Det finns liten eller ingen skillnad i smärtlindrande effekt mellan extern respektive intern pump	⊕⊕⊕○ Måttlig tillförlitlighet	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +4 enligt grundregel för NRSI Risk för bias*: -1
* Studierna bedöms ha hög respektive måttlig risk för bias, främst på grund av risk för selektion och förekomst av okända faktorer (confounding factors) vid inklusion av patienterna.				
Slutsats: Det är troligt att det endast finns liten eller ingen skillnad i smärtlindrande effekt mellan extern respektive intern pump				

4.5.2.2 Komplikationer och biverkningar

Två av studierna (Díaz-Rodríguez 2024; Qin 2023) visar ingen skillnad av andelen patienter som drabbas av komplikationer eller biverkningar – om nåldysfunktion, som enkelt kan åtgärdas, räknas bort från den externa gruppen. Studien av Neira (1995) visar skillnad avseende infektion och serom där extern pump drabbas oftare än intern pump. För övriga komplikationer är resultaten lika mellan grupperna. Den högre förekomsten av infektioner i studien av Neira kan eventuellt ha sin grund i att rutinerna vid inläggning och skötsel av intratekal kateter inte var lika väl utvecklade som i senare studier. Sammanfattningsvis talar dessa tre studier för att biverkningsprofilerna ser olika ut mellan

extern och intern pump men att andelen patienter som drabbas av biverkan/komplikation är förhållandevis lika.

Vid tillförlitlighetsbedömningen görs avdrag för risk för bias och för bristande precision på grund av bristande systematik i redovisningen. Slutsatsen blir att det är *möjligt* att risken för komplikationer och biverkningar är lika mellan patienter som erhåller extern respektive intern pump (⊕⊕○○) (tabell 12).

Tabell 12. Tillförlitlighetsbedömning enligt GRADE avseende komplikationer och biverkningar.

Utfallsmått	Antal individer respektive studier	Sammanvägt resultat	Tillförlitlighet	Kommentar
Intratekal behandling via extern pump jämfört med intratekal behandling via intern pump				
Skillnad avseende komplikationer och biverkningar	n=305 3 icke-randomiserade jämförande studier (NRSI)	Det finns liten eller ingen skillnad avseende risken för komplikationer och biverkningar mellan extern respektive intern pump	⊕⊕○○ Låg tillförlitlighet	Tillförlitlighetsbedömningen startar på +4 enligt grundregel för NRSI Risk för bias*: -1 Precision**:-1
* Se tabell 11.				
**Varierande detaljeringsgrad och bristande beskrivningar av komplikationer såväl före som efter intratekal behandling				
Slutsats: Det är möjligt att det endast finns liten eller ingen skillnad avseende risken för komplikationer och biverkningar mellan extern respektive intern pump				

4.5.2.3 Sammanfattning av evidensgradering för jämförelse mellan extern och intern pump:

- Det är *troligt* att det endast finns liten eller ingen skillnad i smärtlindrande effekt mellan extern respektive intern pump (måttlig tillförlitlighet)
- Det är *möjligt* att det endast finns liten eller ingen skillnad avseende risken för komplikationer och biverkningar mellan extern respektive intern pump (låg tillförlitlighet)

5 Riktlinjer och rekommendationer

En nationell riktlinje och fem internationella riktlinjer om behandling av cancersmärta har identifierats. I nedanstående tabell citeras tre av dessa – den nationella, en europeisk och en amerikansk (se tabell 13). Samtliga rekommenderar att intratekal smärtbehandling används i de fall där patienten inte på ett tillfredsställande sätt svarar på konventionell behandling.

Tabell 13. Rekommendationer i nationella och internationella riktlinjer rörande intratekal behandling av cancersmärta.

Riktlinje	Slutsats avseende intratekal behandling
Nationellt vårdprogram för palliativ vård, ver 3.4 (RCC 2023)	"Spinal ⁹ smärtlindring bör prövas vid svår smärta då andra behandlingsmetoder inte ger tillräcklig smärtkontroll eller ger oacceptabla biverkningar. Med denna behandlingsmetod kan patienten vårdas i hemmet med hjälp av personal inom specialiserad palliativ hemsjukvård eller enheter med liknande kompetens."
American Society of Pain and Neuroscience, "Best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain," (Aman 2021)	"Intrathecal drug delivery using an implantable pump should be strongly considered in patients with cancer-related pain that is not responding to, or who develop side effects from conventional medical management."
ESMO (European Society for Medical Oncology) 2018 (Fallon 2018)	"Intrathecal drug delivery or epidural administration of opioids may be useful in patients with: (i) inadequate pain relief despite systemic opioid escalating doses and appropriate adjuvant analgesia; (ii) non-effective response to switching the opioid or the route of administration, as well as when side effects increase because of dose escalation; and (iii) life expectancy > 6 months justifies the use of an implantable i.t. pump

⁹ Spinal = intratekal

6 Klinisk praxis i Södra sjukvårdsregionen

I syfte att kartlägga förekomsten av patienter med svår cancerorsakad smärta inom specialiserad palliativ vård i Södra Sjukvårdsregionen genomfördes en punktprevalensmätning under vecka 39 2023 där patienter med >200 mg morfin/dygn registrerades. En genomgång av samtliga läkemedelslistor gjordes och beräkning utfördes av senaste veckans ekvivalenta perorala morfingdos/dygn i mg (stående ordination och extradoser). Sammanlagt registrerades 585 patienter med cancerdiagnos i palliativt skede, varav 116 patienter med pågående behandling med morfinekvivalenter över 200 mg/dygn. Fem patienter hade pågående intratekal behandling (se tabell 14).

Tabell 14. Antal patienter anslutna till specialiserad palliativ vård i de fyra regionerna i Södra sjukvårdsregionen och antal (andel) av dessa som krävde mer än 200 mg morfinekvivalenter/dygn och antalet som erhöll intratekal behandling.

Region	Totalt antal anslutna patienter med cancerdiagnos	Morfinekvivalenter över 200mg/dygn	Andel med mer än 200 mg/dygn (%)	Pågående intratekal behandling
Skåne	292	68	23	4
Halland	189	27	14	1
Blekinge	57	15	26	
Kronoberg	47	6	13	
Summa	585	116	20	5

I dialog med de specialiserade palliativa enheterna i de fyra regionerna har en uppskattning gjorts av hur många patienter som erhållit intratekal behandling under 2023. Denna visar att cirka 17–18 patienter i Skåne, cirka 1–3 patienter i Halland, cirka 1–2 patienter i Blekinge och cirka 1–2 patienter i Kronoberg erhöll intratekal behandling under 2023, således totalt cirka 20–24 patienter i hela Södra sjukvårdsregionen.

Baserat på ovannämnda punktprevalensmätning bör cirka 20 procent av alla patienter inom specialiserad palliativ vård bli föremål för utvärdering inför eventuell intratekal smärtbehandling. Alla patienter med hög morfingdos lämpar sig inte för intratekal behandling. Ansvariga inom den specialiserade palliativa vården i Södra sjukvårdsregionen har gjort bedömningen att cirka 80–90 patienter¹⁰ i ett första skede kan bli föremål för intratekal behandling under ett år. Jämfört med idag skulle detta innebära en tre- till fyrfaldig ökning av antalet patienter.

¹⁰ Beräkningen baseras på totalt antal patienter inskrivna i specialiserad palliativ vård och utgår från att cirka 15% av alla patienter med >200 mg morfin/dygn i ett första skede bör erbjudas intratekal behandling.

7 Organisatoriska aspekter¹¹

I Södra sjukvårdsregionen saknas det idag ett strukturerat arbetssätt för att identifiera patienter som kan bli hjälpta av intratekal smärtbehandling. För att uppnå detta måste kompetensen hos alla yrkesgrupper i alla regioner stärkas, såväl inom slutenvård som primärvård och kommunal hemsjukvård.

Även om det finns läkare som kan lägga in intratekala katetrar hos patienter med cancersmärta i samtliga regioner så är denna kompetens samlad på ett mycket litet antal personer, vilket innebär en påtaglig sårbarhet under jourtid, samt vid sjukdom, ledighet och pensionsavgång. I de tre mindre regionerna är dessutom patientflödet så litet att det också är svårt att upprätthålla kompetens för att hantera komplikationer. Inläggning av intern pump (implanterbar) pump utförs endast via neurokirurgiska kliniken på Skånes universitetssjukhus.

För att koordinera insatser för enskilda patienter i samverkan med slutenvård och avancerad sjukvård i hemmet (ASIH)/kommunal hemsjukvård finns i alla regioner enheter för specialiserad palliativ vård. I Region Blekinge och Region Kronoberg arbetar den specialiserade palliativa vården endast kontorstid, vilket innebär en sårbarhet vid komplikationer på jourtid. Slutenvårdsplatser för specialiserad palliativ vård finns enbart i Region Skåne.

ASIH saknas i regionerna Blekinge, Halland och Kronoberg vilket innebär att all sjukvård utanför sjukhus ges med stöd av den kommunala hemsjukvården som ofta har ett stort behov av stöd, kompetenshöjning och handledning.

¹¹ Underlag hämtat från förarbete till delprojekt 32 (Avancerad smärtbehandling i palliativ vård), Södra sjukvårdsregionen

8 Ekonomiska aspekter

8.1 Litteraturgenomgång

Relevant litteratur omfattar studier som utifrån ett ekonomiskt perspektiv (kostnads- och kostnadseffektivitet) jämför intratekal behandling (via extern eller intern pump) med konventionell behandling samt studier som jämför extern pump med intern pump. På samma sätt som litteraturgenomgången av klinisk evidens, utgick granskningen av den ekonomiska litteraturen om intern pump från den kanadensiska HTA-rapporten (Ontario Health 2024). Fyra relevanta internationella studier som innehöll en hälsoekonomisk utvärdering av intratekal pump jämfört med konventionell behandling identifierades. Tre avsåg extern pump och en studie, den kanadensiska HTA-rapportens egen kostnadseffektivitetsanalys, avsåg intern pump. Litteraturgenomgången identifierade ingen studie som analyserade kostnadseffektiviteten för intern pump jämfört med extern pump med relevans för svenska förhållanden.

8.1.1 Intratekal behandling med extern pump

Litteratursökningen identifierade två studier från Kina och en från Thailand som avsåg intratekal behandling med extern pump (Qin 2020; Qin 2023; Thepsuwan 2023). Dessa lästes i fulltext, men bedömdes alla tre ha låg kvalitet i sin rapportering av den ekonomiska analysen och saknade överförbarhet till svenska förhållanden. Artiklarna presenteras kortfattat i Appendix I. Eftersom det saknas studier med relevans för svenska förhållanden har HTA syd genomfört egna beräkningar avseende behandling med extern pump (se avsnitt Enkel kostnadseffektivitetsanalys).

8.1.2 Intratekal behandling med intern pump i jämförelse med konventionell behandling

I den kanadensiska HTA-rapporten (Ontario Health 2024) identifierades fyra studier fram till den 10 maj 2023 som var relevanta för rapportens ekonomiska frågeställning (Brogan 2013; Stearns 2016; Stearns 2019; University of Calgary 2018). HTA syds litteratursökning identifierade inga vetenskapliga artiklar utöver dem som identifierades i det kanadensiska arbetet avseende aktuell intervention och jämförelsealternativ.

Utifrån genomgången av litteraturen i den kanadensiska HTA-rapporten (Ontario Health 2024) konstaterade författarna att det ekonomiska underlaget för slutsatser om kostnadseffektiviteten av intratekal behandling med intern pump i jämförelse med konventionell behandling var begränsat. Studierna visade varierande resultat och det rådde också osäkerhet kring resultaten. Mot bakgrund av

detta gjordes inom ramen för det kanadensiska arbetet en primär kostnadseffektivitetsstudie utifrån ett "Ontario Ministry of Health" perspektiv med en tidshorisont på ett år.

Denna studie var en modellbaserad analys och avsåg patienter med cancer som var otillräckligt smärtlindrade med konventionell behandling och som hade en förväntad återstående livslängd på mer än 6–9 månader. Med konventionell behandling avsågs en minsta dygnsdos på 300 mg opioider. I modellen antogs ingen skillnad i förväntad återstående överlevnad mellan interventions- och jämförelsegrupp. Information om patientnytta, mätt som hälsorelaterad livskvalitet utifrån instrumentet EQ-5D, hämtades från en amerikansk studie (Stearns 2019). Kostnaderna hämtades från kostnadsscheman inom hälso- och sjukvården i Ontario.

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för intern pump jämfört med konventionell behandling beräknades till omkring 57 300 kanadensiska dollar (omkring 460 000 kronor). Sannolikheten för kostnadseffektivitet var 43 procent vid en betalningsvilja på 50 000 kanadensiska dollar (knappt 400 000 kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår. En ökning av betalningsviljan till 100 000 kanadensiska dollar gav i stället en sannolikhet för kostnadseffektivitet på 73 procent. Grundanalysen byggde på att inläggningen av den interna pumpen gjordes i öppenvård. I tillägg till grundanalysen analyserades också 15 olika scenarier, där två scenarier väsentligt påverkade beslutssituationen. Scenariot där inläggningen av pumpen gjordes i slutenvården i stället för i öppenvården innebar att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ökade till cirka 168 000 kanadensiska dollar (omkring 1 300 000 kronor) per vunnet levnadsår. I ett alternativt scenario, där det antogs att gruppen med konventionell behandling inte krävde ytterligare vårdutnyttjade till följd av otillräcklig smärtlindring och biverkningar ökade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 274 000 kanadensiska dollar (omkring 2 200 000 svenska kronor).

Författarnas slutsats av studien var att intratekal behandling med intern pump kan vara ett kostnadseffektivt alternativ beroende på beslutssituation. Studiens kvalitet avseende de ekonomiska aspekterna och överförbarheten till svenska förhållanden bedömdes som medelhög av HTA syds hälsoekonom. Även om kostnader och effekter var tydligt redovisade framkom viss osäkerhet i resultaten i den känslighetsanalys som utfördes. Den primära svagheten i studien var att information om patientnytta byggde på en amerikansk studie med ett fåtal patienter (Stearns 2019). Även om processen kring och omhändertagandet av patienter med cancer inom den specialiserade palliativa vården skiljer sig mellan Kanada och Sverige bidrar presentationen av scenarioanalyser till större möjlighet att överföra resultaten till ett svenskt sammanhang.

8.2 Enkel kostnadseffektivitetsanalys

Avseende jämförelse mellan extern pump och konventionell behandling hittades inga studier som var relevanta och överförbara till svenska förhållande i HTA syds litteraturgenomgång.

Av denna anledning gjordes inom projektet en enkel kostnadseffektivitetsanalys av behandling med extern pump i jämförelse med konventionell behandling utifrån ett 4-veckors, 12-veckors, och 24-veckors perspektiv. Primära antaganden i analysen var att alla patienter lever under hela uppföljningstiden och att patienter som får konventionell behandling inte har någon dosjustering av morfin under uppföljningen.

8.2.1 Hälsoeffekter

Avseende hälsoeffekter av behandling med extern pump i jämförelse med konventionell behandling identifierades en studie (Giglio 2022) som bedömdes kunna användas som underlag för en kostnadseffektivitetsanalys. Denna studie finns presenterad i HTA-rapportens del om klinisk evidens (se avsnitten 4.2 och 4.3) där tillförlitligheten av resultaten bedömdes som måttliga (se avsnitt 4.3.3) och risken för systematiska fel (risk för bias) som måttlig.

Studien är en prospektiv observationsstudie av 50 patienter med avancerad cancersjukdom och med en förväntad överlevnad kortare än tre månader där konventionell behandling (genomsnittlig opioiddos/dygn=360 mg) var otillräcklig för adekvat smärtlindring. Hälsoeffekterna före intratekal behandling och efter 2 respektive 4 veckors intratekal behandling utvärderades med bland annat EQ-5D-5L.

Före intratekal behandling värderades den genomsnittliga hälsorelaterade livskvaliteten (median), mätt med EQ-5D-5L, till -0,0089. Smärta och oro/depression var de dimensioner där patienterna rapporterade mest problem. Patienterna upplevde en signifikant förbättring av sin hälsorelaterade livskvalitet efter intratekal behandling och 2 veckor efter behandlingsstart var det genomsnittliga (median) EQ-5D-5L värdet 0,5282, vilket också noterades efter 4 veckor. I aktuell kostnadseffektivitetsanalys antar vi att patienter som får konventionell behandling har ett EQ-5D-5L bestående värde på -0,0089 upp till 6 månader efter baslinjemätningen. Patienter med extern pump antas ha ett EQ-5D värde på 0,5282 från och med 2 veckor efter behandlingsstart och upp till och med 6 månader.

8.2.2 Skattning av kostnader

Skattningen av kostnader utgick från ett Region Skåne-perspektiv och för de olika behandlingsalternativen beräknades kostnaderna per patient och olika tidsintervall.

En utmaning vid kvantifiering och värdering av kostnader för aktuell patientpopulation är att i stort sett alla patienter är anslutna till den specialiserade palliativa vården. Denna vårdform är i Region Skåne anslagsfinansierad med ett fast pris på 2 800 kronor per dygn. I den fasta dygnskostnaden ingår all vård och behandling samt läkemedel som en patient kan tänkas behöva under den tid han eller hon är inskriven i denna vårdform. Det saknas underlag för att avgöra om det faktiska resursutnyttjandet skiljer sig från det som täcks av denna grundkostnad. Beräkningarna har därför gjorts utifrån att kostnaden inte skiljer sig mellan behandlingsalternativen.

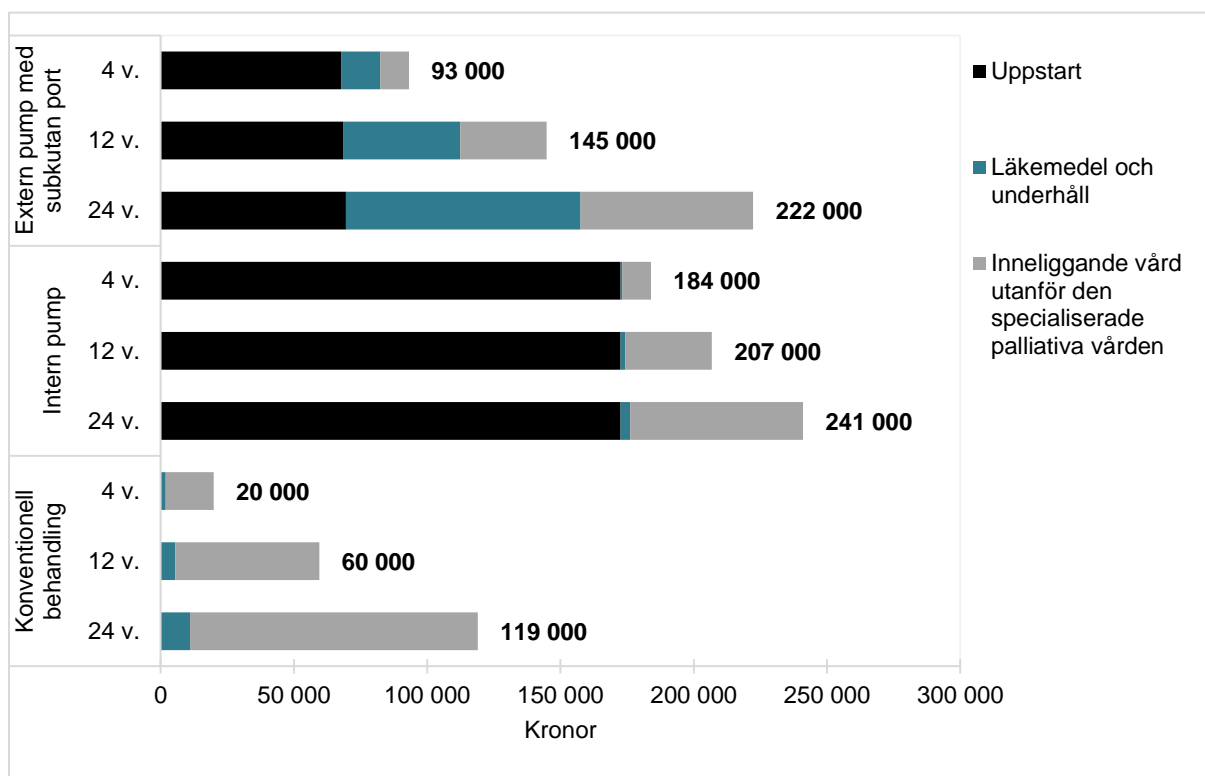
De kostnader som inkluderats i analysen är sådana som tydligt har kunnat identifierats och kvantifierats. Dessa har sammanförts i tre övergripande kostnadsposter: 1) uppstart, 2) läkemedel och underhåll samt 3) slutenvård utanför den specialiserade palliativa vården.

Uppstartskostnaden inkluderar kostnader för inköp av pump, kateter samt operationsvårdstillfälle för inläggning av katetern som kopplas till en extern respektive intern pump. Vid användning av extern pump kan denna antingen kopplas direkt till katetern eller anslutas via en subkutan port (se figurerna 1a–c i avsnitt 1 Bakgrund). Enligt sakkunniga från Region Skåne är det i nuläget vanligast med extern pump utan subkutan port. I vår analys har vi dock valt att utgå från att den externa pumpen ansluts via en subkutan port. Anledningarna till detta är att de flesta studier inom området relaterar till användning av subkutan port och att vi fann det svårt att få en tillräckligt bra kostnadsbild av alternativet utan port. I den fortsatta framställningen avses extern pump med subkutan port. Kostnadsposten läkemedel och underhåll inkluderar läkemedel samt underhåll av pump eller injektionsport inklusive kassett, slang och filter. Här bör noteras att vi för den externa pumpen kunde identifiera tydliga kostnader för läkemedel och underhåll. Detta var inte möjligt på samma sätt för den interna pumpen. För den ingår kostnaden för själva läkemedlet men inte administrationskostnaden för läkemedelspåfyllning. Detta betyder att kostnadsposten läkemedel och underhåll är något underskattad för den interna pumpen. Enligt projektets sakkunniggrupp är dock resursutnyttjandet avseende tid och material för läkemedelspåfyllning av intern pump relativt liten.

Det finns visst stöd i litteraturen för att patienter med konventionell behandling kräver fler slutenvårdstillfällen och fler akutbesök jämfört med patienter som får en intern pump (Stearns 2019). I den kanadensiska HTA-rapportens (Ontario Health 2024) hälsoekonomiska analys inkluderades en sådan kostnadspost utifrån fynden i artikeln av Stearns (2019). I våra kostnadsberäkningar inkluderade vi också en kostnadspost som prövar betydelsen av en skillnad i vårdutnyttjande kopplad till smärtor och morfinrelaterade biverkningar, med antagandet att konventionell behandling kräver fler slutenvårdstillfällen jämfört med extern pump. Då det inte var möjligt att få fram specifik information om vårdutnyttjande till följd av smärta och biverkningar gjordes ett antagande om generell vårdutnyttjande av slutenvård (specialiserad palliativ vård exkluderad) för de tre

behandlingsalternativen utifrån information i Region Skånes vårddatabaser (RSVD). Antaganden och beräkningsgrund för detta redovisas i Appendix I.

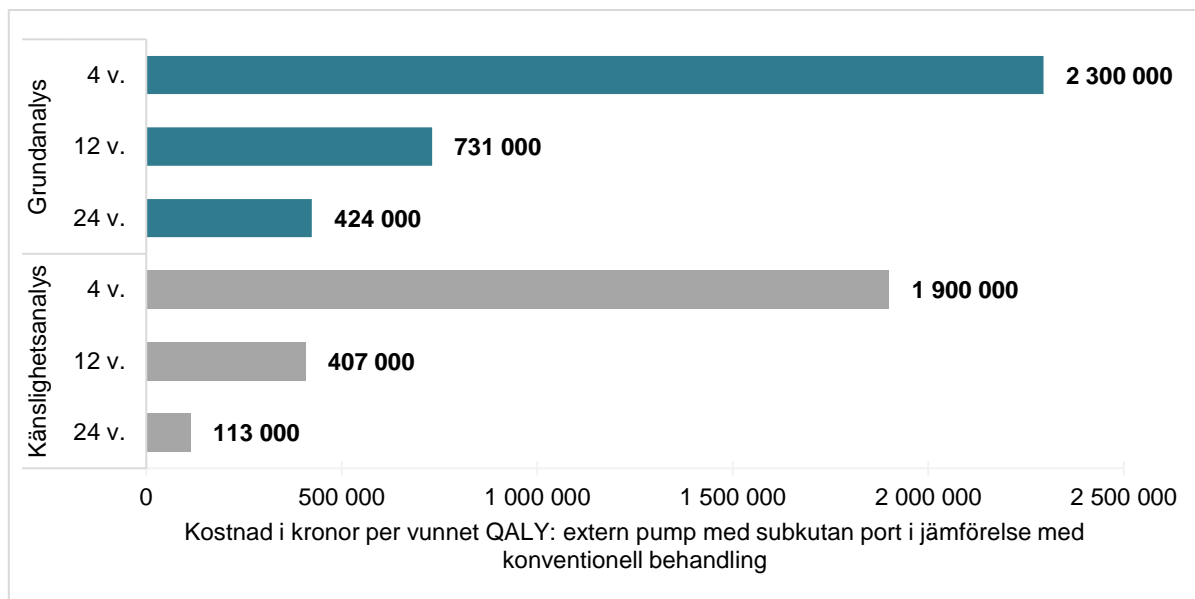
För kostnadseffektivitetsanalysen och också budgetpåverkansanalysen (se avsnitt 8.3) redovisas en grundanalys och en känslighetsanalys där skillnaden mellan analyserna avser kostnadernas storlek. I grundanalysen skattades kostnaden per patient som får behandling via extern pump under 12 veckor till 145 000 kronor. Motsvarande kostnad för intern pump och konventionell behandling var 207 000 respektive 60 000 kronor (figur 11). Uppstart utgör den procentuellt största kostnadsposten både för extern (knappt 50 procent) och intern (drygt 80 procent) pump i ett 12-veckorsperspektiv. Vid 24 veckor hade den totala kostnaden ökat till 222 000 kronor för extern pump och till 241 000 kronor för intern pump. Uppstartskostnadens andel av de totala kostnaderna hade då minskat till omkring 30 respektive 70 procent för respektive behandling. Detta till följd av att de rörliga kostnaderna för läkemedel, underhåll och inneliggande vård ökar över tid. Den dominerande kostnadsposten för konventionell behandling är, oavsett tidsperspektiv, kostnader för inneliggande vård. Se Appendix I för en detaljerad beskrivning av inkluderade kostnadsposter och enhetskostnader för respektive behandlingsalternativ för både grund- och känslighetsanalys.



Figur 11. Kostnader per patient avseende resursutnyttjande för de olika behandlingsalternativen. Siffrorna i fetstil avser totalkostnad per patient. Uppföljningstider 4 veckor, 12 veckor och 24 veckor. Kostnaderna uppskattade utifrån information i Region Skåne för år 2023. Grundanalys. v=veckor.

8.2.3 Resultat

Uppföljningstiden är av stor betydelse för den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår i aktuell analys. Ju längre tid en patient kan leva med den externa pumpen desto bättre utfall för kostnadseffektiviteten. För en behandlingstid på 12 veckor är den beräknade kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår 731 000 kronor enligt grundanalysen (figur 12). Resultaten visar också att när intratekal behandling med extern pump sätts in i ett sent skede, såsom exempelvis vid återstående livslängd på 4 veckor så blir kostnaden per hälsovinst mycket hög (över 2 miljoner kronor per kvalitetsjusterat levnadsår). Om behandlingstiden i stället närmar sig ett halvår är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår under 500 000 kronor. Känslighetsanalyserna som väger in kostnader för fler inläggningar på grund av otillräcklig smärtlindring och morfinrelaterade biverkningar för patienter med konventionell behandling pekar på något lägre kostnader per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Redovisning av skillnader i hälsoeffekter och kostnader som ligger till grund för beräkning av kostnadseffektkvoterna återfinns i Appendix I.



Figur 12. Kostnadseffektivitetsanalys av intratekal behandling med extern pump i jämförelse med konventionell behandling. Extern pump= Intratekal smärtbehandling med extern pump via subkutan port. Konventionell behandling= behandling med systemiska opioider 200 mg/per dygn. v=veckor.

Om kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår understiger en viss gräns, så kan en behandling anses vara kostnadseffektiv. Detta belopp brukar kallas tröskelvärde för samhällets betalningsvilja. Detta värde kan analyseras med vetenskapliga metoder, men det bestäms av samhällets värderingar och beslutsfattare. Idag finns ingen exakt gräns för hur mycket ett kvalitetsjusterat levnadsår får kosta för att bedömas som kostnadseffektiv i Sverige, men en kostnad under 100 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår brukar klassificeras som låg, mellan 100 000 och 500 000 kronor som måttlig, över 500 000 kronor som måttlig till hög, och över 1 miljon kronor som mycket hög (Socialstyrelsen [okänt år]). Denna klassificering används exempelvis av Socialstyrelsen i arbetet med nationella riktlinjer för vård och behandling.

I enlighet med Socialstyrelsens klassificering av kostnader per kvalitetsjusterat levnadsår tyder våra resultat på att intratekal smärtbehandling med extern pump är ett kostnadseffektivt alternativ i vissa situationer, såsom vid tidigt insatt behandling. I grundanalysen kan kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår bedömas som hög i ett 12-veckors perspektiv, men måttlig i ett 24-månadersperspektiv (figur 12). I känslighetsanalysen är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår måttlig i båda dessa tidsperspektiv.

Informationen om hälsoeffekter och kostnader som används i analysen är osäker och resultaten ska därför tolkas med försiktighet. När det gäller patienternas upplevda hälsorelaterade livskvalitet var utgångsläget enligt EQ-5D-5L mycket lågt, men med en väsentlig förbättring vid 4 veckor för dem med intratekal behandling. Patienterna som kvarstod på konventionell behandling antogs behålla sin

livskvalitet vid baslinjemätningen över tid, men ett alternativt scenario är att deras livskvalitet försämras ytterligare över tid. Detta skulle innebära en större skillnad i hälsovinst mellan grupperna och därmed en lägre kostnadseffektivkvot för intratekal behandling i jämförelse med konventionell behandling. Trots osäkerheten kring analyserna ger beräkningarna en indikation om mellan vilka intervall kostnadseffektiviteten ligger för extern pump i jämförelse med konventionell behandling.

8.3 Budgetpåverkansanalys

För att få en uppfattning om vad en utökad användning av intratekal behandling skulle få för ekonomiska konsekvenser för Södra sjukvårdsregionen har en förenklad budgetpåverkansanalys genomförts. Utifrån ett nuläge, år 2023, jämförs kostnaderna för patienter som får intratekal behandling och kostnaderna för patienter som sannolikt hade haft nytta av intratekal behandling men som endast får konventionell behandling, med kostnaderna för två alternativa nylägen där fler får tillgång till intratekal behandling. Mot bakgrund av tillgången till relevanta populations- och kostnadsdata var utgångspunkten ett Region Skåne-perspektiv. I en kompletterade analys extrapolerades resultaten för Skåne till Södra sjukvårdsregionen.

8.3.1 Antaganden om population och kostnader

Utifrån statistik i Region Skånes vårddatabaser (RSVD) fanns det drygt 2 000 unika patienter som någon gång under 2023 hade varit inskrivna i den specialiserade palliativa vården (ASIH och Palliativa slutenvården) i Region Skåne. Extrapoleras uppgifterna till hela Södra sjukvårdsregionen var under 2023 cirka 3 000 patienter i behov av specialiserad palliativ vård i Region Skåne, Blekinge, Kronoberg och Halland tillsammans.

Patienter som kan vara aktuella för intratekal behandling är dels de med svår cancerrelaterad smärta där höga doser av morfin¹² inte innebär tillräcklig smärtreducering, dels de med oönskade biverkningar av använda smärtläkemedel. I en prevalensmätning (avseende en vecka) inom delprojekt 32 (se avsnitt 6 Klinisk praxis i Södra Sjukvårdsregionen) uppskattades andelen patienter med höga doser av morfin till 23 procent bland dem som var inskrivna i den specialiserade palliativa vården i Region Skåne. Appliceras denna andel på statistiken från RSVD om antal patienter inskrivna i den specialiserade palliativa vården i Region Skåne under 2023 skulle 473 av dessa kunna vara aktuella för intratekal behandling. För hela Södra sjukvårdsregionen uppskattades andelen patienter med höga doser av morfin till 20 procent, vilket motsvarar cirka 600 patienter.

¹² En indikation på svårt smärta som används i kliniska studier är en dos på över 200 mg morfin per dygn (detta tröskelvärde används i delprojekt 32).

Det finns inga helt säkra uppgifter om hur många patienter som faktiskt får intratekal behandling, men enligt representanter för den specialiserade palliativa vården i Region Skåne erhöll 18 patienter intratekal behandling under 2023 (se avsnitt 6 Klinisk praxis i Södra Sjukvårdsregionen). Enligt information från neurokirurgiska kliniken på Skånes universitetssjukhus i Lund, där inläggningen av interna pumpar utförs, fick fem patienter i Region Skåne intern pump år 2023. Utifrån denna information antar vi att övriga 13 patienter (72 procent) erhöll extern pump. I hela Södra sjukvårdsregionen uppskattas att totalt 24 patienter erhöll intratekal behandling under 2023.

Med hänsyn till att inte alla patienter med hög morfingdos respektive svåra biverkningar av morfin lämpar sig för intratekal behandling har ansvariga inom den specialiserade palliativa vården gjort bedömningen att cirka 90 patienter i Södra sjukvårdsregionen, motsvarande 15 procent av patienter med mer än 200 mg morfin/dygn, skulle kunna vara aktuella för intratekal behandling *i ett första steg*. Cirka 60 av dessa patienter avser Region Skåne. Siffrorna är lågt räknade, men troligen rimliga då det kommer att krävas stora praktiska och logistiska insatser för att möjliggöra för fler patienter att erhålla intratekal behandling.

I budgetpåverkansanalysen har vi utgått från att andelen patienter som får intratekal behandling, i Region Skåne, ökar från 18 till 60 patienter. Det totala antalet patienter antas vara detsamma i nuläge och nyläge. I tabell 15 redovisas fördelning av patienter som fick extern pump, intern pump och konventionell behandling i ett nuläge (år 2023) respektive skattad fördelning för två nylägen. I det första nyläget (nyläge alternativ 1) antas fördelningen mellan extern och intern pump vara densamma som idag. I det alternativa nyläget (nyläge alternativ 2) antas alla patienter få en extern pump.

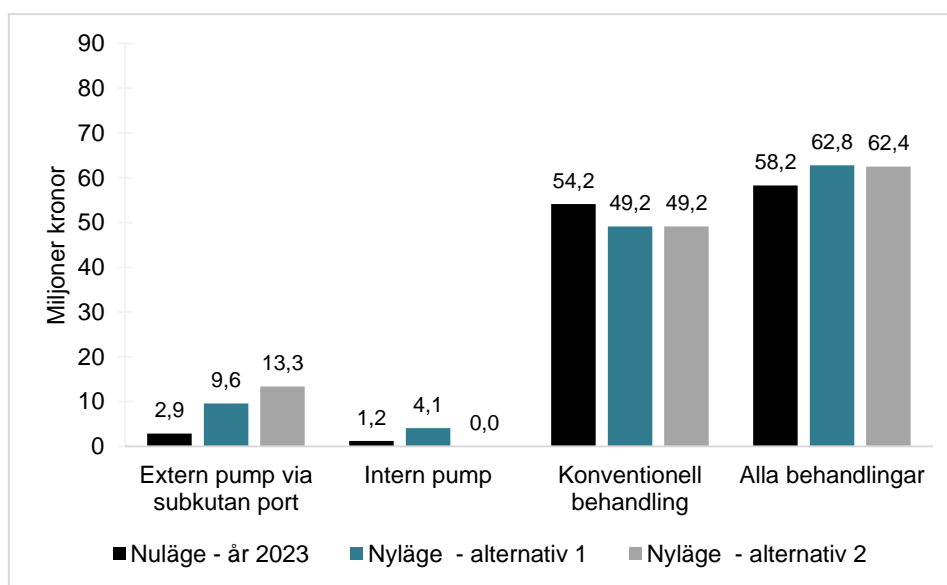
Tabell 15. Antal patienter som fått intratekal behandling med extern eller intern pump samt patienter med fortsatt konventionell behandling år 2023 samt skattat nyläge.

	Extern pump	Intern pump	Konventionell behandling	Alla behandlingar
Region Skåne – antal patienter				
Nuläge år 2023	13	5	455	473
Nyläge - alternativ 1	43	17	413	473
Nyläge - alternativ 2	60	0	413	473
Södra sjukvårdsregionen – antal patienter				
Nuläge år 2023	17	7	576	600
Nyläge - alternativ 1	63	27	510	600
Nyläge - alternativ 2	90	0	510	600

Kostnader och antaganden kring olika kostnadskomponenter för de olika behandlingsalternativen är desamma som användes i kostnadseffektivitetsanalysen (se avsnitt 8.2 Enkel kostnadseffektivitetsanalys). I budgetpåverkansanalysen antar vi ett 24-veckorsperspektiv, det vill säga alla patienter lever i sex månader och uppbär kostnader under dessa månader.

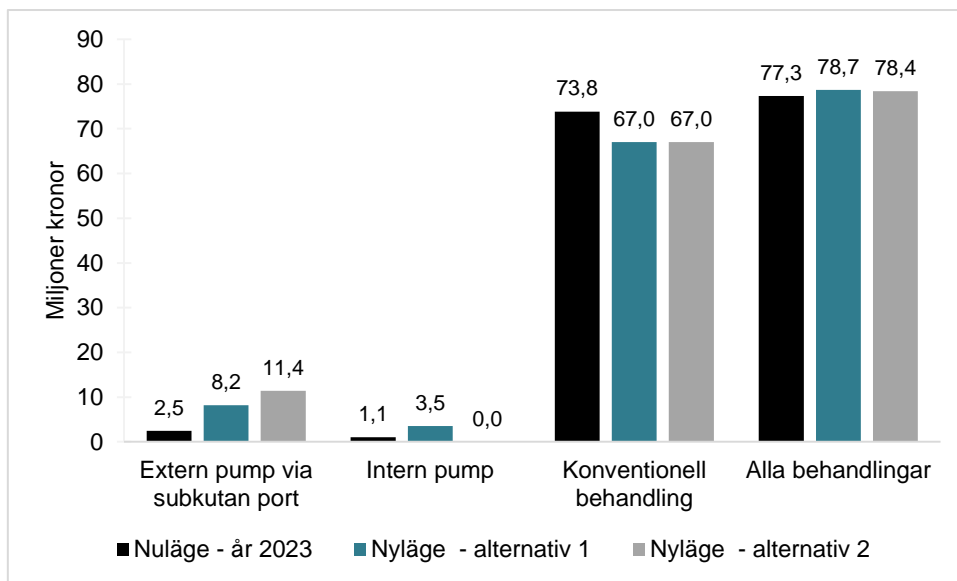
8.3.2 Kostnader för nuläge och nyläge

Grundanalysen för Region Skåne visar att en utökad användning av intratekal behandling för befintlig population skulle öka de totala kostnaderna med omkring 4,5 miljoner kronor, från omkring 58 miljoner kronor till omkring 62,5 i ett 6-månadersperspektiv (figur 13). Detta motsvarar en kostnadsökning med knappt 8 procent. Skillnaden i kostnad mellan de två olika nylägesalternativen var mycket liten.



Figur 13. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Grundanalys för Region Skåne. Perspektiv på kostnader: 24 veckor. Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump. Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.

I känslighetsanalysen, där vi antar ett något lägre vårdutnyttjande utanför den specialiserade palliativa vården för dem som får intratekal behandling och det omvända för dem som kvarstår på konventionell behandling (se Appendix I för beräkningsgrund) blir den totala kostnaden för både nuläge (77,3 miljoner kronor) och nylägen (78,7 respektive 78,4 miljoner kronor) (figur 14) högre jämfört med i grundanalysen. Kostnadsökningen blir däremot lägre, knappt 1,3 miljoner kronor motsvarande 2 procent. Den kompletterande redovisning där resultaten för Region Skåne extrapolerades till Södra sjukvårdsregionen återfinns i Appendix I. Både grund- och känslighetsanalysen indikerar att ett betydligt högre antal patienter i Region Skåne och i övriga Södra sjukvårdsregionen kan få möjlighet till både bättre smärtlindring och minskade morfinrelaterade biverkningar till en relativt liten kostnadsökning.



Figur 14. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Känslighetsanalys för Region Skåne. Perspektiv på kostnader: 24 veckor. Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump. Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.

I budgetpåverkansanalysen har vi antagit att en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump (nuläge respektive nyläge – alternativ 1) respektive att alla får extern pump (nyläge – alternativ 2). Skulle fördelning ändras till förmån för fler interna pumpar påverkas den framtida kostnadsbilden eftersom den interna pumpen är betydligt dyrare (se Appendix I). Analysen av den kliniska litteraturen har inte funnit någon evidens för skillnader mellan extern och intern pump avseende smärtreducering och morfinrelaterade biverkningar. Den interna pumpen har dock fördelar som bland annat handlar om ökad självständighet i vardagen.

En ökad användning av intratekal behandling tillsammans med en förändrad fördelning i nyttjandet av extern och intern pump innebär också att involverade kliniker kommer att påverkas resursmässigt i olika hög utsträckning. För extern pump krävs tillgång till generell operationskapacitet medan intern pump innebär resursåtgång inom den neurokirurgiska kliniken. På vilka sätt involverade aktörer skulle kunna påverkas resursmässigt har inte varit möjligt att analysera närmare i denna HTA-rapport.

9 Etiska aspekter

Vård av patienter i livets slut prioriteras högt inom hälso- och sjukvård och hos allmänheten i stort. I Prioritetsberedningens slutbetänkande om ”Prioriteringar i vården” från 2001 (SOU 2001:8) placeras palliativ vård i prioritetsgrupp 1 tillsammans med akut vård och vård vid livshotande tillstånd.

Smärtlindring uppfattas allmänt som en av de viktigaste uppgifterna för vården i livets slut (RCC 2023).

Denna rapportens slutsatser visar att intratekal behandling kan innebära god smärtlindring och troligen också ha en positiv effekt på den hälsorelaterade livskvaliteten hos patienter med otillräcklig effekt av konventionell smärtbehandling.

Vid genomgång av litteraturen har ett flertal studier identifierats som på olika sätt belyser etiska frågeställningar med koppling till intratekal behandling. Detta kapitel inleds med att kort referera dessa studier. Därefter genomförs en etisk analys utifrån ett antal etiska perspektiv.

9.1 Litteraturgenomgång

I Appendix J sammanfattas sex studier med ett etiskt fokus som identifierats i samband med litteratursökningen inför denna HTA-rapport. Intratekal smärtlindring beskrivs ofta som ”en sista utväg” när inte annan smärtbehandling fungerar, vilket skapar höga förväntningar hos såväl patient som anhöriga. Beslutet om intratekal smärtlindring är ofta svårt och kräver god kunskap såväl om metoden som om den enskilde patientens smärta. Det samlade intrycket är att intratekal behandling kan innebära en vändning för många patienter som både får en mer effektiv smärtlindring och dessutom kan bli kognitivt klarare och mer aktiva under sin sista tid i livet. Detta kan också innebära en dramatisk förändring för närstående som ”får sin anhörige tillbaka”. Samtidigt blir det tydligt vid genomgången av litteraturen att intratekal behandling måste föregås av en noggrann analys av den enskilda patientens smärta då smärtupplevelsen kan vara sammansatt av flera olika delar – fysisk, psykisk, social och existentiell. Flera artiklar betonar vikten av kompetens hos personal som ska identifiera rätt patient, ta beslut och sedan följa upp och stötta patienten under behandlingens gång. Intratekal behandling är en avancerad metod som kan vara skrämmande för såväl patient, och anhöriga som vårdpersonal.

9.2 Etisk analys

Nedan analyseras etiska för- och nackdelar samt aspekter av etisk betydelse som har bäring på beslut om att erbjuda eller avstå från intratekal behandling vid livets slut.

Sällanhändelse

Eftersom intratekal behandling endast passar relativt få patienter, kommer majoriteten som arbetar inom palliativ vård endast att stöta på ett fåtal patienter som får denna behandling. Det innebär att det är svårt att upprätthålla adekvat kompetens hos all personal inom palliativ vård. Det blir också svårt att bygga upp erfarenhet och rutiner, vilket bland annat försvårar identifiering av rätt patient och att hålla sig till enhetliga indikationer. En ofta förekommande lösning blir att centralisera verksamheten vilket förstås är fullt möjligt vad beträffar inläggning av kateter och eventuell pump, men däremot svårt när det gäller identifiering av rätt patient och långsiktig uppföljning. Allt sammantaget innebär detta att det dagliga ansvaret för att tillhandahålla intratekal behandling ofta kommer att falla på personal med relativt liten erfarenhet och kunskap av behandlingen. Det kan i sin tur inverka negativt på personalens upplevda trygghet liksom patienternas trygghet och i värsta fall även på den faktiska behandlingen. Detta är inte i sig ett skäl att avstå eftersom de positiva effekterna ändå kan överväga, men det är viktigt att vara medveten om de utmaningar som sammanhänger med att intratekal behandling kommer att vara en sällanhändelse.

Tveksamhet inför avancerad teknik

Palliativ vård karakteriseras av en existentiell och holistisk syn där fokus ligger på ”det mänskliga”. Detta kan innebära att personal inom palliativ vård föredrar, eller har mer erfarenhet av, att i första hand nyttja psykosociala och medicinska/teknologiska insatser som man känner sig van vid, snarare än avancerade teknologiska insatser (Randall 2006). Detta kan innebära att intratekal behandling inte kommer upp på agendan i den utsträckning som det borde göra, och/eller att det i vissa fall kan finnas en tveksamhet bland personal i palliativ vård att initiera intratekal behandling.

Göra gott respektive inte-skada-principen

Målsättningen med all hälso- och sjukvård ska vara att ”göra gott” och minimera risken att skada. Detta kan i vissa fall riskera att motverka valet av en behandling som i det enskilda fallet kan ha mycket goda effekter på grund av rädslan för biverkningar och komplikationer. Men det kan också innebära det motsatta, att man på grund av en övertro på behandlingen bortser från komplikationsriskerna. Denna problematik understryker på nytt vikten av god utbildning och förmåga att väga fördelar mot nackdelar för varje enskild patient och att detta görs i samråd med patienten och dennes anhöriga i enlighet med devisen: ”Inget om mig utan mig”¹³

¹³ Uttrycket myntades 2011 av den brittiske hälsovårdsministern Andrew Lansley med syftet att placera patienten i centrum vid beslut som rör patientens vård och behandling (GOV.UK 2011).

Värdighet – frihet – oberoende

Människor i livets slut kan uppleva att de förlorar sin värdighet. Det kan finnas många orsaker till detta, inklusive att lida svårt av smärta och att på grund av smärta bli begränsad i sin rörlighet och sina dagliga aktiviteter. Intratekal behandling har potential att avhjälpa just den sortens problem. Man kan därför förvänta sig att behandlingen kan stärka vissa patienters upplevelse av frihet, oberoende och värdighet – vilket också antyds av empiriska studier (Patel 2018).

Rättvisa

I Hälso- och sjukvårdslagen står: ”Vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet. Den som har det största behovet av hälso- och sjukvård ska ges företräde till vården” (SFS 2017:30, 3 kap. 1§). Hälso- och sjukvården ska alltså fördelas rättvist till alla och den med störst behov ska prioriteras (=behovsprincipen). Detta gäller också intratekal behandling där alla patienter oberoende av ålder, kön, etnicitet, religion eller socioekonomisk bakgrund ska ha lika rätt till behandlingen. En annan faktor är att geografiska förutsättningar inte ska ha betydelse, det vill säga att en patient långt från universitetssjukhuset ska ha lika goda möjligheter att få den vård hon behöver som en patient som bor granne med universitetssjukhuset. Utöver geografisk orättvisa kan patienter och anhöriga ha olika förutsättningar och kunskapsbakgrund samt olika personlighet såtillvida att vissa ”står på sig” medan vissa finner sig i vad andra bestämmer. Till viss del kan vi genom information och utbildning (till både personal och patienter) motverka orättvisa. Avseende intratekal behandling som är en komplex behandling finns emellertid tydliga risker att denna kan komma att bli särskilt ojämnt fördelad, exempelvis beroende på geografi och utbildningsnivå. Det är viktigt att den palliativa vården kontinuerligt arbetar för att motverka sådana orättvisor avseende fördelningen av vårdens resurser.

Prioriteringar och undanträngningseffekter

Prioritering handlar om hur vi bäst använder våra resurser avseende såväl personal som pengar inom ramen för en begränsad budget. Den palliativa perioden blir ofta kort och åtgärder som ger nytta under längre tid kan i vissa fall prioriteringsmässigt gå före. Samtidigt uppfattas svår smärta generellt som ett stort behov, vilket talar för en hög prioritetsgrad även om tiden kan vara relativt kort. Även om prioritetsgraden är hög finns det ett flertal praktiska och konkreta hinder som motverkar möjligheten att erbjuda intratekal behandling. Till dessa hinder hör till exempel brist på operationsresurser, brist på kompetens och ett flertal hinder av logistisk art. Det saknas också tydliga riktlinjer. Eftersom tillgången på operationssalar och personal som kan anlägga intratekal kateter är starkt begränsad, måste det nog beaktas vilka insatser som riskerar att trängas undan som en konsekvens av ökad användning av intratekal smärtbehandling.

Autonomi – medbestämmande

Här ryms patientens rätt att delta i beslut om egen behandling. Detta kan avsevärt försvåras av att patienter aktuella för intratekal smärtlindring kan vara kognitivt påverkade av höga morfindoser. Efter intratekal behandling kan man i många fall som en följd av mindre systembiverkningar förvänta sig att patienten kan tänka klarare och därmed öka sin förmåga att vara involverad i beslut som rör den egna sjukdomen. Effektivare smärtlindring med färre biverkningar ger också större möjligheter till ökat oberoende vilket i sin tur kan innebära mindre belastning för anhöriga och vårdpersonal. Detta talar för att intratekal behandling kan leda till förbättringar avseende patientens förmåga att vara både oberoende och medbestämmande i andra viktiga frågor, vilket bör räknas till fördel för den intratekala behandlingen.

Trygghet

Patientcentrerad (personcentrerad) vård är nära kopplat till trygghet, exempelvis gällande vad som väntar och vem man vänder sig till i olika situationer. För en patient med cancersjukdom i palliativt skede finns ofta en rädsla och ångest inför smärta som inte kan lindras på ett tillfredsställande sätt med konventionella metoder. Vetskapen om möjlighet till smärtlindring med hjälp av intratekal kateter kan då innebära trygghet för vissa patienter medan andra inte behöver specifik kännedom om alla tekniska möjligheter utan enbart vill känna en trygghet i att den personal som ingår i teamet har olika ”verktyg” i sin ”verktygslåda” och att det finns hjälp i alla situationer.

Tredje part

Den svårt cancersjuka patienten lever ofta mycket nära anhöriga varför val av behandling och effekterna/konsekvenserna av denna i hög grad också påverkar närstående (tredje part). I första hand tänker man på att en förbättrad smärtlindring minskar bördan för anhöriga genom ökat oberoende och ökad självständighet, men också genom ökad livskvalitet med mindre ångest och nedstämdhet. Å andra sidan kan intratekal behandling öka kraven på anhörig när det gäller skötsel och stöd till exempel för patienter med extern pump. Det är kontroversiellt i vilken mån effekter på tredje part bör beaktas vid prioriteringsbeslut (Broqvist 2017), men det är i varje fall inte etiskt självklart att sådana effekter bör ignoreras.

10 Identifierade kunskapsluckor

Effekten av intratekal behandling på smärtupplevelsen är väl studerad för såväl intern som extern pump. Däremot brister underlagen avseende effekt på hälsorelaterad livskvalitet, funktionsförmåga och vårdutnyttjande, liksom hälsoekonomiska kalkyler i en svensk kontext.

Det saknas också studier som studerar optimal tidpunkt och optimala kriterier för intratekal behandling. I dialogen med patient- och närstående företrädare framkom en oro för att man avvaktar till alltför sent i sjukdomsförloppet med intratekal behandling.

Även om det finns flera internationella studier som belyser kvalitativa aspekter vid intratekal behandling så har ingen svensk studie identifierats. Betydelsen av trygghet, autonomi och oberoende behöver utvärderas mer, inte minst i en svensk kontext.

11 Diskussion

God smärtlindring är A och O, men samtidigt en stor utmaning vid avancerad cancer. Även om kunskapen om effektiv smärtlindring tagit stora steg framåt under det senaste decenniet så är förekomsten av svår smärta fortfarande hög hos patienter med avancerad eller terminal cancersjukdom.

Intratekal administrering av läkemedel mot smärta introducerades för mer än 40 år sedan (Nitescu 1998). Trots detta ser användningen olika ut i olika delar av världen. I Sverige varierar bruket av intratekal smärtbehandling mellan olika regioner.

Denna rapport utvärderar den vetenskapliga evidensen för effekten av intratekal behandling hos patienter som inte uppnår optimal smärtlindring med andra metoder – ett tillstånd som ofta benämns refraktär smärta. Ett genomgående metodologiskt problem i litteraturen är att begreppet refraktär smärta tolkas olika (Mercadante 2023). Till exempel framgår det inte alltid vilka andra metoder som prövats och inte heller om patienten blivit föremål för en helhetsbedömning av vårdpersonal med adekvat kompetens.

Intratekal behandling ges antingen via extern pump eller via intern (implanterad) pump. För intern pump hänvisar vi i denna rapport till en nyligen publicerad HTA-rapport från Ontario Health, Kanada. Sammantaget visar HTA syds rapport att intratekal behandling av refraktär cancerorsakad smärta, oberoende av typ av pump, innebär bättre smärtlindring än konventionell behandling. Resultaten visar också att den systemiska dosen av opioid (morfin) minskar och att den hälsorelaterade livskvaliteten förbättras. Effekten på depression- och ångestsymtom, funktionsförmåga och överlevnad är däremot mera osäkra baserat på den litteratur som värderats.

Även om effekten på smärtupplevelsen för extern och intern pump är väsentligen lika har de båda metoderna olika biverknings- och komplikationsprofiler. Extern pump är behäftad med fler kateterrelaterade komplikationer, där ändrat kateterläge är vanligast. Detta bekräftas i en helt nyligen publicerad svensk studie som belyser behandlingsrelaterade komplikationer hos 53 patienter med extern pump (Bengtsson 2024¹⁴). Intern pump ökar patientens frihetsgrader, men innebär en betydligt större initial kostnad. Av denna anledning är det praxis i många länder, inklusive Sverige, att välja intern pump endast i de fall där den förväntade överlevnaden är mer än 3 månader. Valet mellan extern och intern pump kan också påverkas av praktiska förutsättningar. I vår dialog med patient- och närstående rådet framkom att valet av pump, ur ett patientperspektiv, är underordnat beslutet om att överhuvudtaget välja intratekal behandling.

¹⁴ Studien publicerades efter denna rapportens uppdaterade sökning.

Samtliga 15 studier som inkluderats i denna rapport om extern pump, liksom 21 av 22 studier i den kanadensiska rapporten om intern pump, är av typen ”före-efter”, det vill säga att patienten är sin egen kontroll. Skälet för detta är att det av flertalet författare bedöms som oetiskt att randomisera svårt cancersjuka patienter med refraktär smärta. Trots detta finns i underlaget för intern pump en jämförande studie (Smith 2002) som randomiserade patienter med svår smärta mellan intratekal och konventionell smärtbehandling. Det är intressant att notera att även patienter som i denna studie fortsatte med konventionell behandling rapporterade minskad smärta vilket understryker utmaningen att välja rätt patient för intratekal behandling samtidigt som det troligen också finns en effekt av skärpt smärtanalys och ökad uppmärksamhet för den enskilde patientens smärtupplevelse.

Sammanfattningsvis visar denna rapport att intratekal smärtbehandling är ett alternativ när annan behandling sviktar. Valet av intratekal administrering bör emellertid föregås av en kompetent smärtanalys och värdering av andra metoder.

Data från Södra sjukvårdsregionen visar att användningen av intratekal behandling i förhållande till antalet patienter med höga morfindoser är låg. Det kan finnas flera orsaker till detta, men mycket talar för att kunskapen om intratekal behandling behöver förbättras vilket då också med stor sannolikhet innebär att fler patienter kan bli aktuella för behandling.

De hälsoekonomiska analyserna pekar på att behandling med intratekal smärtlindring ger hälsovinster samtidigt med ökade kostnader. Beräkningen av kostnadseffektiviteten är beroende av hur länge patienten med cancer har smärtlindring med hjälp av intratekal pump. För patienter som bedöms bli aktuella för intratekal pump stöder analysen tidigt insatt behandling. Således kan det, ur såväl etisk som ekonomisk synpunkt, vara av vikt att inleda behandlingen i ett tidigt skede så att patienten får nytta av behandlingen under en längre tid. Budgetpåverkansanalysen indikerar att betydligt fler patienter i Region Skåne och övriga Södra sjukvårdsregionen kan få möjlighet till både bättre smärtlindring och minskade morfinrelaterade biverkningar till en relativt liten kostnadsökning.

12 Referenser

Aman MM, Mahmoud A, Deer T, Sayed D, Hagedorn JM, Brogan SE, et al. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain. *J Pain Res.* 2021;16(14):2139-2164. doi: 10.2147/JPR.S315585

Bengtsson L, Thörn SE, Dyrehag LE, Gräbel O & Andréll P. Intrathecal pain treatment for severe pain in patients with terminal cancer: a retrospective analysis of treatment-related complications and side effects. *Scand J Pain.* 2024;24(1). doi: 10.1515/sjpain-2024-0041

Box GEP & Cox DR. An analysis of transformations. *Journal of the Royal Statistical Society Series B.* 1964;26(2):211-52.

Brogan SE, Winter NB, Abiodun A & Safarpour R. A cost utilization analysis of intrathecal therapy for refractory cancer pain: identifying factors associated with cost benefit. *Pain Med.* 2013;14(4):478-86. doi: 10.1111/pme.12060

Brogan SE, Winter NB & Okifuji A. Prospective observational study of patient-controlled intrathecal analgesia: impact on cancer-associated symptoms, breakthrough pain control, and patient satisfaction. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(4):369-75. doi: 10.1097/AAP.0000000000000251

Broqvist M, Sandman L, Widenlou Nordmark A & Edin U. Nationell modell för öppna prioriteringar inom hälso- och sjukvård: ett verktyg för rangordning. Linköping: Linköping University Electronic Press; 2017. Tillgänglig via: <https://liu.se/artikel/nationell-modell-for-oppna-prioriteringar>

Cahana A, Arigoni F & Robert L. Attitudes and beliefs regarding the role of interventional pain management at the end-of-life among caregivers: a 4-year perspective. *Pain Pract.* 2007;7(2):103-9. doi: 10.1111/j.1533-2500.2007.00117.x

Cheng KI, Tang CS, Chu KS, Yip NS, Yu KL & Tseng CK. Retrospective investigation of intermittent bolus intrathecal morphine for cancer pain patients. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.* 1993;9(11):632-42

Cheng Y, Wang L, Zha Z & Zhao X. Effects of family integrated care on refractory cancer-related pain receiving intrathecal morphine pump therapy: a cohort study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(4):2163-2170. doi: 10.21037/apm-20-1293

Deer TR, Caraway DL, Wallace MS. A definition of refractory pain to help determine suitability for device implantation. *Neuromodulation.* 2014;17(8):711-5. doi: 10.1111/ner.12263

Díaz-Rodríguez D. Influencia del tipo de dispositivo de infusión intratecal en el manejo del paciente con dolor oncológico moderado-severo [Avhandling]. 2022. [citerad 2024-08-06] Tillgänglig via: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132796/D%c3%8dAZ%20RODR%c3%8dGUEZ%2c%20Di%20ego%20Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Díaz-Rodríguez D, Fontán-Atalaya IM, Peralta-Espinosa E & Fernández-Torres B. Differences in efficacy and safety between intrathecal infusion devices in cancer pain. *Pain Pract.* 2024;24(1):42-51. doi: 10.1111/papr.13279

Ding Y, Deng H & Peng J. Clinical observation of the treatment of refractory cancer pain with cancer pain information platform and IDDS under home analgesia mode: a retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(27):e38765. doi: 10.1097/MD.00000000000038765

Duarte R, Copley S, Nevitt S, Maden M, Al-Ali AM, Dupouiron D, et al. Effectiveness and safety of intrathecal drug delivery systems for the management of cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Neuromodulation.* 2023;26(6):1126-1141. doi: 10.1016/j.neurom.2022.03.003

Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv166-iv191. doi: 10.1093/annonc/mdy152

Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, Kinman JL & Strom BL. Defining the clinically important difference in pain outcome measures. *Pain.* 2000;88(3):287-294. doi: 10.1016/S0304-3959(00)00339-0

Fernández-Torres B, Fontán-Atalaya IM, Peralta-Espinosa E & Díaz-Rodríguez D. Predictive factors for efficacy and safety of intrathecal infusion devices for oncological pain. *Br J Pain.* 2023;17(6):569-578. doi: 10.1177/20494637231198231

GOV.UK. Speech: 30 September 2011, Andrew Lansley, National launch – Right Care ‘Shared Decision Making’ programme [Internet]. London; 2011. [uppdaterat 2011-09-30; citerat 2024-10-04]

Giglio M, Preziosa A, Mele R, Brienza N, Grasso S & Puntillo F. Effects of an intrathecal drug delivery system connected to a subcutaneous port on pain, mood and quality of life in end stage cancer patients: an observational study. *Cancer Control.* 2022;29:10732748221133752. doi: 10.1177/10732748221133752

Hawley P, Beddard-Huber E, Grose C, McDonald W, Lobb D & Malysh L. Intrathecal infusions for intractable cancer pain: a qualitative study of the impact on a case series of patients and caregivers. *Pain Res Manag.* 2009;14(5):371-9. doi: 10.1155/2009/538675

KPP Databas [Internet]. Stockholm: Sveriges kommuner och regioner; [data hämtad från 2024]. Tillgänglig via:
<https://skr.se/skr/halsasjukvard/ekonomiavgifter/kostnadperpatientkpp/kppdatabas.46722.html>

Liu HJ, Li WY, Chen HF, Cheng ZQ & Jin Y. Long-term intrathecal analgesia with a wireless analgesia pump system in the home care of patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2017;34(2):148-153. doi: 10.1177/1049909115615110

Luo D, Wan X, Liu J & Tong T. Optimally estimating the sample mean from the sample size, median, mid-range, and/or mid-quartile range. *Statistical Methods in Medical Research*. 2016;27(6):1785-805

Ma K, Jin Y, Wang L, Feng ZY, Song T, Yang XQ, et al. Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled noninferiority trial. *Pain*. 2020;161(11): 2502-2510. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001957

Madrid JL, Fatela LV, Lobato RD & Gozalo A. Intrathecal therapy: Rationale, technique, clinical results. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1987;85:60-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02671.x

Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. *Clin J Pain*. 2007;23(9):793-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181565d17

Mercadante S. Refractory cancer pain and intrathecal therapy: critical review of a systematic review. *Pain Ther*. 2023;12(3):645-654. doi: 10.1007/s40122-023-00507-z

McGrath S, Zhao X, Steele R & Benedetti A. *estmeansd*: Estimating the sample mean and standard Deviation from Commonly Reported Quantiles in Meta-Analysis. [R package version 1.0.1]. 2023. Tillgänglig via: <https://CRAN.R-project.org/package=estmeansd>

Neira F, Ortega JL, Martínez F, Murillo H & Carrasco-Jiménez, MS. The Du Pen intrathecal catheter: alternative to multidose sequential mechanical infusion systems for management of cancer pain? *Pain Clinic*, 1995;8(4):353-363.

NHLBI. Study Quality Assessment Tools: Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group [Internet]. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). [updaterad juli 2021; citerad 2024-06-28] Tillgänglig via:
<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>

Nitescu P, Sjöberg M, Appelgren L & Curelaru I. Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of "refractory" cancer pain. *Clin J Pain*. 1995;11(1):45-62. doi: 10.1097/00002508-199503000-00006

Nitescu P, Appelgren L & Curelaru I. Svår smärta lindras med intratekal infusion. *Patienten styr, behandlingen kan ges i hemmet. Läkartidningen*. 1998;95(3):166-72.

Ontario Health. Intrathecal Drug Delivery Systems for Cancer Pain: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2024;24(2):1-162. Tillgänglig via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10855886>

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z & Elmagarmid, A. Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*. 2016; 5: 1-10.

Patel N, Huddart M, Makins H, Mitchell T, Gibbins JL, Graterol J, et al. 'Was it worth it?' Intrathecal analgesia for cancer pain: a qualitative study exploring the views of family carers. *Palliat Med*. 2018;32(1):287-293. doi: 10.1177/0269216317723777

Qin W, Li Y, Liu B, Liu Y, Zhang Y, Zhang X, et al. Intrathecal morphine infusion therapy via a percutaneous port for refractory cancer pain in China: an efficacy, safety and cost utilization analysis. *J Pain Res*. 2020;13:231-237. doi: 10.2147/JPR.S233905

Qin W, Zhao L, Liu B, Yang Y, Mao P, Xu L, et al. Comparison of external system and implanted system in intrathecal therapy for refractory cancer pain in China: a retrospective study. *Brain Behav*. 2023;13(1):e2851. doi: 10.1002/brb3.2851

Randall, F & Silcock Downie, R. *The philosophy of palliative care: critique and reconstruction*. Oxford: Oxford University Press; 2006.

Regionala cancercentrum i samverkan. Nationellt vårdprogram: Palliativ vård [Internet]. Stockholm: Regionala cancercentrum i samverkan (RCC); 2023. Tillgänglig via: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/rehabilitering-palliativ-var/vardprogram/nationellt-vardprogram-palliativ-var.pdf>

The Retraction Watch Database [Internet]. New York: The Center for Scientific Integrity; 2018. ISSN: 2692-4579. [citerad 2024-09-25]. Tillgänglig via: <http://retractiondatabase.org>

Salaffi F, Stancati A, Silvestri CA, Ciapetti A & Grassi W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004; 8(4):283-91. doi: 10.1016/j.ejpain.2003.09.004

SBU. Granskningsmall: Mall för kvalitetsgranskning av empiriska hälsoekonomiska studier [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). 2017. Tillgänglig via: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/mall_empirisk_halsoekonomi.pdf

SBU. Granskningsmall: Bedömning av icke-randomiserade studier av interventioner [Internet]. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). 2020. [Tidigare version. För aktuell version se: https://www.sbu.se/globalassets/ebm/bedomning-av-risk-for-bias-_nrsi.pdf]

Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, redaktörer. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [Internet]. The GRADE Working Group; 2013. Tillgänglig via: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>

Schünemann HJ, Neumann I, Hultcrantz M, Brignardello-Petersen R, Zeng L, Murad MH, et al; GRADE Working Group. GRADE guidance 35: update on rating imprecision for assessing contextualized certainty of evidence and making decisions. *J Clin Epidemiol*. 2022;150:225-242. doi: 10.1016/j.jclinepi.2022.07.015

SFS 2017:30. Hälso- och sjukvårdslag. Tillgänglig via: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/halso-och-sjukvardslag-201730_sfs-2017-30/

Sjöberg M, Appelgren L, Einarsson S, Hultman E, Linder LE, Nitescu P, et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in "refractory" cancer pain: I. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1991;35(1):30-43. doi: 10.1111/j.1399-6576.1991.tb03237.x

Sjöberg M, Nitescu P, Appelgren L & Curelaru I. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain: results from a morphine, bupivacaine dose regimen of 0.5:4.75 mg/ml. *Anesthesiology*. 1994;80(2):284-97. doi: 10.1097/0000542-199402000-00008

Smith TJ & Coyne PJ. Implantable drug delivery systems (IDDS) after failure of comprehensive medical management (CMM) can palliate symptoms in the most refractory cancer pain patients. *J Palliat Med*. 2005a;8(4):736-42. doi: 10.1089/jpm.2005.8.736

Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, et al. An implantable drug delivery system (IDDS) for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management (CMM). *Ann Oncol*. 2005b;16(5):825-33. doi: 10.1093/annonc/mdi156

Smith TJ, Staats PS, Deer T, Stearns LJ, Rauck RL, Boortz-Marx RL, et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for

refractory cancer pain: impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *J Clin Oncol*. 2002; 20(19):4040-9. doi: 10.1200/JCO.2002.02.118

Snijders RAH, Brom L, Theunissen M, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15(3):591. doi: 10.3390/cancers15030591

Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer: metodbeskrivning [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; [okänt år; citerad 2024-11-05]. Tillgänglig via: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/nationella-riktlinjer/nationella-riktlinjer-metodbeskrivning.pdf>

SOU 2001:8. Prioriteringar i vården - Perspektiv för politiker, profession och medborgare. Tillgänglig via: <https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/statens-offentliga-utredningar/2001/01/sou-20018/>

Stearns LJ, Hinnenthal JA, Hammond K, Berryman E & Janjan NA. Health services utilization and payments in patients with cancer pain: a comparison of intrathecal drug delivery vs. conventional medical management. *Neuromodulation*. 2016;19(2):196-205. doi: 10.1111/ner.12384

Stearns LJ, Narang S, Albright RE Jr, Hammond K, Xia Y, Richter HB, et al. Assessment of health care utilization and cost of targeted drug delivery and conventional medical management vs conventional medical management alone for patients with cancer-related pain. *JAMA Netw Open*. 2019;2(4):e191549. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.1549

Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919

Suzuki H, Aono S, Inoue S, Imajo Y, Nishida N, Funaba M, et al. Clinically significant changes in pain along the Pain Intensity Numerical Rating Scale in patients with chronic low back pain. *PloS One*. 2020;15(3):e0229228. doi: 10.1371/journal.pone.0229228

Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen: 2024 [Internet]. Lund: Södra sjukvårdsregionen; 2023. Tillgänglig via: <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2024/>

Thepsuwan A, Tontisirin N, Euasobhon P, Pannangpetch P, Leerapan B, Pattanaprateep O, et al. Cost-effectiveness and cost-utility analyses in thailand of continuous intrathecal morphine infusion compared with conventional therapy in cancer pain: a 10-year multicenter retrospective study. *Can J Pain*. 2023;7(1):2225564. doi: 10.1080/24740527.2023.2225564

University of Calgary. Neuromodulation for Cancer and Non-Cancer Pain. The Health Technology Assessment Unit: University of Calgary. Calgary: University of Calgary; 2018. Tillgänglig via: <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/about-bc-s-health-care-system/health-care-partners/health-authorities/bc-health-technology-assessments/neuromodulation-for-cancer-and-non-cancer-pain.pdf>

Ventafriidda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React.* 1985;7(1):93-6.

Viechtbauer, W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *Journal of statistical software*, 2010;36(3):1-48.

Wan X, Wang W, Liu J, and Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology.* 2014;14:1-13.

Warner LL, Moeschler SS, Pittelkow TP & Strand JJ. Attitudes of hospice providers regarding intrathecal targeted drug delivery for patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2019;36(11):955-958. doi: 10.1177/1049909119852928

Werner M, Bäckryd E, redaktörer. Akut och cancerrelaterad smärta: smärtmedicin Vol 1. 1 uppl. Stockholm: Liber; 2019

Whiting P, Savović J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al; ROBIS group. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016;69:225-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.06.005

Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D & Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain.* 1995;63(1):65-76. doi: 10.1016/0304-3959(95)00017-M

Zheng S, He L, Yang X, Li X & Yang Z. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):e6354. doi: 10.1097/MD.0000000000006354

13 Appendix

Appendix A: Projektorganisation

Frågeställare

- Carina Modéus, ordförande delprojekt 32, Södra sjukvårdsregionen, överläkare, Palliativa teamet, Växjö

Sakkunniggrupp

- Josefine Håkansson, specialistsjuksköterska, Palliativ vård och ASIH, Lund
- Hossein Radafshar, överläkare, Palliativ vård och ASIH, Lund
- Maria Schelin, epidemiolog, docent, Palliativt utvecklingscentrum, Lund

HTA syd

- Eric Ahl, informationsspecialist
- Elisabeth Bondesson, fysioterapeut, med dr, projektledare
- Sven Oredsson, överläkare, med dr, projektledare (huvudansvarig)

Externa granskare¹⁵

- Linda Björkhem-Bergman, överläkare, professor, Karolinska institutet
- Olaf Gräbel, överläkare, Sahlgrenska sjukhuset
- Petteri Sjögren, tandläkare, med dr, HTA centrum VGR

Metodstöd (hälsoekonomi)

- Sofia Löfvendahl, hälsoekonom, med dr, HTA syd

Metodstöd (etiska aspekter)

- Joar Björk, specialistläkare internmedicin och med dr i medicinsk etik, Växjö
- Carina Modéus, specialistläkare onkologi och psykiatri, Växjö

Intressekonflikter och jäv

Jävsdeklarationer för samtliga i projektorganisationen finns tillgängliga på HTA syd.

¹⁵ HTA syd anlitar, i likhet med SBU, externa granskare av sina rapporter. De externa granskarna ger värdefulla kommentarer och bidrar i hög grad till att förbättra rapporten. Det är dock inte säkert att alla ändrings- eller tilläggförslag kan tillgodoses. I rapporten görs en sammanvägning av synpunkterna och HTA syd ansvarar för slutresultatet. Det är därför inte säkert att de externa granskarna står bakom samtliga formuleringar eller slutsatser i rapporten.

Appendix B: Sökstrategier och databaser

Embase via Ovid; MEDLINE via Ovid*

Embase <1974 to 2024 February 29>

Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to February 29, 2024>

Date: 2024-03-01

Number of records: 1191. Records remaining after deduplication in Ovid: 754.

#	Query	Records
1	Cancer Pain/	26668
2	((adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or oncolog* or tumor* or tumour* or malignan* or metasta*) adj10 (pain or pains or painful*)).ti,ab,kf.	109392
3	or/1-2	118506
4	Infusion Pumps, Implantable/	3991
5	*Infusion Pumps/	5051
6	*Injections, Spinal/	1290
7	(intrathecal or intra-thecal).ti.	21954
8	((intrathecal* or intra-thecal* or implantabl*) adj3 (deliver* or device* or drug administrat* or infus* or pump* or system* or therap* or analgesi* or baclofen* or morphine* or ziconotide*)) or IDD or IDDS or ITDD or IADP).ti,ab,kf.	62041
9	(target* drug deliver* or TDD).ti,ab,kf.	22626
10	(subarachnoid adj4 (deliver* or drug* or infusion* or pump*)).ti,ab,kf.	741
11	(synchromed* or isomed* or infusaid* or constant flow infusion*).ti,ab,kf.	771
12	or/4-11	105081
13	3 and 12	2307
14	exp Animals/ not Humans/	16931596
15	13 not 14	1807
16	15 use medall	780
17	Case Reports/ or Comment.pt. or Editorial.pt. or (Letter not (Letter and Randomized Controlled Trial)).pt. or Congress.pt.	6631003
18	16 not 17	599
19	limit 18 to (danish or english or norwegian or swedish)	528
20	cancer pain/	26668
21	((adenocarcinoma* or cancer* or carcinoma* or neoplasm* or oncolog* or tumor* or tumour* or malignan* or metasta*) adj10 (pain or pains or painful*)).tw,kw,kf.	109975
22	or/20-21	119022
23	exp intrathecal pump/	1113
24	implantable drug delivery system/	198
25	*drug delivery device/	2065
26	*intraspinial drug administration/	249
27	(intrathecal or intra-thecal).ti,dv.	21956
28	((intrathecal* or intra-thecal* or implantabl*) adj3 (deliver* or device* or drug administrat* or infus* or pump* or system* or therap* or analgesi* or baclofen* or morphine* or ziconotide*)) or IDD or IDDS or ITDD or IADP).tw,kw,kf,dv.	62604
29	(target* drug deliver* or TDD).tw,kw,kf,dv.	22693

30	(subarachnoid adj4 (deliver* or drug* or infusion* or pump*)).tw,kw,kf,dv.	746
31	(synchroned* or isomed* or infusaid* or constant flow infusion*).tw,kw,kf,dv.	1180
32	or/23-31	100302
33	22 and 32	2245
34	(exp animal/ or nonhuman/) not exp human/	12467831
35	33 not 34	2059
36	35 use oemezsd	1347
37	Case Report/ or Comment/ or Editorial/ or (letter.pt. not (letter.pt. and randomized controlled trial/)) or conference abstract.pt. or conference review.pt.	11730718
38	36 not 37	764
39	limit 38 to (danish or english or norwegian or swedish)	663
40	19 or 39	1191
41	remove duplicates from 40	754

**The search strategy was replicated from Ontario Health 2024. Modifications to the language filter (lines 19 and 39) as well as the database subsets (lines 16 and 36) were made.*

CENTRAL via Cochrane Library (Wiley)*Search date: March 1st, 2024

#	Query	Records
1	MeSH descriptor: [Cancer Pain] this term only	376
2	((adenocarcinoma* OR cancer* OR carcinoma* OR neoplasm* OR oncolog* OR tumor* OR tumour* OR malignan* OR metasta*) NEAR/10 (pain OR pains OR painful*)):ti,ab,kw	11905
3	#1 OR #2	11905
4	MeSH descriptor: [Infusion Pumps, Implantable] this term only	179
5	MeSH descriptor: [Infusion Pumps] this term only	539
6	MeSH descriptor: [Injections, Spinal] this term only	1211
7	(intrathecal OR intra-thecal):ti	2863
8	((((intrathecal* OR intra-thecal* OR implantabl*) NEAR/3 (deliver* OR device* OR drug administrat* OR infus* OR pump* OR system* OR therap* OR analgesi* OR baclofen* OR morphine* OR ziconotide*)) OR IDD OR IDDS OR ITDD OR IADP):ti,ab,kw	4488
9	(target* drug deliver* OR TDD):ti,ab,kw	3878
10	(subarachnoid NEAR/4 (deliver* OR drug* OR infusion* OR pump*)):ti,ab,kw	437
11	(synchromed* OR isomed* OR infusaid* OR constant flow infusion*):ti,ab,kw	345
12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	11114
13	#3 AND #12	190
14	CENTRAL	187
15	Filter: languages English, Swedish, Danish, Norwegian	182

**The search strategy was replicated from Ontario Health 2024. Modifications to the language filter (line 12) were made. The original search strategy was adapted to be performed in Cochrane Library via Wiley instead of Ovid.*

Searches for HTA documents and Cochrane Reviews

Site/organisation	Search date	Query	Records	Records judged relevant
CADTH	2024-02-08	intrathecal	32	1
		pump	146	1
INAHTA	2024-02-08	intrathecal OR (pain AND pump)	43	2
SBU	2024-02-08	intratekal	2	0
		pump	14	0
HTA-centrum VGR	2024-02-08	intratekal	0	-
		pump	2	0
HTA Region Stockholm	2024-02-08	intratekal	0	-
		pump	0	-
CAMTÖ	2024-02-08	intratekal	0	-
		pump	0	-
Regional samverkansgrupp HTA	2024-02-08	intratekal	0	-
		pump	0	-
Cochrane Library	2024-02-08	cancer AND (intrathecal OR (pain AND pump))	116	0
Total			355	4 (3 unique)

Citation searches in Web of Science Core Collection

Editions: SCI-EXPANDED, SSCI, AHCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI,S, BKCI-SSH, ESCI

Search date: June 11th, 2024

Seed references: Cheng 1993, Díaz-Rodríguez 2024, Fernández-Torres 2023, Giglio 2022, Liu 2017, Ma 2020, Madrid 1987, Mercadante 2007, Nitescu 1995, Qin 2023, Sjögren 1991, Sjögren 1994, Zheng 2017. Cheng 1993 was not indexed in Core Collection and was instead subject to reference list checking.

Citation search type	Records
Forward citation searching in Web of Science Core Collection	356
Backward citation searching in Web of Science Core Collection	717
Total	1073
Deduplicated records	504

Searches for ongoing clinical studies

Sida/organisation	Date	Query	Hits	Relevant
ClinicalTrials.gov	2024-07-25	(cancer* OR malignan*) AND intrathecal* AND pain*	52	1
ICTRP *	2024-07-25	(cancer* OR malignan*) AND intrathecal* AND pain*	43	1
ISRCTN Registry	2024-07-25	(cancer* OR malignan*) AND intrathecal* AND pain*	4	0
Total			99	1 unique

* ICTRP – International Clinical Trials Registry Platform (WHO)

Appendix C: Risk of bias

Assessed with the National Institutes of Health Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies with No Control Group

Criteria	Cheng 1993	Ding 2024	Díaz-Rodríguez 2024	Fernández-Torres 2023	Giglio 2022	Liu 2017	Ma 2020	Madrid 1987	Mercadante 2007	Neira 1995	Nitescu 1995	Qin 2023	Sjöberg 1991	Sjöberg 1994	Zheng 2017
1. Was the study question or objective clearly stated?	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	CD	Yes	Yes	No	Yes	Yes
2. Were eligibility/selection criteria for the study population prespecified and clearly described?	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes
3. Were the participants in the study representative of those who would be eligible for the test/service/intervention in the general or clinical population of interest?	CD*	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	Yes	CD	CD	CD	CD	CD	CD
4. Were all eligible participants that met the prespecified entry criteria enrolled?	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
5. Was the sample size sufficiently large to provide confidence in the findings?	CD	CD	CD	CD	CD	CD	Yes	No	CD	CD	CD	CD	CD	CD	CD
6. Was the test/service/intervention clearly described and delivered consistently across the study population?	No	Yes	Yes	CD	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	CD	Yes	No	CD	Yes
7. Were the outcome measures prespecified, clearly defined, valid, reliable, and assessed consistently across all study participants?	CD	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CD	Yes	CD	Yes	Yes
8. Were the people assessing the outcomes blinded to the participants' exposures/interventions?	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	CD	No	No	No	No	No
9. Was the loss to follow-up after baseline 20% or less? Were those lost to follow-up accounted for in the analysis?	CD	Yes	NR	CD	Yes	Yes	Yes	CD	Yes	Yes	No	Yes	Yes	CD	Yes
10. Did the statistical methods examine changes in outcome measures from before to after the intervention? Were statistical tests done that provided p values for the pre-to-post changes?	CD	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes
11. Were outcome measures of interest taken multiple times before the intervention and multiple times after the intervention (i.e., did they use an interrupted time-series design)?	No	No	No	No	No	No	CD	No	No	No	No	No	No	No	No
12. If the intervention was conducted at a group level (e.g., a whole hospital, a community, etc.) did the statistical analysis take into account the use of individual-level data to determine effects at the group level?	NA*	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Summary/conclusion (unacceptable poor, poor, fair, good)	Poor	Fair	Poor	Poor	Fair	Fair	Fair	Poor	Fair	Poor	Poor	Fair	Poor	Poor	Fair

* CD = cannot determine, NA = not applicable

Assessed with Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)

Domain	Díaz-Rodríguez 2024	Neira 1995	Qin 2023
Bias due to confounding	Serious	Serious	Moderate
Bias in selection of participants into the study	Serious	Moderate	Moderate
Bias in classification of interventions	Serious	Serious	Moderate
Bias due to deviations from intended interventions	Low	Low	Low
Bias due to missing data	Serious	Moderate	Low
Bias in measurements of outcomes	Moderate	Moderate	Moderate
Bias in selection of reported results	Moderate	Low	Moderate
Conflict of interests*	No financial support	Not declared	Non-commercial financing
Overall bias	Serious	Serious	Moderate

* The assessment was made using a Swedish translation of the ROBINS-I tool by The Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU 2020). In this translation, a domain for risk of bias has been added.

Appendix D: Inkluderade artiklar – extern pump

Included studies (original articles)	Risk of bias rating
<p>Cheng 1993</p> <p>Cheng KI, Tang CS, Chu KS, Yip NS, Yu KL & Tseng CK. Retrospective investigation of intermittent bolus intrathecal morphine for cancer pain patients. <i>Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi.</i> 1993;9(11):632-42</p>	Poor*
<p>Díaz-Rodríguez 2024</p> <p>Díaz-Rodríguez D, Fontán-Atalaya IM, Peralta-Espinosa E & Fernández-Torres B. Differences in efficacy and safety between intrathecal infusion devices in cancer pain. <i>Pain Pract.</i> 2024;24(1):42-51. doi: 10.1111/papr.13279</p>	Poor* Serious†
<p>Ding 2024</p> <p>Ding Y, Deng H & Peng J. Clinical observation of the treatment of refractory cancer pain with cancer pain information platform and IDDS under home analgesia mode: a retrospective study. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2024;103(27):e38765. doi: 10.1097/MD.00000000000038765</p>	Fair*
<p>Fernández-Torres 2023</p> <p>Fernández-Torres B, Fontán-Atalaya IM, Peralta-Espinosa E & Díaz-Rodríguez D. Predictive factors for efficacy and safety of intrathecal infusion devices for oncological pain. <i>Br J Pain.</i> 2023;17(6):569-578. doi: 10.1177/20494637231198231</p>	Poor*
<p>Giglio 2022</p> <p>Giglio M, Preziosa A, Mele R, Brienza N, Grasso S & Puntillo F. Effects of an intrathecal drug delivery system connected to a subcutaneous port on pain, mood and quality of life in end stage cancer patients: an observational study. <i>Cancer Control.</i> 2022;29:10732748221133752. doi: 10.1177/10732748221133752</p>	Fair*
<p>Liu 2017</p>	Fair*

<p>Liu HJ, Li WY, Chen HF, Cheng ZQ & Jin Y. Long-term intrathecal analgesia with a wireless analgesia pump system in the home care of patients with advanced cancer. <i>Am J Hosp Palliat Care</i>. 2017;34(2):148-153. doi: 10.1177/1049909115615110</p>	
<p>Ma 2020</p> <p>Ma K, Jin Y, Wang L, Feng ZY, Song T, Yang XQ, et al. Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled noninferiority trial. <i>Pain</i>. 2020;161(11):2502-2510. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001957</p>	<p>Fair*</p>
<p>Madrid 1987</p> <p>Madrid JL, Fatela LV, Lobato RD & Gozalo A. Intrathecal therapy: Rationale, technique, clinical results. <i>Acta Anaesthesiol Scand Suppl</i>. 1987;85:60-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02671.x</p>	<p>Poor*</p>
<p>Mercadante 2007</p> <p>Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, Riina S, David F, et al. Intrathecal treatment in cancer patients unresponsive to multiple trials of systemic opioids. <i>Clin J Pain</i>. 2007;23(9):793-8. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181565d17</p>	<p>Fair*</p>
<p>Neira 1995</p> <p>Neira F, Ortega JL, Martínez F, Murillo H & Carrasco-Jiménez, MS. The Du Pen intrathecal catheter: alternative to multidose sequential mechanical infusion systems for management of cancer pain? <i>Pain Clinic</i>, 1995; 8(4): 353-363.</p>	<p>Poor*</p> <p>Serious†</p>
<p>Nitescu 1995</p> <p>Nitescu P, Sjöberg M, Appelgren L & Curelaru I. Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of "refractory" cancer pain. <i>Clin J Pain</i>. 1995;11(1):45-62. doi: 10.1097/00002508-199503000-00006</p>	<p>Poor*</p>
<p>Qin 2023</p> <p>Qin W, Zhao L, Liu B, Yang Y, Mao P, Xu L, et al. Comparison of external system and implanted system in intrathecal therapy for refractory cancer</p>	<p>Fair*</p> <p>Moderate†</p>

<p>pain in China: a retrospective study. <i>Brain Behav.</i> 2023;13(1):e2851. doi: 10.1002/brb3.2851</p>	
<p>Sjöberg 1991</p> <p>Sjöberg M, Appelgren L, Einarsson S, Hultman E, Linder LE, Nitescu P, et al. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in "refractory" cancer pain: I. Results from the first series of 52 patients. <i>Acta Anaesthesiol Scand.</i> 1991;35(1):30-43. doi: 10.1111/j.1399-6576.1991.tb03237.x</p>	<p>Poor*</p>
<p>Sjöberg 1994</p> <p>Sjöberg M, Nitescu P, Appelgren L & Curelaru I. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in patients with refractory cancer pain: results from a morphine, bupivacaine dose regimen of 0.5:4.75 mg/ml. <i>Anesthesiology.</i> 1994;80(2):284-97. doi: 10.1097/00000542-199402000-00008</p>	<p>Poor*</p>
<p>Zheng 2017</p> <p>Zheng S, He L, Yang X, Li X & Yang Z. Evaluation of intrathecal drug delivery system for intractable pain in advanced malignancies: a prospective cohort study. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2017;96(11):e6354. doi: 10.1097/MD.0000000000006354</p>	<p>Fair*</p>

*Assessed using the *NHLBI Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies with No Control Group* (NHLBI 2021).

† Assessed with *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I)* (Sterne 2016).

Appendix E: Exkluderade artiklar – extern pump

Excluded studies (original articles)	Motif for exclusion
Dupoiron D, Bienfait F, Carvajal G, Seegers V, Douillard T, Jubier-Hamon S, et al. Intrathecal cervical analgesia for cancer pain: a 12-year follow-up study in a comprehensive cancer center. <i>Reg Anesth Pain Med.</i> 2023;rapm-2023-104961. doi: 10.1136/rapm-2023-104961	Wrong intervention
Ellis DJ, Dissanayake S, McGuire D, Charapata SG, Staats PS, Wallace MS, et al; Elan Study 95-002 Group. Continuous intrathecal infusion of ziconotide for treatment of chronic malignant and nonmalignant pain over 12 months: a prospective, open-label study. <i>neuromodulation.</i> 2008;11(1):40-9. doi: 10.1111/j.1525-1403.2007.00141.x	Wrong population
Erdine S & Yücel A. Long-term results of intrathecal morphine in 65 patients. <i>The Pain clinic.</i> 1994;7(1):27-33.	Wrong intervention
Follett KA, Hitchon PW, Piper J, Kumar V, Clamon G & Jones MP. Response of intractable pain to continuous intrathecal morphine: a retrospective study. <i>Pain.</i> 1992 Apr;49(1):21-25. doi: 10.1016/0304-3959(92)90183-C	Wrong population
Gestin Y, Vainio A & Péguier AM. Long-term intrathecal infusion of morphine in the home care of patients with advanced cancer. <i>Acta Anaesthesiol Scand.</i> 1997;41(1 Pt 1):12-7. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04607.x	Unacceptable risk of bias
Kiehelä L, Hamunen K & Heiskanen T. Spinal analgesia for severe cancer pain: a retrospective analysis of 60 patients. <i>Scand J Pain.</i> 2017;16:140-145. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.04.073	Unacceptable risk of bias
Lazorthes Y, Verdier JC, Bastide R, Lavados A & Descouens D. Spinal versus intraventricular chronic opiate administration with implantable drug delivery devices for cancer pain. <i>Appl Neurophysiol.</i> 1985;48(1-6):234-41. doi: 10.1159/000101133	Unacceptable risk of bias
Mitchell A, Somerville L, Williams N, McGhie J, McConnachie A, McGinn G, et al. More time in a community setting: a service evaluation of the impact of intrathecal drug delivery systems on place	Wrong intervention

of care of patients with cancer pain. Palliat Med. 2023;37(9):1461-1466. doi: 10.1177/02692163231191548	
Mitchell A, Somerville L, Williams N, McGhie J, McConnachie A, McGinn G, et al. Implanted intrathecal drug delivery systems may be associated with improved survival in patients with cancer. Br J Pain. 2024;18(2):110-119. doi: 10.1177/20494637231202089	Wrong intervention
Penn RD & Paice JA. Chronic intrathecal morphine for intractable pain. J Neurosurg. 1987;67(2):182-6. doi: 10.3171/jns.1987.67.2.0182	Unacceptable risk of bias
Puntillo F, Giglio M, Preziosa A, Dalfino L, Bruno F, Brienza N, et al. Triple intrathecal combination therapy for end-stage cancer-related refractory pain: a prospective observational study with two-month follow-up. Pain Ther. 2020;9(2):783-792. doi: 10.1007/s40122-020-00169-1	Wrong intervention
Schultheiss R, Schramm J & Neidhardt J. Dose changes in long- and medium-term intrathecal morphine therapy of cancer pain. Neurosurgery. 1992;31(4):664-9; discussion 669-70. doi: 10.1227/00006123-199210000-00008	Wrong intervention
Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, et al. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. JAMA. 2004;291(1):63-70. doi: 10.1001/jama.291.1.63	Wrong intervention
Van Dongen RTM, Crul BJP & De Bock M. Long-term intrathecal infusion of morphine and morphine/bupivacaine mixtures in the treatment of cancer pain: a retrospective analysis of 51 cases. Pain. 1993;55(1):119-123. doi: 10.1016/0304-3959(93)90191-Q	Unacceptable risk of bias
Wang JK. Intrathecal morphine for intractable pain secondary to cancer of pelvic organs. Pain. 1985;21(1):99-102. doi: 10.1016/0304-3959(85)90081-8	Unacceptable risk of bias

Excluded studies (review articles)	Overall rating Motif for exclusion
Perruchoud C, Dupoirion D, Papi B, Calabrese A & Brogan SE. Management of cancer-related pain with intrathecal drug delivery: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. Neuromodulation. 2023;26(6):1142-1152. doi: 10.1016/j.neurom.2021.12.004	High risk of bias*

* As assessed by Ontario Health (2024) using Risk of Bias in Systematic reviews (ROBIS) (Whiting 2016)

Appendix F: Pågående studie

Registration number	Study title	Locations of study	Estimated completion	Interventions	URL
NCT05674240	Prospective Evaluation of Intrathecal Targeted Drug Delivery for Cancer Associated Pain	Oshkosh, Wisconsin, United States	2025-12-06	Medtronic SynchroMed™ II pump	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05674240

Appendix G: Resultat

Författare årtal	Effekt på smärta
Cheng 1993	<p>VAS (0–100), andel/nivå</p> <p>Baslinje (n=100): VAS 81–100 (30%) VAS 61–80 (52%) VAS 41–60 (18%) VAS 21–40 (0%) VAS 10–20 (0%) VAS 0–9 (0%)</p> <p>Upp till 1 vecka: VAS 81–100 (0%) VAS 61–81 (2%) VAS 41–60 (3%) VAS 21–40 (21%) VAS 10–20 (54%) VAS 0–9 (21%)</p> <p>Upp till 4 veckor: VAS 81–100 (0%) VAS 61–80 (2%) VAS 41–60 (6%) VAS 21–40 (23%) VAS 10–20 (57%) VAS 0–9 (12%)</p> <p>Senaste (3 månader): VAS 81–100 (0%) VAS 61–80 (4%) VAS 41–60 (7%) VAS 21–40 (28%) VAS 10–20 (52%) VAS 0–9 (9%)</p>
Díaz-Rodríguez 2024	<p>VAS (0–10), mean (standardavvikelse)</p> <p>Baslinje (n=60): 7,82 (1,78) Upp till 1 veckor: saknas uppgift Upp till 4 veckor (n=35*): 2,50 (2,57*) (p<0,001) Senaste (3 månader) (n=10*): 0,50 (0,85) (p<0,001)</p> <p>*Kompletterande data från Díaz-Rodríguez avhandling (2022)</p>
Ding 2024	<p>NRS (0–10), mean (\pm standardavvikelse**)</p> <p>Baslinje (n=49): 7,84 (0,83) Vid utskrivning (n=49): 2,16 (0,83) † 30 dagar efter utskrivning (n=45): 2,58 (1,44) †* 60 dagar efter utskrivning (n=36): 2,36 (1,37) †* 90 dagar efter utskrivning (n=30): 2,33 (1,32) †* 120 dagar efter utskrivning (n=21): 2,43 (0,68) †* 150 dagar efter utskrivning (n=17): 2,29 (0,77) †* 180 dagar efter utskrivning (n=15): 2,27 (0,70) †* Dagen för patienten avled (300–400 dagar) (n=49) 2,45 (0,61) †*</p> <p>† p<0,001 jämfört med baslinjemätning * p>0,05 jämfört med utskrivningstillfälle</p> <p>** Anges som standardavvikelse i löpande text, men <i>standard error of the mean</i> i figurer i artikeln. Behandlas av oss som standardavvikelse.</p>

Giglio 2022	<p>VAS (0–100), median (range)</p> <p>Baslinje (n=50): 75 (70–90) Upp till 1 vecka* (n=50**): 40 (30–60) (p<0,05)</p> <p>Upp till 4 veckor (n=44): 35 (20–50) (p<0,05) Senaste: se upp till 4 veckor</p> <p>*Avser 2 veckor för denna studie **Antagande om samma n-tal som baslinje</p>
Liu 2017	<p>NRS (0–10), mean (standardavvikelse*)</p> <p>Baslinje (n=84): 7,2 (1,2) Upp till 1 vecka: saknas uppgift Upp till 4 veckor (n=84): 2,6 (0,4) (p<0,05) Senaste (9 månader) (n=21): 2,8 (0,4) (p<0,05)</p> <p>*Felaktigt angivet som <i>standard error of the mean</i> i originalpublikationen</p>
Ma 2020	<p>VAS (0–10), mean (standardavvikelse)</p> <p>Morfin (ITMO) Baslinje (n=112): 6,2 (1,7) Upp till 1 vecka (n=109): 2,6 (1,2) (p<0,05) Upp till 4 veckor (n=90): 2,6 (1,2) (p<0,05) Senaste (3 månader) (n=45): 2,4 (1,0) (p<0,05)</p> <p>Hydromorfon (ITHM) Baslinje (n=121): 6,5 (1,8) Upp till 1 vecka (n=118): 2,8 (1,6) (p<0,05) Upp till 4 veckor (n=97): 2,5 (1,3) (p<0,05) Senaste (3 månader) (n=48): 2,2 (1,2) (p<0,05)</p>
Madrid 1987	<p><i>Antal patienter med olika intervall mellan injektioner, timmar</i></p> <p>Under 1:a veckan (n=35): 24 timmar n=6 17–20 timmar n=19 12–14 timmar n=10 6 timmar: n=0</p> <p>Under 3:e veckan (n=35): 24 timmar: n=2 17–20 timmar: n=16 12–14 timmar: n=10 6 timmar: n=7</p> <p>Under 5:e veckan (n=31): 24 timmar: n=0 17–20 timmar: n=5 12–14 timmar: n=12 6 timmar: n=14</p>
Mercadante 2007	<p>NRS (0–10), medelvärde (konfidensintervall 95%)</p> <p>Baslinje (n=55): 7,98 (7,4–8,5) Upp till 1 vecka* (n=53): 3,0 (2,3–3,6) (p<0,0001) Upp till 4 veckor (n=25): 3,87 (3,1–4,6) (p<0,0001) Senaste (6 månader) (n=3): 3,0 (0,5–5,5)</p> <p>*Vid utskrivning</p>
Qin 2023	<p>NRS (0–10), median (kvartilavstånd)</p> <p>Baslinje (n=56): 6,5 (6–7) Upp till 1 vecka (n=56*): 2 (2–3) (p<0,001) Upp till 4 veckor: uppgift saknas</p> <p>*n-tal saknas, antas vara samma som baslinje</p>

Sjöberg 1991	<p>VAS (0–10), antal inom visst intervall</p> <p>Baslinje (n=52): 0–2 (n=0) 3–8 (n=0) 7–8 (n=47) 9–10 (n=5)</p> <p>Upp till 1 vecka (n=52): 0–2 (n=44) 3–8 (n=8) 7–8 (n=0) 9–10 (n=0)</p> <p>Upp till 4 veckor: saknas uppgift</p>
Sjöberg 1994	<p>VAS (0–10), median, (kvartilavstånd/range)</p> <p>Baslinjemätning (n=53): 8,5 (8-9/6–10)</p> <p>Upp till 1 vecka (n=52): 0 (0-1/0–2) (p<0,0001–0,007)</p> <p>Upp till 4 veckor (n=27): 1 (1-1/0–4) (p<0,0001–0,007)</p> <p>Senaste (6 månader) (n=4): NA (0,5-1/NA)</p>
Zheng 2017	<p>NRS (0–10), median (kvartilavstånd/range)</p> <p>Baslinje (n=53): 8,5 (8–9/7–10)</p> <p>Upp till 1 vecka (n=53): 3 (2–3/1–4) (p<0,05)</p> <p>Upp till 4 veckor (n=44): 3 (2–3/1–4) (p<0,05)</p> <p>Senaste (3 månader) (n=44): 3 (3–4/2–5) (p<0,05)</p>

Författare årtal	Behov av systemiska opioider
Cheng 1993	<p><i>Daglig morfingos, mean</i></p> <p>Baslinje* (n=100): 36,4 mg Upp till 1 vecka**: 0,32 mg Upp till 4 veckor**: 0,44 mg Senaste (3 månader)**: 1,43 mg</p> <p>*=peroralt **=intratekalt (enbart)</p>
Giglio 2022	<p><i>Daglig morfingos (morphine equivalents), mean (standardavvikelse)</i></p> <p>Baslinje (n=50): 360 (60) mg Upp till 1 vecka: saknas uppgift Upp till 4 veckor (n=44): 60 (standardavvikelse ej angett) mg</p>
Ma 2020	<p><i>Daglig morfingos OMEDD*, median (range)</i></p> <p>Morfin (ITMO): Baslinje (n=112): 201 mg (0–2088)</p> <p>Hydromorfon (ITHM): Baslinje (n=121): 210 mg (0–2330)</p> <p>Båda kohorter: Upp till 1 vecka: 0** Upp till 4 veckor: 0**</p> <p>*=oral morphine equivalent daily dose **Patienterna tilläts inte intag av annan smärtlindrande behandling än den som gavs intratekalt.</p>
Mercadante 2007	<p><i>Daglig morfingos (MOED*), mean (konfidensintervall 95%)</i></p> <p>Baslinje (n=55): 566 mg (435–697) Upp till 1 vecka (n=53): 25,7 mg (7,6–43,9) Upp till 4 veckor (n=25): 70 mg (17,8–122,1) Senaste (6 månader) (n=3): 0 mg</p> <p>*=morphine equivalent dose</p>
Qin 2023	<p><i>Daglig morfingos OMED*, median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=103): 175 mg (80–600)</p> <p>*=oral morphine equivalence dose</p>
Sjöberg 1991	<p><i>Daglig morfingos, median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=47): 110 mg (10–750) Upp till 1 vecka (n=45): 10 mg (0–500) Upp till 4 veckor (n=30): 15 mg (0–600) Senaste (6 månader) (n=4): 50 mg</p>
Sjöberg 1994	<p><i>Daglig morfingos, median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=53): 120 mg (20–650) Upp till 1 vecka (n=52): 0 (0–500) Upp till 4 veckor (n=27): 10 (0–200) Senaste (6 månader) (n=4): 10 (4–20)</p>
Zheng 2017	<p><i>Daglig morfingos, median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=53): 388 mg (219–1600) Upp till 1 vecka (n=53): 0 Upp till 4 veckor (n=44): 0 Senaste (3 månader) (n=44): 10 mg</p>

Författare årtal	Hälsorelaterad livskvalitet
Giglio 2022	<p><i>EQ-5D-5L, median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=53): -0,0089 (0,5160 – -0,1604) Upp till 1 vecka* (n=53): 0,5282 (-0,0076 – 0,07472); Upp till 4 veckor (n=44): 0,5418 (-0,0724 – 0,07472) (p<0,05)</p> <p>*= 2 veckor **Antagande om samma n-tal som baslinje</p>
Liu 2017	<p><i>Spitzer Quality of life (SQLI), mean (standard error of the mean)</i></p> <p>Baslinje (n=84): 5,5 (1,2) Upp till 1 vecka: saknas Upp till 4 veckor (n=84): 8,5 (1,2) (p<0,05) Senaste (9 månader) (n=21): 5,5 (1,2)</p>
Zheng 2017	<p><i>EORTC QLQ-C30: excellent (5), good (4), fair (3), poor (2), very poor (1), mean</i></p> <p>Baslinje (n=53): 1,5 Upp till 1 vecka*(n=53): 3,9 (p<0,05) Upp till 4 veckor (n=44): 3,4 (p<0,05) Senaste (3 månader) (n=44): 2,7 (p<0,05)</p> <p>*=vid utskrivning</p>

Författare årtal	Symtom på depression och ångest
Giglio 2022	<p><i>Depression, (ESAS), median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=50): 6 (4–8) Upp till 2 veckor** (n=50): 5 (3–7), (p < 0,05) Upp till 4 veckor (n=44): 4 (3–6), (p < 0,05)</p> <p><i>Ångest, (ESAS), median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=50): 4 (2–7) Upp till 2 veckor** (n=50): 3 (2–6) (p < 0,05) Upp till 4 veckor (n=44): 3 (2–6) (p < 0,05)</p> <p>* ESAS = The Edmonton Symptom Assessment System ** Första mättillfället efter intervention</p>
Ma 2020	<p><i>Depression, (PHQ-9 score*) (0–30), mean †</i></p> <p>Morfin (ITMO): Baslinje (n=112): 14,5 Upp till 4 veckor (n=90): 12,5 Senaste (3 månader) (n=45): 10,5</p> <p>Hydromorfon (ITHM): Baslinjer (n=121): 14,5 Upp till 4 veckor (n=97): 12,5 Senaste (3 månader) (n=48): 12</p> <p><i>Ångest, (GAD-7 score**) (0–30), meant †</i></p> <p>Morfin (ITMO): Baslinje (n=112): 9 Upp till 4 veckor (n=90): 7,5 Senaste (3 månader) (n=45): 7</p> <p>Hydromorfon (ITHM): Baslinje (n=121): 9 Upp till 4 veckor (n=97): 8 Senaste (3 månader) (n=48): 9</p> <p>*PHQ-9 = Patient health questionnaire-9 **GAD-7 = Generalized anxiety disorder-7 † = framgår ej om mean eller median används. Tolkas som mean.</p>

Författare årtal	Funktionsförmåga
Cheng 1993	<p><i>Aktivitetpåverkan, egen skala</i></p> <p>Baslinje (n=100): Sängbunden (31%) Begränsad aktivitet (36%) Måttlig aktivitet (25%) Obehindrad aktivitet (8%)</p> <p>Upp till 1 vecka (n=100*): Sängbunden (24%) Begränsad aktivitet (17%) Måttlig aktivitet (31%) Obehindrad aktivitet (28%)</p> <p>*Antagande att n-tal samma som vid baslinjemätningen</p>
Qin 2023	<p><i>Funktionsförmåga, KPS score* (0–100), median (range)</i></p> <p>Baslinje (n=56): 92,5 (70–100) Upp till 1 vecka** (n=56): 90 (65–100)</p> <p>*KPS=Karnofsky performance score **Vid utskrivning</p>

Författare årtal	Komplikationer och biverkningar
Cheng 1993	<p><i>Studiepopulation n=100</i></p> <p>Tidiga biverkningar (vecka 1): Cauda equina syndrom (n=1) Förstoppning (n=17) Huvudvärk (n=18) Klåda (n=36) Urinretention (n=29)</p> <p>Sena biverkningar (vecka 2): Främre spinalartärsyndrom (n=1) Förstoppning (n=4) Huvudvärk (n=2) Kateterproblem (n=8) Meningit (n=1) Urinretention (n=5)</p>
Díaz-Rodríguez 2024	<p><i>Studiepopulation n=60</i></p> <p>Infektion (n=3) Katetermigration (n=5) Neurologisk funktionsnedsättning (n=3) Nåldysfunktion (n=7) Ryggmärgskompression (n=1) Övriga komplikationer/biverkningar(n=6)</p>
Ding 2024	<p><i>Studiepopulation n=49</i></p> <p>Baslinje (n=49): Förstoppning*: 34 Illamående och kräkningar †: 47</p> <p>Vid utskrivning (n=49): Förstoppning*:16 Illamående och kräkningar †: 4</p> <p>30 dagar efter utskrivning (n=43): Förstoppning*:9 Illamående och kräkningar †: 6</p> <p>60 dagar efter utskrivning (n=36): Förstoppning*:10 Illamående och kräkningar †: 6</p> <p>90 dagar efter utskrivning (n=30): Förstoppning*:7 Illamående och kräkningar †: 7</p> <p>120 dagar efter utskrivning (n=21): Förstoppning*:11 Illamående och kräkningar †: 7</p> <p>150 dagar efter utskrivning (n=17): Förstoppning*:6 Illamående och kräkningar †: 2</p> <p>180 dagar efter utskrivning (n=15): Förstoppning*:7 Illamående och kräkningar †: 2</p> <p>Dagen för patienten avled (300–400 dagar) (n=49): Förstoppning*: - Illamående och kräkningar †: 49</p> <p>* Kräver läkemedelsbehandling † Kan ej äta normalt</p> <p>Postoperativa komplikationer: Cerebrospinalvätskeläckage: 1 Sårinfektion: 3</p>

Giglio 2022	<p><i>Studiepopulation n=50</i></p> <p>Förvirring (n=2) Illamående (n=3) Kräkning (n=2) Urinretention, tidig (n=4)</p>
Liu 2017	<p><i>Studiepopulation n=84</i></p> <p>Tidiga biverkningar: Förstoppning (n=22) Illamående (n=56) Klåda (n=3) Kräkningar (n=14) Svårighet att urinera (n=29) Trötthet (n=5)</p> <p>Sena biverkningar (månad 1–2): Förstoppning (n=19) Illamående (n=6) Klåda (n=2) Kräkningar (n=2) Svårighet att urinera (n=2) Trötthet (n=3)</p>
Ma 2020	<p><i>Studiepopulation n=233</i></p> <p>Andningspåverkan (n=5) Anorexi (n=40) CSF läckage (n=2) Förstoppning (n=62) Illamående (n=75) Infektion eller andra problem från port-fickan (n=5) Kateterproblem (n=4) Klåda (n=6) Kräkningar (n=53) Nedsatt känsel (n=3) Pumpproblem (n=8) Urinretention (n=45) Yrsel (n=34)</p>
Madrid 1987	<p><i>Studiepopulation n=35</i></p> <p>Tidiga biverkningar: Andningspåverkan (n=1) Klåda(n=7) Kräkningar (n=2) Lokal blödning (n=4) Nacksmärta (n=5) Urinretention (n=11)</p> <p>Sena biverkningar: Fistel (cerebrospinalvätska) (n=3) Kateterocklusion (n=1) Meningit (n=1)</p>
Mercadante 2007	<p><i>Studiepopulation n=55</i></p> <p>Tidiga komplikationer*: Huvudvärk (n=4) Mindre blödning (n=2) Reoperation (n=1) Urinretention (n=6) Ändring av kateteringång (n=3)</p> <p>Sena komplikationer*: Lokal infektion (n=1) Kateterinfektion (n=1) Spinal kompression (n=1)</p> <p>*Relaterade till kateterinläggning</p>

Neira 1995	<p><i>Studiepopulation n=42</i></p> <p>CFS fistel (n=1) Feber (n=1) Huvudvärk (n=1) Infektion kring reservoar (n=1) Kramper (n=1) Serom (n=5) Sårinfektion (n=4) Trycksår (n=1) Ändrat kateterläge (n=6)</p>
Nitescu 1995	<p><i>Studiepopulation n=200</i></p> <p>Blödning i katetertunnel (n=1) CSF ansamling (hygrom) (n=3) Epiduralt hematoma (n=3) Hudnekros vid punktionsställe (n=4) Infektion vid punktionsställe (n=1) Kateterobstruktion (n=2) Läckage från extern kateter (n=7) Läckage av infusionsvätska (n=3) Meningit (n=1) Nervrotskada (n=2) Ofrivilligt avlägsnande av kateter (n=8) Otillräcklig spridning av läkemedel (n=1) Punktionshuvudvärk (n=31) Trycksår (n=2) Ändrat kateterläge (n=3)</p>
Qin 2023	<p><i>Studiepopulation n=56</i></p> <p>Abstinenssymtom (n=1) Diarré (n=4) Illamående och kräkningar (n=18) Infektion efter kirurgi (n=2) Post-punktionshuvudvärk (n=1) Urinretention (n=9) Yrsel (n=2) Överdossymtom (n=1)</p>
Sjöberg 1991	<p><i>Studiepopulation n=52</i></p> <p>Cerebral clonus (n=1) Hypotension (n=5) Komplett parapares (n=1) Motoriska störningar t.ex. gångstörning (n=3) Parestesier (n=2*) Urinretention (n=9)</p> <p>*Endast patienter som erhöll bupivakain (n=33)</p>
Sjöberg 1994	<p><i>Studiepopulation n=53</i></p> <p>Hypotension (n=1) Motorisk påverkan, till exempel gångstörning (n=9) Parestesier (n=11*) Tidig urinretention (n=14) Sen urinretention (n=7)</p> <p>Komplikationer till kirurgisk del hänvisas till annan artikel (Nitescu 1991 samt 1992).</p> <p>*Endast patienter som erhöll bupivakain (n=27)</p>

Zheng 2017

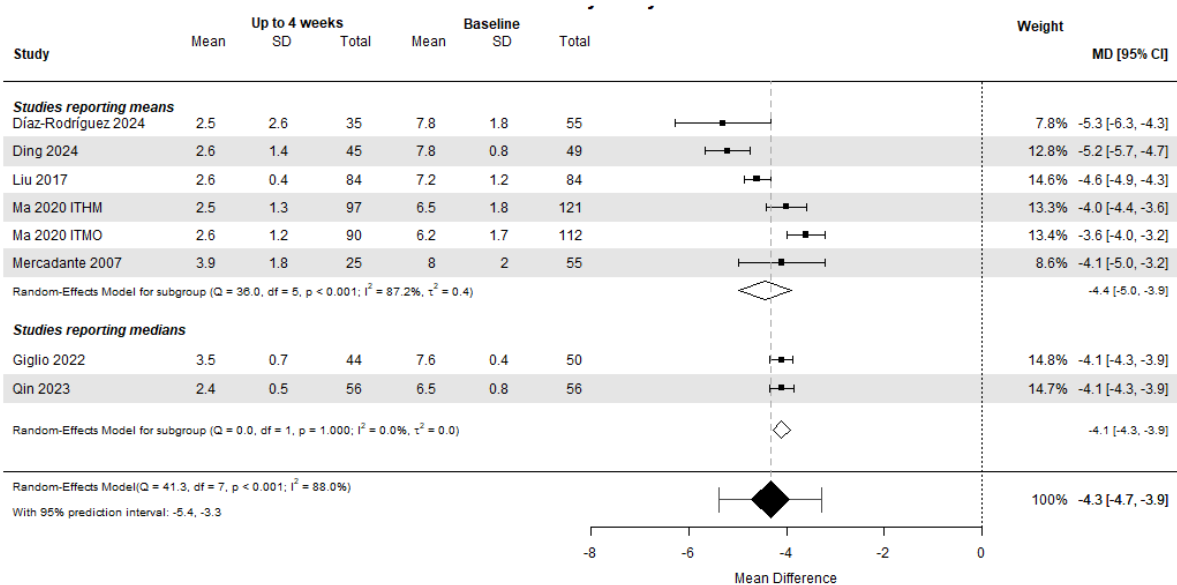
Studiepopulation n=53

Mild svaghet i nedre extremiteter (n=3)

Vattenkastningsbesvär (n=5) varav 1 patient med urinretention

Appendix H: Känslighetsanalys

En känslighetsanalys (se figur 15) av utfallsmåttet effekt på smärta gjordes för att undersöka hur resultatet påverkades av två studier som visade på jämförelsevis mycket stor effekt (Sjöberg 1994; Zheng 2017). Känslighetsanalysen visar en minskning av det sammanlagda medelvärdet från VAS - 4,8 (konfidensintervall: -5,5, -4,1) till -4,3 (konfidensintervall: -4,7, -3,9). Projektgruppens bedömning att en förändring på VAS eller NRS på 2–2,9 är ”måttlig”, 3–3,9 är ”stor” och mer än 4 skalsteg är mycket stor innebär att medelvärdet fortfarande befinner sig i storleksordningen ”mycket stor”. Det bör dock noteras att konfidensintervallet nu tangerar intervallet för ”stor effekt”. Sammanfattningsvis är projektgruppens bedömning att känslighetsanalysen pekar på att effekten förblir avsevärd även när de två studier som visar på störst effekt utelämnas.



Figur 15. Känslighetsanalys där Sjöberg 1994 samt Zheng 2017 utelämnas ur metaanalysen.

Appendix I: Hälsoekonomi (fördjupning)

Tabell 16. Sammanställning av hälsoekonomiska artiklar som granskats i fulltext.

Författare Land År Referens	Frågeställning, design	Kostnader	Effekt	Resultat	Kommentar
Qin et al. Kina 2020	<p>Intervention: Intratekal behandling med pump via perkutan port Jämförelse: Sedvanlig behandling Population: 43 patienter med cancer och refraktär smärta. Genomsnittlig tid (median) med smärta (mediandos av opioider 320 mg) före ingrepp 0,75 år.</p> <p>Populationen var också stratifierad för mycket hög dos (>599mg/dag), högdos (300-599mg/dag) och vanlig dos (<300 mg/dag) av opioider före intervention</p> <p>Design: Retrospektiv journalgranskning, kostnadsstudie Antaganden: Ingen doseskalering vare sig före eller efter intervention Vårdbesök var 14:e dag i båda grupperna Tidshorisont: Inte uppgett Perspektiv: Hälso-och sjukvård</p>	<p>Intervention: Intratekala opioider Hyra för pump Övriga läkemedel Implantation (subkutan port, läkemedel, vårdtid lab, röntgen, anestesi, operation) Jämförelse (före ingrepp): Systemiska opioider "Professional fee"</p>	<p>Numeric pain rating scale (NRS) Karnofsky performance score (KPS)</p> <p>Före ingrepp: Median NRS score 7 Median KPS 75 Efter ingrepp: Median NRS 3 Median KPS ej angivet</p>	<p>Genomsnittlig kostnad per dag (median) för läkemedel före respektive efter ingreppet var 131 respektive 5 RMB (192 respektive 7 svenska kronor)</p> <p>Genomsnittlig kostnad per dag (median) i samband med inläggning av pump var 47 000 RMB (omkring 70 000 svenska kronor).</p> <p>Tiden (median) till kostnadsekivalens mellan intervention och jämförelse uppgavs till 11.5 månader. Denna tid varierade beroende på patienternas intag av läkemedel före interventionen.</p> <p>Mycket hög dos 2,89 månader Hög dos 9,7 månader Vanlig dos 28,3 månader</p>	<p>Inga tydliga inklusionskriterier för patienter angivna</p> <p>Ingen uppföljningstid</p> <p>Ingen tydlig kostnadsredovisning och inga totalkostnader för vårdepisod före respektive efter interventions finns angivna.</p> <p>Inte möjligt att härleda hur författarna kommit fram till tiden för när kostnadsekivalens mellan alternativen inträdde.</p> <p>Ingen information om fördelning av patienter mellan olika dosgrupper</p> <p>Otillräcklig kvalitet på den ekonomiska analysen</p> <p>Otillräcklig överförbarhet till svenska förhållanden</p>

RMB=kinesiska yuan.

Författare Land År Referens	Frågeställning, design	Kostnader	Effekt	Resultat	Kommentar
Thepsuwan Thailand 2023	<p>Intervention: Intratekal behandling med extern respektive intern pump</p> <p>Jämförelse: Sedvanlig behandling</p> <p>Population: 20 patienter med refraktär cancersmärta > 3 månader.</p> <p>En intratekal eller kontinuerlig epidural morfinprovning utfördes i varje fall. Smärtreduktion med 50 procent krävdes för att få en inläggning av pump.</p> <p>Design: Retrospektiv journalgranskning, kostnadseffektivitetsstudie</p> <p>Tidshorisont: 2 månader</p> <p>Perspektiv: Samhällsperspektiv</p>	<p>Direkta medicinska kostnader: Implantation Underhåll</p> <p>Direkta icke-medicinska Kostnader: Transport</p> <p>Indirekta kostnader: Produktionsförlust hos patient och närstående</p> <p>Genomsnittlig kostnad per dag under en 30-dagarsperiod före inläggning av pump samt genomsnittlig kostnad per dag upp till 12 månader eller död.</p> <p>Antagande: Ingen upptrappning av kostnaderna för läkemedel över tid</p>	<p>EQ-5D Numeric pain rating scale (NRS)</p> <p>Extern pump EQ5D före: 0,09 EQ-5D efter: 0,23</p> <p>Intern pump: EQ5D före: 0,04 EQ-5D efter: 0,54</p>	<p>Sedvanlig behandling:</p> <p>Inkrementell kostnadseffektkvot: extern pump versus sedvanlig behandling: 94 000 amerikanska dollar (998 000 svenska kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår</p> <p>Inkrementell kostnadseffektkvot: intern pump versus sedvanlig behandling: 14 300 amerikanska dollar (151 800 svenska kronor) per kvalitetsjusterat levnadsår.</p>	<p>Få patienter. Endast en patient med information om EQ-5D för intern pump</p> <p>60 procent av patienterna var avlidna efter 2 månader. Genomsnittlig överlevnad var 78 dagar</p> <p>Information om kostnadsdata hämtades delvis via telefonkontakt med patient och närstående</p> <p>Thailands gräns för betalningsvilja ligger omkring 4 800 amerikanska dollar (cirka 51 000 svenska kronor)</p> <p>Låg kvalitet på den ekonomiska analysen</p> <p>Otillräcklig överförbarhet till svenska förhållanden</p>

Författare Land År Referens	Frågeställning, design	Kostnader	Effekt	Resultat	Kommentar
Qin Kina 2023	<p>Intern pump: Intratekal behandling med intern pump</p> <p>Extern pump: Intratekal behandling med pump via perkutan port</p> <p>Population: Patienter med cancer som fick extern (n=56) respektive intern pump (n=33) 2019-2021 på ett sjukhus i Kina</p> <p>Jämförbara grupper med "propensity score" matchning</p> <p>Design: Retrospektiv journalgranskning</p> <p>Tidshorisont: Inte uppgett</p> <p>Perspektiv: Hälso-och sjukvård</p>	<p>Kostnad för implantation:</p> <p>Pump (intern)</p> <p>Övriga läkemedel</p> <p>Implantation (subkutan port, läkemedel, vårdtid lab, röntgen, anestesi, operation)</p> <p>Kostnad för underhåll (genomsnitt för en månad):</p> <p>Hyra av pump (extern)</p> <p>Påfyllning av läkemedel, läkemedel</p> <p>Diskontering: ingen</p>	<p>Numeric pain rating scale (NRS)</p> <p>Karnofsky performance score (KPS)</p> <p>Före ingrepp:</p> <p><i>Intern pump</i></p> <p>Median NRS score 7</p> <p>Median KPS 90</p> <p><i>Extern pump</i></p> <p>Median NRS score 6,5</p> <p>Median KPS 90</p> <p>Efter ingrepp (efter en vecka):</p> <p><i>Intern pump</i></p> <p>Median NRS 2</p> <p>Median KPS: inte angivet</p> <p><i>Extern pump</i></p> <p>Median NRS score 6,5</p> <p>Median KPS: inte korrekt angivet</p> <p>Inga signifikanta skillnader i smärta eller funktion mellan intern och extern pumpen</p>	<p>Implantationskostnad</p> <p><i>Intern pump:</i></p> <p>26 276 amerikanska dollar (279 000 svenska kronor)</p> <p><i>Extern pump:</i></p> <p>7 268 amerikanska dollar (77 000 svenska kronor)</p> <p>Underhållskostnad (median per månad)</p> <p><i>Intern pump</i></p> <p>20 amerikanska dollar (214 svenska kronor)</p> <p><i>Extern pump:</i></p> <p>607 amerikanska dollar (6 441 svenska kronor)</p> <p>Signifikant skillnad mellan grupperna för både implantationskostnad och underhållskostnad</p> <p>Extern pump kostnadsbesparande för patienter med kort återstående överlevnad då skillnaden i implanteringskostnad var betydligt högre än skillnaden i underhållskostnad</p>	<p>Inga tydliga inklusionskriterier avseende förväntad överlevnad och läkemedelsdos</p> <p>Ingen tydlig redovisning av effektdata (KPS)</p> <p>Inga skillnader i komplikationer mellan grupperna</p> <p>Medianöverlevnaden plan inkluderade patienter var 5.7 månader.</p> <p>Låg kvalitet på den ekonomiska analysen</p> <p>Otillräcklig överförbarhet till svenska förhållanden</p>

1 amerikansk dollar=10,61 svenska kronor

Författare Land År Referens	Frågeställning, design	Kostnader	Effekt	Resultat	Kommentar
Ontario Health Kanada 2024	<p>Intervention: Intratekal behandling med intern pump</p> <p>Jämförelse: Sedvanlig behandling</p> <p>Population: Vuxna personer med cancer och otillräcklig smärtlindring med traditionella läkemedel och med förväntad livslängd på mer än 6–9 månader</p> <p>Design: Modellbaserad analys av kostnadseffektivitet</p> <p>Antaganden: Ingen skillnad i överlevnad mellan intervention och jämförelse</p> <p>Implantation i dagkirurgi</p> <p>Snabb smärtlindring efter implanterad pump som kvarstår i ett år eller tills död i interventionsgruppen</p> <p>Reducerad vårdutnyttjande i interventionsgruppen efter implanterad pump</p> <p>Tidshorisont: 1 år</p> <p>Perspektiv: Hälsa-och sjukvård</p>	<p>Intervention: Pump och kateter</p> <p>Insättning av pump</p> <p>Uppföljning för programmering och påfyllning av pump</p> <p>MOED 50mg/dag</p> <p>Jämförelse: Smärtlindring med systemiska opioider.</p> <p>Extern pump för en andel av individerna.</p> <p>Sjukvårdskontakt pga dålig smärtbehandling och biverkningar</p> <p>Diskontering: Ingen</p>	<p>Kvalitetsjusterade levnadsår skattades med EQ-5D</p> <p>EQ-5D index vid baslinjen och vid 6 respektive 12 månader för båda grupperna</p> <p>Intervention:</p> <p>Baslinje: 0,39</p> <p>6 månader: 0,56</p> <p>12 månader: 0,56</p> <p>Jämförelse:</p> <p>Baslinje: 0,39</p> <p>6 månader: 0,39</p> <p>12 månader: 0,39</p> <p>Diskontering: Ingen</p> <p>Antaganden: Samma överlevnad i både grupperna, 24% efter 1 år</p>	<p>Intervention: Genomsnittlig kostnad 25 053 CAD.</p> <p>Genomsnittlig QALY=0,26</p> <p>Jämförelse: Genomsnittlig kostnad 20 571 CAD.</p> <p>Genomsnittlig QALY=0,18</p> <p>Inkrementell kostnadseffektkvot: intern pump versus sedvanlig behandling: 57 314 CAD per QALY</p> <p>Scenarioanalys: Om intern pump i slutenvård i stället för öppenvård 167 698 CAD per QALY.</p> <p>Sensitivitetsanalys: Interventionen var kostnadseffektiv i 43,46% av iterationerna då betalningsvilja var 50 000 CAD per QALY</p>	<p>Av individerna i jämförelsegruppen antogs 60% stå på orala opioider, 10% på transdermala och 30% antogs få subkutana opioidinfusioner via extern pump</p> <p>Studien hämtade effektdata från Stearns 2019</p> <p>Effektdata baserades på en mycket liten population (n=41)</p> <p>Medelhög kvalitet på den ekonomiska analysen</p> <p>Medelhög överförbarhet till svenska förhållanden</p>

MOED=morphine oral equivalent dose (300 mg/day)

CAD=Kanadensiska dollar

1 CAD=7,8637 svenska kronor

QALY=quality-adjusted life year

Antaganden och beräkningsgrund för kostnadsposten ”Slutenvård utanför den specialiserade palliativa vården”

Från Region Skånes vårddatabaser (RSVD) tog vi först fram statistik om antal unika patienter med diagnos för cancer som någon gång år 2023 (n=2 058) varit inskrivna i den specialiserade palliativa vården. Av dessa patienter var det 85 procent som hade minst ett slutenvårdstillfälle utanför den specialiserade palliativa vården samma år. Det totala antalet dagar för dessa slutenvårdstillfällen summerades och därefter beräknades det genomsnittliga antalet vårddygn per månad för 2 058 patienter.

I *grundanalysen* antog vi att patienter med konventionell behandling är inlagda i slutenvården (utanför den specialiserade palliativa vården) i genomsnitt ett dygn per månad. Detta antagande baserades på medianvärdet för hela gruppen. Motsvarande värde för grupperna av patienter med intratekal smärtbehandling antogs vara 0,6 dygn per månad, vilket var minimivärdet gånger 2 för hela gruppen.

I *känslighetsanalysen* antog vi att patienter med konventionell behandling är inlagda i slutenvården (utanför den specialiserade palliativa vården) i genomsnitt 1,4 dygn per månad. Detta antagande baserades på medelvärdet för hela gruppen. Motsvarande värde för grupperna av patienter med intratekal smärtbehandling antogs vara 0,3 dygn per månad, vilket var minimivärdet för hela gruppen. I jämförelse med grundanalysen har känslighetsanalysen ett sämre utfall för konventionell behandling och ett bättre utfall för intratekal smärtbehandling.

Beskrivning av kostnader för de olika behandlingarna

Grundanalys

Tabell 17. Kostnad per patient för resursanvändning för de olika behandlingsalternativen för olika uppföljningstider. Kostnaderna uppskattade utifrån information i Region Skåne för år 2023. Grundanalys

	Kostnad per patient avseende resursanvändning		
	4 veckor	12 veckor	24 veckor
Extern pump med subkutan port			
Uppstart	67 659	68 379	69 459
Läkemedel och underhåll	14 668	44 004	88 008
Inneliggande vård utanför den specialiserade palliativa vården	10 800	32 400	64 800
Total kostnad per patient	93 127	144 783	222 267
Intern pump			
Uppstart	172 560	172 560	172 560
Läkemedel och underhåll	600	1 800	3 600
Inneliggande vård utanför den specialiserade palliativa vården	10 800	32 400	64 800
Total kostnad per patient	183 960	206 760	240 960
Konventionell behandling			
Uppstart	0	0	0
Läkemedel och underhåll*	1 836	5 508	11 016
Inneliggande vård utanför den specialiserade palliativa vården	18 000	54 000	108 000
Total kostnad per patient	19 836	59 508	119 016

*För konventionell behandling avser det endast läkemedel

Känslighetsanalys

Tabell 18. Kostnad per patient för resursanvändning för de olika behandlingsalternativen för olika uppföljningstider. Kostnaderna uppskattade utifrån information i Region Skåne för år 2023. Känslighetsanalys.

	Kostnad per patient avseende resursanvändning		
	4 veckor	12 veckor	24 veckor
Extern pump med subkutan port			
Uppstart	67 659	68 379	69 459
Läkemedel och underhåll	14 668	44 004	88 008
Inneliggande vård utanför den specialiserade palliativa vården	5 400	16 200	32 400
Total kostnad per patient	87 727	128 583	189 807
Intern pump			
Uppstart	172 560	172 560	172 560
Läkemedel och underhåll	600	1 800	3 600
Inneliggande vård utanför den specialiserade palliativa vården	5 400	16 200	32 400
Total kostnad per patient	178 560	190 560	208 560
Konventionell behandling			
Uppstart	0	0	0
Läkemedel och underhåll*	1 836	5 508	11 016
Inneliggande vård utanför den specialiserade palliativa vården	25 200	75 600	151 200
Total kostnad per patient	27 036	81 108	162 216

Kostnadseffektivitetsanalys – detaljerad redovisning av skillnader i hälsoeffekter och kostnader

Tabell 19. Kostnadseffektivitetsanalys av intratekal behandling med extern pump i jämförelse med konventionell behandling (grundanalys).

	4 veckor		12 veckor		24 veckor	
	Extern pump	Konventionell behandling	Extern pump	Konventionell behandling	Extern pump	Konventionell behandling
Kostnader						
Kostnad i svenska kronor	93 127	19 836	144 783	59 508	222 267	119 016
Skillnad i kostnad	73 291		85 275		103 251	
Hälsoeffekter						
Hälsovinst	0,0319	0,0000	0,1167	0,0000	0,2438	0,0000
Skillnad i hälsovinst (QALY)	0,0319		0,1167		0,2438	
Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår	2 294 480		730 937		423 594	

QALY=quality-adjusted life years

Extern pump= Intratekal smärtbehandling med extern pump via subkutan port

Konventionell behandling= eBhandling med systemiska opioider 200 mg/per dygn

Tabell 20. Kostnadseffektivitetsanalys av intratekal behandling med extern pump i jämförelse med konventionell behandling (känslighetsanalys)

	4 veckor		12 veckor		24 veckor	
	Extern pump	Konventionell behandling	Extern pump	Konventionell behandling	Extern pump	Konventionell behandling
Kostnader						
Kostnad i svenska kronor	87 727	27 036	128 583	81 108	189 867	162 216
Skillnad i kostnad	60 691		47 475		27 651	
Hälsoeffekter						
Hälsovinst	0,0319	0,0000	0,1167	0,0000	0,2438	0,0000
Skillnad i hälsovinst (QALY)	0,0319		0,1167		0,2438	
Kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår	1 900 019		406 933		113 440	

QALY=quality-adjusted life years

Extern pump= Intratekal smärtbehandling med extern pump via subkutan port

Konventionell behandling= behandling med systemiska opioider 200 mg/per dygn

I tabellerna nedan beskrivs respektive behandlingsalternativ i detalj avseende de olika kostnadsposterna.

Tabell 21. Intratekal smärtbehandling med extern pump via subkutan port – kostnadsuppskattning

	Kronor	Kostnad för resursanvändning				Källa och kommentar
		4 veckor (1 månad)	12 veckor (3 månader)	24 veckor (6 månader)	48 veckor (1 år)	
Uppstart						
Extern pump	21 450 i inköp	360	1 080	2 160	4 320	Källa: Verksamhetsföreträdare, neurokirurgi, Helsingborg. CADD- Solis 2110 (ICU Medical AB) kostar 21450 kr och inkluderar pump, boluskabel och nyckel. En extern pump hyrs och avskrivs över flera år. VI antar en hållbarhet på 5 år, dvs 60 månader. Då blir kostnaden per månad ca 360 kronor
Subkutan port med inkluderade katetrar	1 250 (en gång)	1 250	1 250	1 250	1 250	Källa: Verksamhetsföreträdare, neurokirurgi, Helsingborg. Implanterbar injektionsport Celsite av tillverkare Braun.
Operationstillfälle (dagkirurgi) för inläggning av port och påkoppling av pump	21 912 (en gång)	21 912	21 912	21 912	21 912	Källa Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024. DRG -kod X05O
Intagning, vårdavdelning	10 697 (en gång)	10 697	10 697	10 697	10 697	Källa: Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024. sidan 102 (Onkologi och strålningsfysik) Engångskostnad. en Antaganden: en intagningsdag samt 4 vård dagar
Vård dag	8235 (per dygn)	32 940	32 940	32 940	32 940	
Pumpväska	500 (en gång)	500	500	500	500	Region Skåne dokument (skane.se/namndshandlingar/8665934/
Underhåll och läkemedel						
Underhåll av pump eller injektionsport inkl. kassetten, slang och filter samt läkemedlet.	3 667 (per vecka)	14 668	44 004	88 008	176 016	Källa: Regionala priser och ersättningar för Södra sjukvårdsregionen 2024. DRG -kod X06 sidan 91 En gång per vecka
Hälso-och sjukvård						
Sjukhusinläggning utanför den specialiserade palliativa vården	18 000 kr per dygn	10 800	32 400	64 800	129 600	Källa för enhetspris: KPP databasen, Sveriges Kommuner och Regioner. Antagande i grundanalys: 0,6 vård dygn per månad. Antagande i känslighetsanalys: 0,3 vård dygn per månad
Total kostnad per patient		93 127	144 783	222 267	377 235	

Tabell 22. Intratekal smärtbehandling med intern pump – kostnadsuppskattning i grundanalys

	Kronor	Kostnad för resursanvändning				Källa/Kommentar
		4 veckor (1 månad)	12 veckor (3 månader)	24 veckor (6 månader)	48 veckor (1 år)	
Uppstart						
Intern pump	93 212	93 212	93 212	93 212	93 212	Källa: Information från verksamhetsföreträdare på neurokirurgen på Skånes universitetssjukhus, Lund Avser år 2024 Medtronic SynchroMed™ III Implantable infusion system
Intratekal kateter	9 150	9 150	9 150	9 150	9 150	Källa: Information från verksamhetsföreträdare på neurokirurgen på Skånes universitetssjukhus, Lund Lång ascenda intratekala kateter från Medtronic.
Tunnelrör	650	650	650	650	650	Information direkt från neurokirurgen, Sus (Nils Ståhl)
Operation och vårddagar (2 vårddagar) på neurokirurgen	69 548	69 548	69 548	69 548	69 548	Källa: Information från verksamhetsföreträdare på neurokirurgen på Skånes universitetssjukhus, Lund
Underhåll och läkemedel						
Påfyllning av läkemedel i intern pump (intratekala opioider)	1200 för två månader	600	1 800	3 600	7200	Källa: Information från verksamhetsföreträdare inom den specialiserade palliativa vården. Sker i snitt var 6: till var 8:e vecka. Vi räknar med underhåll var 8:e vecka
Hälso-och sjukvård						
Sjukhusinläggning utanför den specialiserade palliativa vården	18 000 kr per dygn	10 800	32 400	64 800	129 600	Källa för enhetspris: KPP databasen, Sveriges Kommuner och Regioner. Antagande i grundanalys: 0,6 vårddygn per månad. Antagande i känslighetsanalys: 0,3 vårddygn per månad
Totala kostnad per patient		183 960	206 760	240 960	309 360	

Tabell 23. Konventionell behandling – kostnadsuppskattning

	Kronor	Kostnad för resursanvändning				Källa och kommentar
		4 veckor (1 månad)	12 veckor (3 månader)	24 veckor (6 månader)	48 veckor (1 år)	
Läkemedel och underhåll						
Systemiska opioider	61,2 kr per dygn	1 836	5 508	11 016	22 032	TLVs prisdatabas. Morfin Alternova, Apotekens utköpspris 200 mg/dygn. Oralt
Hälso- och sjukvård						
Sjukhusinläggning utanför den specialiserade palliativa vården	18 000 kr per dygn	18 000	54 000	108 000	216 000	Källa för enhetspris: KPP databasen, Sveriges Kommuner och Antagande i grundanalys: 1 vård dygn per månad. Antagande i känslighetsanalys: 1,4 vård dygn per månad
Total kostnad per patient		19 836	59 508	119 016	238 032	

Budgetpåverkansanalys-resultat för Region Skåne

Tabell 24. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Grundanalys för Region Skåne. Perspektiv på kostnader: 24 veckor.

	Extern pump	Intern pump	Konventionell behandling	Alla
Nuläge år 2023				
Antal patienter	13	5	455	473
Kostnad per patient	222 267	240 960	119 016	123 143
Totalkostnad	2 889 471	1 204 800	54 152 280	58 246 551
Nyläge – alternativ 1				
Antal patienter	43	17	413	473
Kostnad per patient	222 267	240 960	119 016	132 785
Totalkostnad	9 557 481	4 096 320	49 153 608	62 807 409
Nyläge – alternativ 2				
Antal patienter	60	0	413	473
Kostnad per patient	222 267	240 960	119 016	132 113
Totalkostnad	13 336 020	0	49 153 608	62 489 628

Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump.

Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.

Tabell 25. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Känslighetsanalys för Region Skåne. Perspektiv på kostnader: 24 veckor.

	Extern pump	Intern pump	Konventionell behandling	Alla
Nuläge år 2023				
Antal patienter	13	5	455	473
Kostnad per patient	189 867	208 560	162 216	163 466
Totalkostnad	2 468 271	1 042 800	73 808 280	77 319 351
Nyläge – alternativ 1				
Antal patienter	43	17	413	473
Kostnad per patient	189 867	208 560	162 216	163 466
Totalkostnad	8 164 281	3 545 520	66 995 208	78 705 009
Nyläge – alternativ 2				
Antal patienter	60	0	413	473
Kostnad per patient	189 867	208 560	162 216	165 724
Totalkostnad	11 392 020	0	66 995 208	78 387 228

Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump.

Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.

Budgetpåverkansanalys-resultat för Södra sjukvårdsregionen - grundanalys

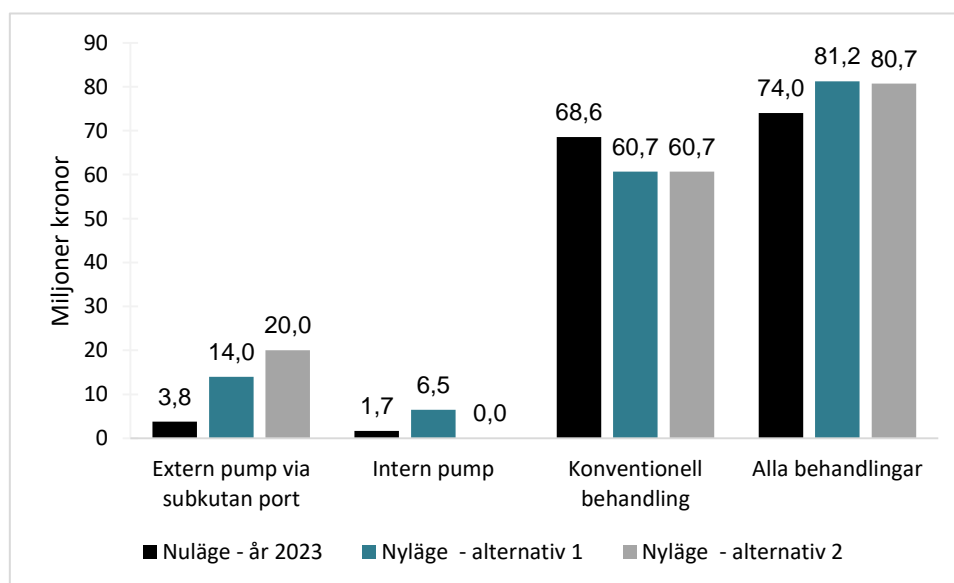
Tabell 26. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Basanalys för Södra sjukvårdsregionen.

Perspektiv på kostnader: 24 veckor.

	Extern pump	Intern pump	Konventionell behandling	Alla
Nuläge år 2023				
Antal patienter	17	7	576	600
Kostnad per patient	222 267	240 960	119 016	123 364
Totalkostnad	3 778 539	1 686 720	68 553 216	74 018 475
Nyläge – alternativ 1				
Antal patienter	63	27	510	600
Kostnad per patient	222 267	240 960	119 016	132 785
Totalkostnad	14 002 821	6 505 920	60 698 160	81 206 901
Nyläge – alternativ 2				
Antal patienter	90	0	510	600
Kostnad per patient	222 267	240 960	119 016	134 504
Totalkostnad	20 004 030	0	60 698 160	80 702 190

Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump.

Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.



Figur 16. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Grundanalys för Södra sjukvårdsregionen.

Perspektiv på kostnader: 24 veckor. Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump. Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.

Budgetpåverkansanalys-resultat för Södra sjukvårdsregionen - känslighetsanalys

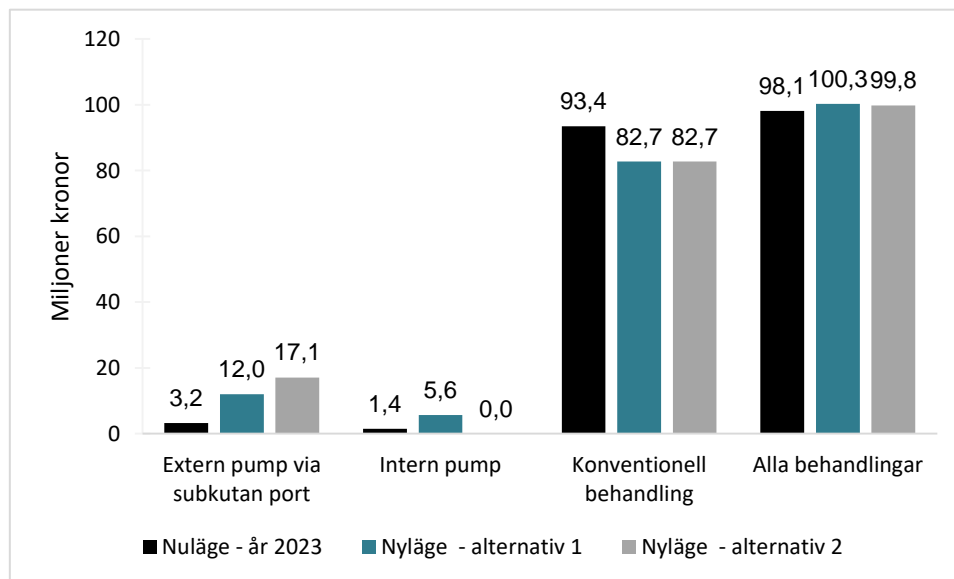
Tabell 27. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Känslighetsanalys för Södra sjukvårdsregionen.

Perspektiv på kostnader: 24 veckor.

	Extern pump	Intern pump	Konventionell behandling	Alla behandlingar
Nuläge år 2023				
Antal patienter	17	7	576	600
Kostnad per patient	189 867	208 560	162 216	163 466
Totalkostnad	3 227 739	1 459 920	93 436 416	98 124 075
Nyläge – alternativ 1				
Antal patienter	63	27	510	600
Kostnad per patient	189 867	208 560	162 216	167 205
Totalkostnad	11 961 621	5 631 120	82 730 160	100 322 901
Nyläge – alternativ 2				
Antal patienter	90	0	510	600
Kostnad per patient	189 867	208 560	162 216	166 364
Totalkostnad	17 088 030	0	82 730 160	99 818 190

Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump.

Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.



Figur 17. Kostnader för nuläge år 2023 och nyläge. Känslighetsanalys för Södra sjukvårdsregionen.

Perspektiv på kostnader: 24 veckor. Nyläge - alternativ 1: en tredjedel av patienterna får intern pump och övriga extern pump. Nyläge – alternativ 2: alla patienter får extern pump.

Appendix J: Litteraturgenomgång etiska aspekter

Författare, år, land, n-tal	Etiskt fokus	Resultat	Slutsats	Kommentarer
Brogan 2015, USA, n=56 patienter	Patientkontrollerad smärtlindring via ITB (PITB) för "genombrottssmärta"	60% ansåg att smärtlindringen med PITB var "mycket bättre" än konventionell behandling	Hög nöjdhet hos patienter som själva kan kontrollera smärtlindringen	
Cahana 2007, Schweiz, n=38 vårdanställda	Attityder till ITB hos vårdpersonal före och efter införande av ITB som en behandlingsmöjlighet i palliativ vård	När allt "gick bra" upplevde personalen stora fördelar med ITB – men när det "inte gick bra" grusades höga förväntningar...	ITB bra alternativ för vissa patienter – men inte alla...	Studien genomfördes som enkät och intervju av 38 vårdanställda före och 4 år efter införande av ITB som ett behandlingsalternativ
Cheng 2020, Kina, n=33 patienter	Betydelsen av "anhörigintegrerad vård" (AIV) vid ITB	AIV medförde bättre effekt av ITB mätt som smärta, funktion, ångest och depression.	ITB fungerar bättre om anhöriga integreras i vården	Patienter som erhöll ITB delades in i 2 grupper: en erhöll AIV och en konventionell behandling utan AIV. I AIV-gruppen erhöll anhöriga speciell utbildning.
Hawley 2009, Kanada, n=6 patienter; n=21 vårdanställda	Patient- och personalupplevelser	Beslut om ITB är inte alltid enkla. Kräver noga bedömning av patientens smärta och tydlig information. Viktigt med klara rutiner.	Finns en inbyggd rädsla för "tekniska lösningar" inom palliativ vård som kan bli ett hinder.	Genomfördes som enkät och intervju. I artikeln formuleras ett antal rekommendationer till enheter som väljer att införa mer ITB. Många bra citat.
Patel 2018, Storbritannien, n=11 närstående	Närståendes upplevelser	Alla intervjuade ansåg ITB vara av värde för patienterna, dels genom sin smärtlindrande effekt, dels då patienterna blev "klara i huvudet" som en följd av minskad systemdos av morfin.	Närstående överlag positiva till ITB. Många bra citat.	Genomfördes med enkät och intervjuer. Finns flera intressanta citat där i princip samtliga är positiva till ITB. Någon undrade varför det inte hade erbjudits tidigare. Någon menade att även om det finns en risk på 10–15% för infektion så är det värt ett försök då man kan vinna så mycket...
Warner 2019, USA, n=100 vårdanställda	Uppfattning om ITB hos hospicepersonal	Ungefär en tredjedel av personalen var negativ till ITB. Man upplevde att kunskapen saknades och rutinerna var inte optimala.	Krävs utbildning och tydliga rutiner för att skapa trygghet i handhavandet av ITB och därmed för att uppnå optimal effekt av ITB	En enkät skickades ut till 200 anställda av olika kategorier på hospice. Svarsfrekvensen var 50%. Inte alla hade egen erfarenhet av att vårda patient med ITB



Region Skåne
HTA syd

ISBN 978-91-989049-2-5