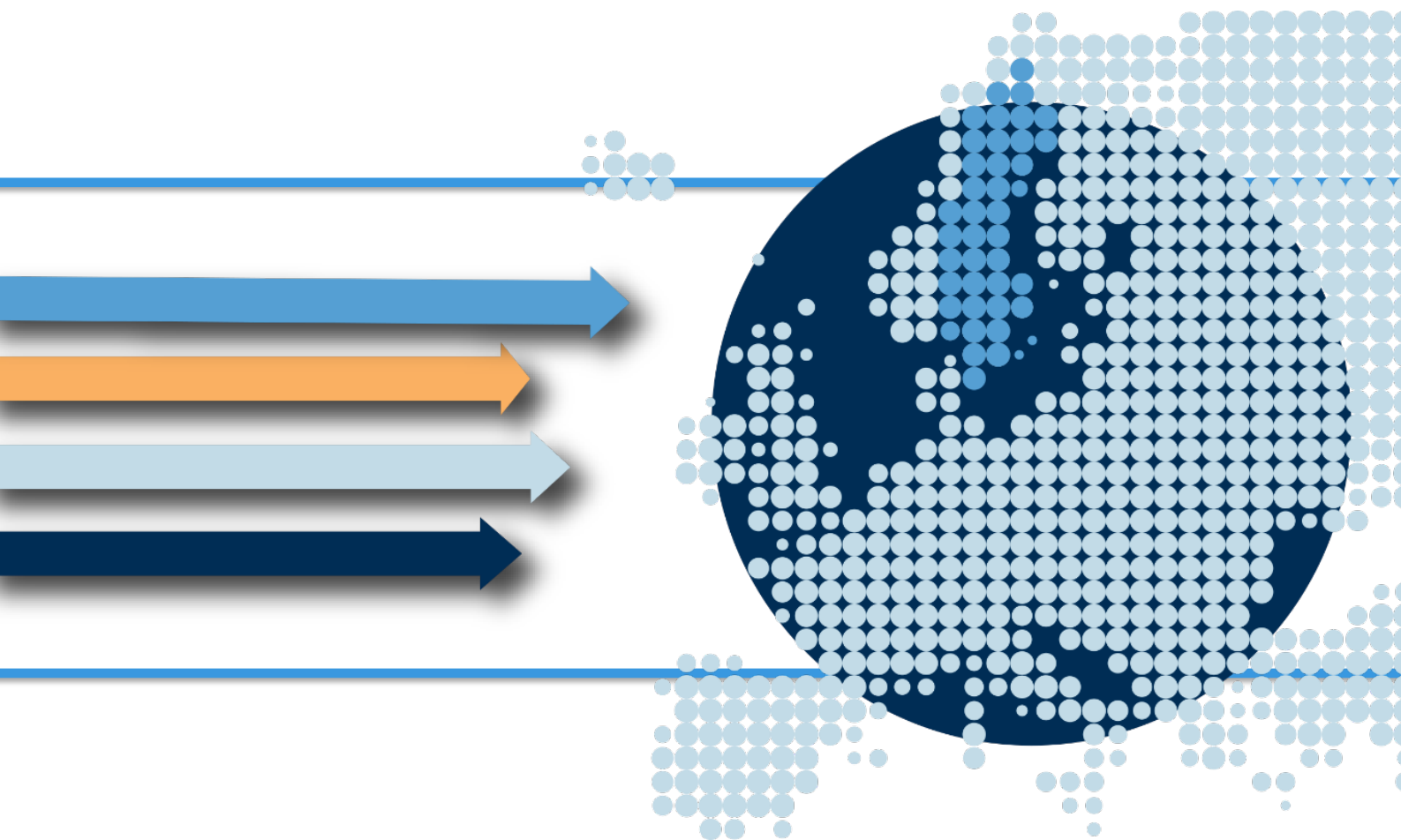


Lungcancer i Sverige

– En analys av sjukdomsbörda och värdet av tidigare detektion



Emelie Andersson
Nils Wilking
Adam Fridhammar
Katarina Steen Carlsson
Peter Lindgren



IHE Rapport
2021:10

LUNGCANCER I SVERIGE

– EN ANALYS AV SJUKDOMSBÖRDA OCH VÄRDET AV TIDIGARE DETEKTION

Emelie Andersson
Nils Wilking
Adam Fridhammar
Katarina Steen Carlsson
Peter Lindgren

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Citera rapporten som:

Andersson E, Wilking N, Fridhammar A, Steen Carlsson K, Lindgren P. Lungcancer i Sverige – En analys av sjukdomsbörda och värdet av tidigare detektion. IHE Rapport 2021:10, IHE: Lund.

På uppdrag av Nollvision Cancer och AstraZeneca har IHE fått i uppdrag att ta fram ett kunskapsunderlag i form av en rapport om lungcancer i Sverige.

IHE RAPPORT 2021:10

e-ISSN: 1651-8179

ISSN: 1651-7598

Rapporten kan laddas ner från IHE:s hemsida.

Förord

Lungcancer är den cancerform som leder till flest antal dödsfall i Sverige och femårsöverlevnaden ligger under 25 procent. Sjukdomen utgör sålunda ett betydande folkhälsoproblem. Medan incidensen har minskat bland männen ökar den oroande nog bland kvinnorna.

Nollvision Cancer är ett Vinnova-finansierat samarbete som syftar till att skapa en innovationsmiljö för att skapa förutsättningar för att transformera dagens cancervård. Lungcancer är ett första fokusområde för Nollvision Cancer. På uppdrag av Nollvision Cancer och AstraZeneca har Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) fått i uppdrag att ta fram ett kunskapsunderlag i form av en rapport om lungcancer i Sverige. Målet med rapporten är att beskriva sjukdomsbördan och dess utveckling för lungcancer och att visa på effekterna av tidig detektion och prevention i Sverige.

Vi riktar ett stort tack till alla involverade som bidragit med värdefulla insikter och medicinsk kunskap.

Lund, november 2021

Peter Lindgren

Verkställande direktör, IHE

Innehållsförteckning

Förord.....	1
1. Sammanfattning	5
1.1 Metod	5
1.2 Resultat.....	6
2. Bakgrund.....	9
2.1 Syfte	10
3. Medicinsk utveckling	11
3.1 Allmän bakgrund.....	11
3.2 Incidens och mortalitet	11
3.3 Riskfaktorer.....	12
3.4 Symtom och kliniska fynd.....	13
3.5 Standardiserade vårdförlopp (SVF).....	13
3.5.1 Kurativt syftande behandling	14
3.5.2 Palliativ behandling	14
3.6 Diagnostik	14
3.6.1 Biopsi	14
3.7 Histopatologisk klassifikation och prediktion.....	15
3.8 Radiologi.....	16
3.9 Multidisciplinär konferens (MDK)	17
3.10 Behandling av NSCLC.....	17
3.10.1 Kirurgi.....	17
3.10.2 Adjuvant medicinsk behandling.....	18
3.10.3 Radioterapi.....	18
3.10.4 Behandling av metastaserad sjukdom	19
3.10.5 Målriktad behandling och immunologiska läkemedel	20
3.11 Tyrosinkinashämmare (TKIs)	22
3.11.1 EGFR-hämmare	22
3.11.2 ALK-fusioner	23
3.11.3 ROS1 fusioner	24
3.11.4 BRAF-mutationer	24
3.11.5 RET-fusioner.....	24
3.11.6 NTRK-fusioner	24
3.11.7 MET exon 14 “skipping” mutationer.....	24
3.11.8 Checkpoint-hämmare.....	24
3.12 Småcellig lungcancer (SCLC).....	25
3.12.1 Behandling vid stadium I-III.....	26

3.12.2	Behandling vid stadium IV	26
3.12.3	Immunterapi.....	27
3.12.4	Återfallsbehandling.....	27
4.	Epidemiologi och sjukdomsbörda i Sverige.....	29
4.1	Metod och data	29
4.1.1	Studiepopulation	29
4.1.2	Epidemiologi.....	29
4.1.3	Direkta kostnader	30
4.1.4	Informell vård	31
4.1.5	Indirekta kostnader.....	32
4.2	Resultat.....	33
4.2.1	Epidemiologisk utveckling	33
4.2.2	Resultat sjukdomskostnader.....	36
5.	Tillgång till behandling	43
5.1	Metod och data	43
5.2	Användning av nya läkemedel	44
6.	Värdet av tidigare detektion och prevention	47
6.1	Bakgrund	47
6.2	Metod och data	47
6.2.1	Övergripande design	47
6.2.2	Riktad screening för lungcancer	49
6.2.3	Incidens och dödsfall till följd av lungcancer	51
6.2.4	Kvalitetsjusterade levnadsår	53
6.2.5	Kostnader	53
6.3	Resultat.....	57
6.3.1	Känslighetsanalyser	60
6.4	Vinster av prevention	65
7.	Slutsats	67
8.	Referenser	68
9.	Appendix.....	77

1. Sammanfattning

Lungcancer är den cancerform som leder till flest antal dödsfall i Sverige och utgör sålunda ett betydande folkhälsoproblem (1). Även om prognosen har förbättrats de senaste decennierna till följd av bättre diagnos- och behandlingsmetoder, så ligger femårsöverlevnaden fortfarande under 25 procent (2). Detta beror till stor del på att lungcancer ofta upptäcks i ett sent skede, och ungefär hälften av patienterna diagnosticeras med metastaserad sjukdom där kurativ behandling inte längre är ett alternativ (3).

Syftet med denna studie är att beskriva sjukdomsbördan och dess utveckling för lungcancer och att visa på effekterna av tidig detektion och prevention i Sverige. Specifikt görs detta genom att analysera fyra områden:

- Medicinsk utveckling
- Epidemiologi och sjukdomsbörda
- Tillgång till behandling
- Värdet av tidigare detektion och prevention

1.1 Metod

För att beskriva epidemiologin och sjukdomsbördan av lungcancer sammanställdes och analyserades öppna datamaterial och uttag av aggregerade data. För att illustrera utvecklingen inom området inkluderades data för de senaste 10 åren där så var möjligt. En prevalensbaserad sjukdomskostnadsanalys genomfördes för att skatta kostnaderna för lungcancer i Sverige. Med denna metod sammanställs kostnaderna för alla som lever med sjukdomen under ett givet år, i detta fall 2019. Beräkningarna utgick från ett samhällsekonomiskt perspektiv och inkluderade direkta kostnader (såsom kostnader för sjukvård), kostnader för informell vård samt indirekta kostnader (kostnader för förlorad produktion). Analysen av hur tillgången till nya behandlingar för lungcancer varierar mellan olika delar av Sverige baserades på data över läkemedelsanvändning från e-hälsomyndigheten (4).

I Sverige finns det idag inget screeningprogram för lungcancer. I en tidigare rapport analyserades effekterna av ett pilotprojekt för riktad screening av lungcancer i Region Stockholm, där studiepopulationen bestod av rökande och före detta rökande kvinnor som rekryterats via mammografi-screeningen. Analysen visade att riktad screening för lungcancer kan vara kostnadseffektivt och ha en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med nuvarande situation utan screening (5). Denna rapport använde samma modellstruktur för att analysera riktad screening för lungcancer i Sverige hos rökande eller före detta rökande personer jämfört med dagens situation utan screening. Den hälsoekonomiska modellen har konstruerats med utgångspunkt från de mest relevanta studierna och tillgängliga registerdata. Modellen använder aggregerad svensk statistik över

lungcancer och kombinerar denna med resultat från internationella studier om minskad dödlighet i lungcancer vid riktad screening. Struktur och antaganden till grund för screeningprogrammet baserades på en studiesynopsis för en implementeringsstudie för lungcancerscreening som tagits fram av Svenska planeringsgruppen för Lungcancer/ Svenska Lungcancerstudiegruppen (SLUSG).

1.2 Resultat

Den viktigaste kurativa behandlingen mot lungcancer är kirurgi, vilket främst kan erbjudas personer som diagnostiserats i ett tidigt stadiet. Även om det saknas kurativ behandling för metastaserad sjukdom så har behandlingsmöjligheterna för dessa patienter utvecklats de senaste åren och inkluderar förutom cytostatika även målriktad terapi och immunterapi (1).

Totalt registrerades 4 556 nya lungcancerfall i Sverige år 2018. Detta motsvarade 41 nya lungcancerfall per 100 000 personer bland män och 48 per 100 000 personer bland kvinnor. Det totala antalet lungcancerfall ökade mellan åren 2009 och 2018 med 19%, varav ökningen var 11% bland män och 26% bland kvinnor. Sammanställningen av tumörstadium vid diagnos visar att ungefär hälften av patienterna diagnostiserats i det mest avancerade stadiet (stadium IV), en utveckling som inte förändrats särskilt mycket under tidsperioden 2009 till 2019. En svag trend kan urskiljas för de senare åren där andelen som diagnostiserats i de tidigaste stadierna ökat något.

Utvecklingen av antalet dödsfall till följd av lungcancer per 100 000 i Sverige mellan åren 2009 och 2019 visar en nedåtgående trend för män, medan mortaliteten bland kvinnor varit mer stabil under tidsperioden. Den ålderstandardiserade dödligheten tycks likvärdig mellan könen år 2019 och var ungefär 35 per 100 000 i befolkningen. För både män och kvinnor kan man observera en positiv utveckling av överlevanden över tid, med en växande andel av patienterna vid liv fem år efter diagnos år för år.

De totala kostnaderna för lungcancer i Sverige år 2019 beräknades till 6,1 miljarder kronor, se Tabell 1. Den största kostnadsposten var kostnader för produktionsbortfall, som beräknades till totalt 3 miljarder kronor och utgjorde nästan hälften av de totala kostnaderna. Den näst största kostnadsposten var sjukvårdskostnader, som beräknades till 1,4 miljarder kronor och utgjorde 23% av de totala kostnaderna.

Tabell 1. Totala kostnader för lungcancer år 2019

Kostnadsslag	Miljoner kronor	Procent
Sjukvårdskostnader	1 388	23%
Läkemedelskostnader	1 130	19%
Informell vård	566	9%
Produktionsbortfall	3 012	49%
Totala kostnader	6 096	100%

Kostnadsutvecklingen under perioden 2009 till 2019 visar att de totala kostnaderna för lungcancer har stigit under den studerade tidsperioden, framför allt under senare år. Detta drivs till stor del av ökade läkemedelskostnader. Generellt kan man säga att det finns stora variationer i användningen av nya läkemedel mellan regionerna. Det går dock inte att dra slutsatsen att någon region har genomgående snabbare eller långsammare upptag. Detta talar för att det inte är systematiska skillnader mellan regionerna som till exempel skillnader i ekonomiska förutsättningar eller kapacitet för diagnostik som förklarar variationen utan att den drivs av lokal terapitradition.

I analysen av riktad screening för lungcancer i åldrarna 50–74 år beräknades att cirka 89 000 personer skulle bjudas in årligen och att omkring 62 300 av dessa screenas årligen. Av dessa personer förväntas cirka 5 700 att återkallas för en ny undersökning och omkring 1 300 personer remitteras till specialistläkare för ytterligare utredning. Screeningen skulle hitta ytterligare 163 personer som skulle genomgå kurativt syftande behandling. Detta förväntas minska antalet personer som drabbas av spridd cancer och därmed undvika omkring 143 dödsfall till följd av lungcancer. De 143 undvikna dödsfallen förväntas i sin tur generera ytterligare 1 569 levnadsår eller i genomsnitt 11 år per person.

Sammantaget beräknade modellen att riktad screening för lungcancer skulle leda till en hälsovinst på 903 kvalitetsjusterade levnadsår per år som programmet är i full gång. Modellen beräknade att den totala nettokostnaden per år för att införa riktad screening för lungcancer jämfört med dagens situation utan screening var cirka 16 miljoner kronor. Den totala hälsovinsten på 903 kvalitetsjusterade levnadsår tillsammans med den totala kostnadsökning på cirka 16 miljoner kronor resulterar i en skattad kostnadseffektkvot på cirka 17 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Detta ligger en bra bit under Socialstyrelsens brytpunkt mellan en låg och måttlig kostnadseffektkvot (100 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår).

I en tidigare studie beräknades andelen personer i Sverige som drabbas av cancer till följd av påverkbara riskfaktorer (6). Studien visade att omkring 80 procent av lungcancerfallen kan kopplas till påverkbara riskfaktorer dominerat av rökning. Detta skulle innebära att av 4 314 nyupptäckta fall av lungcancer så skulle maximalt 3 451 lungcancerfall kunna undvikas vid ett optimalt preventionsarbete.

2. Bakgrund

Lungcancer utgör 6% av alla nydiagnostiserade fall av cancer i Sverige. Samtidigt ligger sjukdomen bakom 15% av alla cancerrelaterade dödsfall och är den cancerform som skördar flest liv (1). Sjukdomen utgör sålunda ett betydande folkhälsoproblem. Medan incidensen har minskat bland män har den oroande nog ökat bland kvinnor. Mellan åren 2009 och 2018 ökade antalet personer som nydiagnostiserades med lungcancer totalt med 19%, varav ökningen bland kvinnor var 26%. Detta är möjligen kopplat till utvecklingen av rökvanor, där andelen rökande kvinnor nu är större än andelen rökande män (2). En majoritet av de som insjuknar i lungcancer röker eller har rökt och personer som aldrig rökt utgör ungefär 12% av alla nydiagnostiserade (7). Andra bidragande orsaker till lungcancer är kontakt med asbest, inandning av radon, luftföroreningar samt genetiska faktorer (2).

Överlevnaden i lungcancer är beroende av sjukdomens spridning i kroppen. I tidiga sjukdomsstadier botas ungefär hälften av patienterna, medan femårsöverlevnaden i mer avancerade stadier, i alla fram till helt nyligen, är några enstaka procent (8). En stor andel av patienterna är dessutom äldre och har andra rökingsrelaterade sjukdomar såsom KOL och hjärt-kärlsjukdom, vilket försämrar prognosen (2). Femårsöverlevnaden har dock ökat de senaste åren och var 17% för män respektive 22% för kvinnor år 2016 (9). En förklaring till den ökande överlevnaden är att diagnos- och behandlingsmetoderna förbättrats med tiden (1).

Lungcancer delas in i två huvudgrupper, icke-småcellig respektive småcellig lungcancer. Den icke-småcelliga utgör cirka 80% och den småcelliga cirka 15%. Patienter med icke-småcellig lungcancer erbjuds idag, som komplement till etablerade cytostatikabehandlingar, nya behandlingar med bland annat EGFR-tyrosinkinashämmare, ALK-hämmare och antikropp mot blodkärlstillväxtfaktorn VEGF, samt med så kallad check-pointhämmare; immuno-onkologisk behandling; IO (1). Det finns dock regionala skillnader i behandlingen av lungcancer, framför allt gällande väntetid till behandling. Exempelvis varierade andelen patienter som inledde sin läkemedelsbehandling inom den tid som satts upp som mål i Standardiserade Vårdförlopp (SVF) med mellan 0 och 85% för olika sjukhus (7). En svensk populationsbaserad studie av personer med icke småcellig lungcancer från 2019 visade socioekonomiska skillnader i behandling, där personer med högre utbildningsnivå hade större tillgång till strålbehandling och multidisciplinärt team samt lägre dödlighet jämfört med personer med lägre utbildningsnivå (10).

Sjukdomskostnadskalkyler används för att bilda sig en uppfattning om den samhällsekonomiska bördan av sjukdomar genom att analysera vilka resurser som tas i anspråk och hur stora kostnader som sjukdomar orsakar. Kostnaderna kan delas in i tre grupper. Direkta kostnader är de som till stor del hamnar inom sjukvårdssystemet, såsom kostnader för besök i sjukvården och läkemedels-

kostnader. Kostnader kan också uppstå vid informell vård, då anhöriga lägger obetald tid på att vårda en närstående. Slutligen finns indirekta kostnader som består av det produktionsbortfall som uppstår då en person inte kan arbeta på grund av nedsatt arbetsförmåga eller förtida död. Tidigare studier har visat att de indirekta kostnaderna för lungcancer dominerar, och att de utgör mellan 52 och 87% av de totala kostnaderna (11, 12).

Tidig detektion av lungcancer är avgörande då sjukdomsstadium vid diagnos påverkar om patienten kan få kurativ eller enbart bromsande behandling, vilket har stor betydelse för patienternas överlevnad. Trots detta så utgör stadium I, med små tumörer utan spridning, enbart 20% av alla nydiagnostiserade fall (7). Region Stockholm planerar en pilotimplementering av ett program för riktad screening för lungcancer. Programmets första målgrupp är kvinnor som röker eller är före detta rökare och som deltar i screening för bröstcancer. En modellbaserad studie visade att implementeringen av ett sådant screeningprogram är kostnadseffektivt och förväntas minska antalet dödsfall i lungcancer (5).

2.1 Syfte

Syftet med denna studie är att beskriva sjukdomsbördan och dess utveckling för lungcancer och att visa på effekterna av tidig detektion och prevention i Sverige. Specifikt görs detta genom att analysera fyra områden:

- Medicinsk utveckling
- Epidemiologi och sjukdomsbörda
- Tillgång till behandling
- Värdet av tidigare detektion och prevention

3. Medicinsk utveckling

3.1 Allmän bakgrund

Lungcancer är en vanlig och komplex cancersjukdom som ofta diagnostiseras i avancerade stadier och utgör en stor utmaning för patienter och sjukvården. Utredning och behandling måste ta hänsyn till patients allmäntillstånd och komorbiditeter såsom kardiovaskulär-njur-leversjukdom. Äldre patienter måste informeras om behandlingsalternativ och patienter i dåligt allmäntillstånd bör utvärderas utifrån de terapeutiska möjligheterna som finns tillgängliga.

I detta avsnitt kommer vi att kort beskriva aspekter kring diagnos och behandling av icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och småcellig lungcancer (SCLC). Vi kommer att beskriva det senaste rörande utredning och behandling samt sätta det i relation till gällande vårdprogram och standardiserade vårdförloppen.

3.2 Incidens och mortalitet

Lungcancer är den vanligaste orsaken till cancerdöd globalt (13). Cirka 65% av dödsfallen i lungcancer inträffar hos individer som är 65 år och äldre (14).

År 2018 uppskattades incidensen av lungcancer i EU-länderna till cirka 365 000 och dödligheten nästan 300 000 (15). Män representerar ungefär två tredjedelar av dödligheten - nästan 200 000 år 2018 (16). I Sverige var incidensen 2019 ca 2 000 män och 2 300 kvinnor (17). Ca 1700 män och 1 900 kvinnor dog under 2019 i lungcancer (18).

Lungcancer klassificeras enligt Världshälsoorganisationens (WHO) histologiklassificering (19), och enligt TNM (tumör, nod, metastas) systemet. NSCLC är den vanligaste formen av lungcancer, med 80-85 %, och resterande patienter diagnostiseras med småcellig lungcancer (SCLC).

Symtomen vid lungcancer är vanligtvis milda i tidiga stadier och kan bara vara ihållande hosta eller förändringar av kronisk rökhosta, slem- och blodhosta, andfåddhet och infektioner. Trots att lungcancer är en vanlig sjukdom, ser de flesta allmänläkare bara ett eller två nya fall om året. En studie i Storbritannien på mer än 20 000 lungcancerfall visade att de patienter som har besökt allmänläkare före cancerdiagnosen hade sämre prognos (20, 21). Många patienter med lungcancer diagnostiseras inte förrän på akutmottagningen på sjukhus. Det går tyvärr sämre för de patienter som diagnostiseras så sent (22). Data från 11 sjukhus i åtta länder i Europa visade att 23,1% av patienterna med lungcancer diagnostiserades som en del av ett akutbesök. Andelen varierade ifrån 13,2% till 47,7% (23).

Överlevnaden i lungcancer i Europa (som kombinerar alla stadier) var i EUROCARE-5 (år 2000–2007) -studien för män i åldern 15–44 år 22% och så låg som 7% vid 75 års ålder eller högre (16). Den genomsnittliga 5-åriga överlevnaden för båda könen var 13%. En nyare studie från England och Wales för åren 2010–11 visade en 1-årsöverlevnad på cirka 32% och 5-årsöverlevnad på cirka 10% för båda könen (24). En annan studie i Belgien (år 2012–2016) uppskattade att den 5-åriga relativa överlevnaden var betydligt bättre, cirka 18% för män och 27% för kvinnor (25). Åldersstandardiserad 5-årig överlevnad var i intervallet 10–20% i de flesta av de 61 länder som ingick i CONCORD-3 (26). Medan lungcancer fortfarande representerar en enorm börda för den europeiska hälsovården, har dödligheten minskat kraftigt bland män, till exempel med 50% hos män i Storbritannien över 40 år, mestadels relaterat till en minskning av rökning, och i 27 EU-länder var det en linjär minskning av den åldersstandardiserade dödligheten hos män från 77/100 000 1994 till 57 / 100 000 år 2012, även om det var stor variation mellan länder (27). Å andra sidan ökade dödligheten bland kvinnor från 15/100 000 1994 till 20,5 / 100 000 under 2012, delvis på grund av att kvinnor senare tog upp rökning, och förhållandet mellan kvinnor och män minskade från 5,1 till 2,8 under denna period. Globalt kan kvinnlig lungcancerdödlighet överträffa bröstcancerdödligheten 2030 (28).

3.3 Riskfaktorer

Definitionen av hög- och lågriskpatienter har blivit mer komplex. Tidigare baserades riskbedömningen på rökanamnes, tidigare canceranamnes och exponeringsfaktorer.

Patientrelaterade riskfaktorer som vägs in i skattningen:

- Tung rökanamnes
- Exponering för asbest och radon eller arbete med uranbrytning
- Hereditet för lungcancer
- Hög ålder
- Kön (kvinnor högre risk än män)
- Komorbiditet såsom KOL och lungfibros

Radiologiska riskfaktorer:

- Ojämna ("spikulerade") kanter
- Lokalisation i överlob
- Multiplicitet (< 5 noder ökar risken för malignitet)

3.4 Symtom och kliniska fynd

Symtomen vid lungcancer är vanligtvis milda i tidiga stadier och kan bara vara ihållande hosta eller förändringar av kronisk rökhasta, slem- och blodhosta, andfåddhet och infektioner. Vid nytillkomna långvariga luftvägssymtom, bröst- eller skuldersmärta utan någon förklaring eller tillkomst av blodig hosta skall patienten remitteras för lungröntgen eller annan radiologisk undersökning. Avsaknad av symtom vid diagnos innebär bättre prognos. De flesta lungcancerpatienter har dock symtom när sjukdomen diagnostiseras, relaterat till lokala, regionala, metastatiska eller systemiska effekter av sjukdomen. De som diagnostiserats före symtomdebut har ofta gjort radiologisk undersökning som accidentellt visat på lungförändring. Det är därför viktigt att inte ignorera en oklar lungförändring, särskilt hos rökare.

3.5 Standardiserade vårdförlopp (SVF)

Så kallade "pakkeforløb" infördes i Danmark redan hösten 2007 i syftet att effektivisera cancer-vården. I Norge fick myndigheten Helsedirektoratet i februari 2014 uppdraget att även där utforma "pakkeforløp" för cancerbehandling. I Sverige infördes 2015 "snabbspår" för utredning av flera cancerformer, så kallade standardiserade vårdförlopp (SVF). Målet var att korta utredningstiden vid misstänkt cancer.

Utredningen av lungcancer bör ske enligt riktlinjer för SVF och anpassas till patientens ålder och allmäntillstånd samt till den behandling som kan bli aktuell.

Enligt SVF föreligger välgrundad misstanke (VGM) om lungcancer vid radiologisk misstanke om lungcancer, metastasfynd som ger misstanke om lungcancer, upprepad blodig hosta utan annan uppenbar orsak, obstruktion av vena cava superior eller recurrenspares. Enligt SVF lungcancer ska ledtiden från VGM till operation eller strålbehandling vara mindre än 44 dagar för 80 % av patienterna. Tid från VGM till start av läkemedelsbehandling ska vara mindre än 40 dagar, och tid från VGM till start av icke tumörspecifik behandling (best supportive care) skall vara mindre än 30 dagar. Mediastinal provtagning bör ske med EBUS-TBNA, ev. i kombination med EUS-FNA. Noggrann bedömning av kardiellt och pulmonellt status inklusive bedömning av komorbiditet ska göras inför ställningstagande till kirurgi. Provtagning av tumörmisstänkt förändring utförs oftast via bronkoskopi med EBUS alternativt DT-ledd punktion. Alla patienter med nydiagnostiserad lungcancer bör diskuteras på Multidisciplinär Konferens, MDK (se nedan) för bästa behandlingsrekommendation. När patienten påbörjar en lungcancerutredning ska patienten tilldelas en kontakt-sjuksköterska och en individuell vårdplan upprättas.

3.5.1 Kurativt syftande behandling

Är kurativt syftande behandling aktuell ska utredningen fastställa diagnos, tumörutbredning och patientens allmänna hälsa. PET-DT/CT för påvisande av tumörutbredning är grundläggande undersökningar vid kurativt syftande behandling.

3.5.2 Palliativ behandling

Vid palliativ behandling är utredningens syfte att fastställa diagnos inklusive molekyllärpatologisk typning och tumörutbredning. DT/CT thorax och övre buk görs för att påvisa tumörutbredning vid palliativ inriktning.

3.6 Diagnostik

Det finns utmaningar när det gäller både över- och underdiagnostik av lungcancer. Detta gäller både angående infiltration av mediastinum och metastaser som i sin tur kan leda till felklassificering och därmed också otillräcklig behandling. Diagnostisering av lungcancer är komplex och det är viktigt att erfarna specialister: onkologer, radiologer, lungläkare, patologer och nuklearmedicinspecialister tillsammans diskuterar resultaten från undersökningarna. En framgångsrik behandlingsplan, särskilt för kurativt riktad behandling, beror på allas bidrag vid Multi Disciplinär Konferens (MDK) och är avgörande för ett gott resultat.

3.6.1 Biopsi

Det kan vara svårt att få adekvata biopsier vid lungcancer både avseende kvantitet och kvalitet. Man bör vara noga med att välja lokal för bästa möjlighet för bra vävnadsprov till patologisk utvärdering. Det måste finnas en patologisk bekräftelse för att kunna bestämma lämplig behandling för patienten, särskilt om man överväger målriktad behandling och immunterapi (29). Molekyldiagnostik för alla de nya målriktade läkemedlen för lungcancer skall finnas tillgänglig, och expertis för tolkning av molekyllära resultat och deras kliniska betydelse är viktig (30).

Det finns olika biopsitekniker beroende på lokal (centralt eller perifert). Biopsi utförs vanligen med fiberoptisk bronkoskopi, utvidgad med endobronkialt ultraljud (EBUS) och/eller endoskopiskt ultraljud (EUS) för att utvärdera lymfkörtlar i mediastinum, samt skapa totalbedömning av tumörens endobronkiella och transbrokiella utbredning. Andra biopsiprocedurer inkluderar vanlig grovnålsbiopsi, vävnadsprov via thorakoskopi och mediastinoskopi. Biopsier från ett misstänkt metastaserande organ måste också övervägas. Alla metoder är viktiga att ta tillvara för att så korrekt som möjligt stadieindela tumören.

3.7 Histopatologisk klassifikation och prediktion

Preparat bör hanteras och utlåtanden utformas enligt rekommendationerna från KVASt (31). Vid utredningsprover (biopsi/cytologi) är immunhistokemiska färgningar viktiga för att kunna bekräfta histopatologisk typ och ursprung, och görs i enlighet med senaste WHO-klassifikation, med precisering av histologisk typ så långt det är möjligt. Molekylär prediktiv testning inkluderar i nuläget följande faktorer: EGFR, ALK, ROS1, BRAF och PD- L1. Molekylär testning med metoder såsom Next generation sequencing (NGS) rekommenderas om det finns tillgång till detta. KRAS kan fungera som inbyggd kvalitetskontroll vid icke- småcellig cancer av icke-skivepiteltyp. Positiv KRAS-analys vid okänd, oklar eller negativ EGFR/BRAF/ALK/ROS1-analys talar för att målriktad terapi med dagens mediciner inte är aktuellt.

Det är av stor vikt att stadieindela tumörsjukdomen enligt gällande TNM klassifikation för att kunna avgöra vilka patienter som är kandidater för kirurgisk alternativt radioterapeutisk behandling med botande syfte. Stadieindelning ger en samlad bild av tumörens utbredning. Stadium I är en begränsad tumör som inte spridit sig utanför lungan eller luftrören. Vid stadium II och III är även lymfkörtlar angripna. Stadium IV betyder att canceren är spridd med metastaser i andra organ.

För fullständiga kvalitetsdokument för patologin, se Svensk Förening för Patologi (31).

T – primärtumör	
TX	Primärtumör ej bedömbart eller påvisad genom fynd av maligna celler i sputum eller bronksköljvätska och inte synlig med radiologiska metoder eller vid bronkoskopi
T0	Ingen påvisbar primärtumör
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumör med största diameter 3 cm ($T1a \leq 1$ cm; $T1b > 1 \leq 2$ cm, $T1c > 2 \leq 3$ cm), omgiven av lunga eller visceral pleura, utan belägg för växt i huvudbronk eller stambronk
T2	Tumör med största diameter $> 3 \leq 5$ cm ($T2a > 3 \leq 4$ cm; $T2b > 4 \leq 5$ cm) eller tumör med minst en av följande egenskaper (klassificerad som T2a om ≤ 4 cm): växt i huvudbronk; inväxt i visceral pleura; förenad med atelektas eller obstruktiv pneumoni
T3	Tumör med största diameter $> 5 \leq 7$ cm eller tumör som växer direkt in i något av följande: bröstkorgsväggen (inklusive sulcus supertumörer), n. frenicus eller parietala perkardiet eller separat metastas i samma lob
T4	Tumör av vilken storlek som helst som växer in i något av: karina, diafragma, mediastinum, hjärta, stora kärl, trakea, n. recurrens, esofagus eller kosta eller något av följande: metastas eller metastaser i annan lob ipsilateralt; Pancoasttumör med påverkan av plexus brachialis

N – regionala lymfkörtlar	
NX	Regionala lymfkörtlar ej bedömbara
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
N1	Metastasering till ipsilaterala peribronkiella lymfkörtlar och/eller ipsilaterala hiluslymfkörtlar inklusive direkt inväxt
N2	Metastasering till ipsilaterala mediastinala och/eller subkarinala lymfkörtlar
N3	Metastasering till kontralaterala mediastinala lymfkörtlar, kontralaterala hiluskörtlar, ipsi- eller kontralaterala skalenuskörtlar eller supraklavikulära lymfkörtlar

M – fjärrmetastaser	
MX	Fjärrmetastasering ej bedömbbar
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Fjärrmetastaser. (M1a separat lungmetastas/separata lungmetastaser i en kontralateral lob, malignt pleuraexsudat uni- eller bilateralt, malign perikardvätska; M1b oligometastas utanför torax; M1c multipla metastaser utanför torax).

Tabell sid 69-70 från Nationellt vårdprogram 2020-06-02 Version 4.0

3.8 Radiologi

Den första undersökningen för misstänkt lungcancer är vanligtvis en röntgen följt av en datortomografi (DT/CT). Ytterligare undersökningar för stadiebedömning kan inkludera positron-emissionstomografi (PET)/CT/DT, magnetkameraundersökning (MRI) och DT av övre delen av buken. Valet av undersökningar anpassas efter behandlingsintentionen (kurativ eller palliativ) och patientens tillstånd.

¹⁸F-FDG PET/DT/CT möjliggör en mer exakt bedömning av lungcancer och är nödvändig när kurativt syftande behandling planeras (kirurgi, radioterapi, kemoterapi) och måste finnas tillgänglig på, eller i anslutning till, alla behandlande centra.

De som diagnostiserats före symtomdebut har ofta gjort lungröntgen eller DT av thorax med annan frågeställning. Uppföljning av incidentella fynd av små nodulära förändringar på DT av lungorna är tillämpliga hos patienter som är 35 år eller äldre. De är inte avsedda för uppföljning hos patienter med känd malign sjukdom eller hos immunkomprometterade patienter. Uppföljningsintervall förutsätter stabilitet över tid och tidsintervall baseras på storlek av lungförändringen och individens riskprofil. Vid storleksökning bör tumörutredning övervägas.

Solida nodulära förändringar på mindre än 6 mm behöver som regel inte följas upp. Solida förändringar om 6–8 mm motiverar en uppföljning med DT efter 6–12 månader, och efter 18–24 månader beroende på riskprofil hos individen. Vid fynd av solida förändringar på mer än 8 mm bör man överväga tumörutredning. Solitära subsolida förändringar (semisolida, ground-glass) på mindre än 6 mm behöver som regel inte följas upp.

Solitära subsolida förändringar om 6 mm eller mer motiverar uppföljning med DT efter 3–6 månader (semisolida) respektive 6–12 månader (groundglass), och sedan med 1–2 års intervall i upp till 5 år. Multipla semisolida förändringar motiverar uppföljande DT efter 3–6 månader, och därefter i upp till 4 år.

3.9 Multidisciplinär konferens (MDK)

Lungcancer är en av få cancerformer för vilka systematiska granskningar av MDK har publicerats (32, 33), men det finns tyvärr inte solitt vetenskapligt stöd för MDK har någon säker effekt på prognosen av sjukdomen. Trots detta är det en nationellt och internationellt stark rekommendation att alla patienter skall diskuteras i ett multidisciplinärt forum. Det finns inga krav på vilka som ska ingå i en MDK, men vanligen är det lungmedicinare, onkolog, patolog, radiolog samt kontaktsjuksköterska. Enligt vårdprogrammet ska en kontaktsjuksköterska utses så snart utredningen påbörjas och en vårdplan upprättas. Fördelar för patienter med MDK inkluderar överensstämmelse med riktlinjer och bättre livskvalitet, särskilt viktigt för patienter med spridd metastaserad sjukdom.

3.10 Behandling av NSCLC

3.10.1 Kirurgi

Torakotomi med anatomisk lob-, bilob- eller pulmekтоми är standardmetod, men minimalinvasiv kirurgi (VATS) anses i dag utgöra ett fullgott alternativ till öppen torakotomi vid små tumörer utan tecken till spridning. Vid inkomplett resektion bör tillägg av kemo-radioterapi övervägas enligt samma principer som vid stadium III.

Vid stadium I–II ges behandling vanligen med kurativt syfte. Patienter med gott allmäntillstånd (WHO performance status, PS 0–2) bör erbjudas radikal kirurgi om operationsrisken med hänsyn till hjärt- och lungfunktion och komorbiditet bedöms rimlig. Patienter i gott allmäntillstånd (PS 0–2) men som inte kan opereras bör erbjudas kurativt syftande radioterapi eller kemo-radioterapi. Patienter med stadium IIIA (T3 N1 M0) bör i första hand erbjudas kirurgisk behandling och adjuvant kemoterapi enligt riktlinjer vid stadium I–II.

3.10.2 Adjuvant medicinsk behandling

Är komplett tumörresektion möjlig, och tumörstadium är IB eller högre, bör adjuvant cytostatikabehandling erbjudas. Adjuvant cytostatikabehandling är vanligen cisplatin/vinorelbin, som är den bäst dokumenterade kombinationen. Behandlingen ges i fyra cykler, och inleds inom 6–8 veckor efter operationen.

3.10.3 Radioterapi

För patienter med tumörstadium I–II, som ej är aktuella för kirurgi, ges radioterapi med kurativt syfte. Hypofraktionerad radioterapi (SBRT) bör användas om detta är tekniskt möjligt, med hänsyn taget till tumörstorlek och läge. Behandlingen fraktioneras lämpligen med 15 Gy x 3. I första hand ges hypofraktionerad stereotaktisk radioterapi där detta är tekniskt möjligt med hänsyn till tumörens storlek och läge, i andra hand ges konventionell kemo-radioterapi som vid stadium III. Adjuvant kemoterapi kan övervägas efter SBRT för patienter med T2-tumör. För de patienter som genomgått kemo-radioterapi utan påvisad tumörprogression, och med ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % i tumören (se nedan), bör man överväga adjuvant behandling med durvalumab. Behandlingen ges i upp till 12 månader. För patienter med symtomgivande tumör och radioterapi kan palliativ torakal radioterapi övervägas (se nedan). För patienter med tumörstadium III rekommenderas konkomitant radio-kemoterapi. Med stöd av befintlig vetenskaplig dokumentation och svensk klinisk erfarenhet rekommenderas konventionellt fraktionerad strålbehandling med 2 Gy dagligen till en slutdos om 66–68 Gy. Konkomitant cytostatikabehandling med cisplatin i kombination med vinorelbin eller docetaxel doserat som maximalt tolererad dos, givet var tredje vecka. Lämpligen ges en cykel innan start av radioterapi och två cykler under pågående strålbehandling. Adjuvant immunterapi med durvalumab bör övervägas till patienter med ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % som inte progredierat på primär radio-kemoterapi. Behandlingen ges till progress eller oacceptabel toxicitet, eller i högst 12 månader.

För palliativ strålbehandling av symtomgivande primärtumör rekommenderas palliativ strålbehandling med 3 Gy per fraktion till 36 Gy (patienter i gott allmäntillstånd). För patienter med påverkat allmäntillstånd eller stor extratorakal tumörbörda och symtomgivande primärtumör rekommenderas i första hand behandling med 4 Gy per fraktion till 20 Gy. Multipla hjärnmetastaser behandlas i första hand med 4 Gy x 5.

Okomplicerade skelettmetastaser med smärtindikation behandlas med 8 Gy x 1.

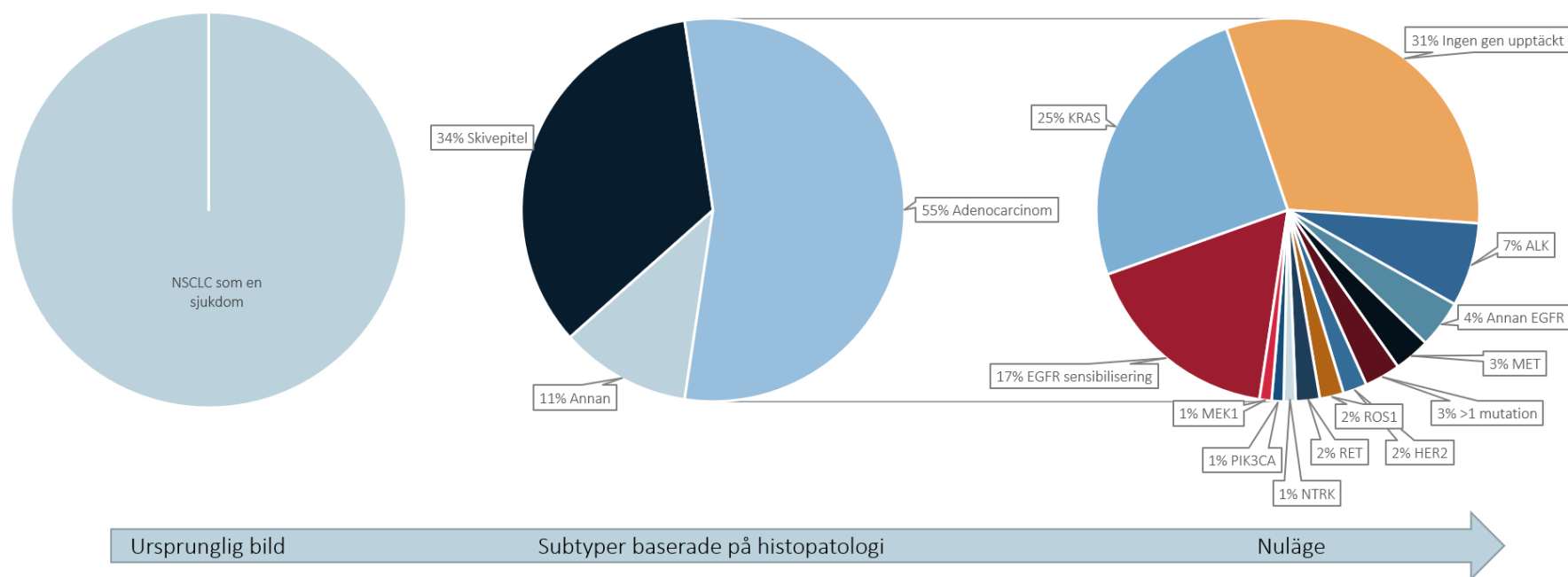
3.10.4 Behandling av metastaserad sjukdom

Behandling vid metastaserande sjukdom har ett palliativt syfte, där symtomkontroll och bevarad livskvalitet ska vägas in. Systemisk behandling med cancerläkemedel (målriktad terapi, immunterapi och cytostatika) kan bidra till symtomkontroll och förlängd överlevnad. I den utredningen rekommenderas molekylärpatologisk analys som inkluderar EGFR- och BRAF-mutationer och ALK- och ROS1- rearrangemang samt immunhistokemisk analys av PD-L1-uttryck i tumören.

Palliativ radioterapi är viktigt för ökad symtomkontroll. Palliativ radioterapi mot primärtumör är indicerad vid symtomgivande tumörväxt, såsom central luftvägsobstruktion, överväxt på bröstvägg med smärtor, överväxt på kotor och spinalkanal med smärtor eller neurologiska symtom, blodiga upphostningar och svår hosta.

Smärtkontroll har högsta prioritet i alla skeden av sjukdomen. I livets slutskede skall alla patienter ordinerars läkemedel mot smärta, oro/ångest, illamående och rosslighet.

3.10.5 Målriktad behandling och immunologiska läkemedel



Figur 1. Ökande förståelse av NSCLC som flera sjukdomar (34, 35).

Det terapeutiska landskapet vid lungcancer har utvecklats snabbt de senaste 20 åren. En fördjupad förståelse för lungcancerbiologin och kartläggning av genomiska förändringar har möjliggjort utvecklingen av målriktade läkemedel för en betydande del av patienterna. Standardterapi har varit enbart kemoterapi men det finns nu en arsenal av nya terapier som bland annat inkluderar olika tyrosinkinashämmare (TKIs) som riktar sig på olika genetiska förändringar. Andelen patienter med behandlingsbara mutationer fortsätter att öka och är nu cirka 30% hos kaukasier och över 50% hos östasiatiska patienter. Nya medel flyttar också snabbt till första linjens behandling och till den adjuvanta situationen.

Checkpoint-hämmare introducerades ursprungligen hos patienter i sent skede, men har nått tidigare behandlingslinjer. Det finns två PDL1-hämmare som är godkända för lungcancer: durvalumab (stadium III) och atezolizumab (förstahandsbehandling i kombination med bevacizumab, karboplatin och paklitaxel till patienter med adenokarcinom och i kombination med karboplatin paklitaxel hos patienter med skvamös lungcancer). Durvalumab är godkänt för lokalt avancerade och metastaserade cancrar samt i kombination med etoposid och platina som förstahandsbehandling hos patienter med småcellig cancer. Pembrolizumab och nivolumab är godkända PD1-riktade antikroppar men deras godkännande vid lungcancer skiljer sig åt. Pembrolizumab är godkänt som monoterapi hos patienter med ett PDL1-uttryck på 50% eller högre som förstahandsbehandling och i kombination med platinum oavsett PDL1-uttryck. Nivolumab är godkänt för patienter som tidigare fått kemoterapi och i första linjen i kombination med ipilimumab och två cykler av platinainnehållande regim.

I allmänhet kommer patienter med drivande mutationer - i synnerhet EGFR och ALK- att få målriktad behandling först. För de nyligen godkända läkemedlen finns det vid denna tidpunkt inga data som visar vilken förstahandsbehandling som är bäst, målriktad terapi eller checkpoint-hämmare.

Patienter med mutation i EGFR bör erbjudas behandling med en EGFR- TKI. Förstahandsval är något av 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI (afatinib, dakomitinib eller osimertinib). Behandling ges peroralt och kontinuerligt till tumörprogression eller intolerabel biverkan.

Vid tumörprogression under behandling med en EGFR-TKI bör rebiopsi av tumören övervägas för kartläggning av resistensmekanismer, inklusive förnyad molekylärpatologisk analys. Ett alternativ till vävnadsanalys är blodbaserad genomisk analys som ser ut att bli ett värdefullt komplement vid progredierande NSCLC där det kan vara svårt och riskfyllt att rebiopsiera (36). Vid tumörprogression under behandling med 1:a eller 2:a generationens EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib eller dakomitinib) och påvisad resistensmutation T790M i EGFR bör behandling med osimertinib ges. Utan påvisad T790M-mutation, eller progress under behandling med osimertinib, bör man överväga cytostatika med en platinumkombination.

Patienter med ALK-rearrangemang bör erbjudas behandling med en ALK-TKI. Förstahandsval är alektinib eller brigatinib, medan krizotinib och ceritinib är alternativ. Vid progress under behandling med 1:a generationens ALK-TKI (krizotinib) bör man överväga behandlingsbyte till alektinib, ceritinib eller brigatinib. Vid behandlingssvikt på ceritinib, alektinib eller brigatinib bör lorlatinib övervägas. När behandlingsalternativ med ALK-TKI bedöms uttömda bör cytostatika med en platinumkombination diskuteras.

Till patienter med ROS1-rearrangemang i tumören rekommenderas behandling med krizotinib och patienter med BRAF-mutation V600E bör kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib övervägas.

Vid avsaknad av behandlingsprediktiva tumörgenetiska markörer rekommenderas kombinationsbehandling med immunterapi och platinumbaserad cytostatika. Rekommendationen gäller i första hand patienter med PS 0 eller 1, men kan övervägas i selekterade fall med PS 2. Vid skivepitelcancer rekommenderas induktionsbehandling med pembrolizumab, karboplatin och paklitaxel/nab-paklitaxel följt av underhållsbehandling med pembrolizumab.

Vid lungcancer av annan typ rekommenderas induktionsbehandling med pembrolizumab, cisplatin/karboplatin och pemetrexed följt av underhållsbehandling med pembrolizumab och pemetrexed, alternativt induktionsbehandling med atezolizumab, karboplatin och nab-paklitaxel följt av underhållsbehandling med atezolizumab. Oavsett histologisk subtyp, och PD-L1-uttryck $\geq 50\%$ är monoterapi med pembrolizumab ett alternativt förstahandsval. För patienter med PS 2, eller med ökad risk för komplikationer vid immunterapi, bör cytostatikabehandling övervägas.

Vid tumörprogression efter primär cytostatikabehandling rekommenderas i första hand monoterapi med en PD-1- eller PD-L1-hämmare, i andra hand med docetaxel eller pemetrexed. Vid tumörprogression under eller efter primär immunterapi med pembrolizumab (utan cytostatika) rekommenderas cytostatika med en platinumkombination. Vid tumörprogression efter kombinationsbehandling med immunterapi och cytostatika kan monoterapi med docetaxel eller pemetrexed övervägas.

3.11 Tyrosinkinashämmare (TKIs)

3.11.1 EGFR-hämmare

De första studierna av behandling av patienter med aktiverande EGFR mutationer publicerades 2004 (37, 38) och vi har nu ett antal godkända EGFR-hämmare (gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib och osimertinib) (39-43). Andelen patienter med EGFR-mutationer varierar beroende på etnicitet – i

Europa/USA är andelen ca 15% men i Asien är den 40-50% (44), men mutationerna i sig är likartade. De senast utvecklade läkemedlen (osimertinib) har högre aktivitet samt är aktiv mot EGFR-mutationer som T790M, vilken är en vanlig mutation vid resistensutvecklingen mot förstagenerationens EGFR-hämmare. Osimertinib har därför gått snabbt från godkännande i andra linjens behandling efter progress och utveckling av EGFR Y790M resistens till att bli en accepterat förstalinjesbehandling med högre effekt än förstagenerationens EGFR-hämmare (40). Nyligen presenterade adjuvanta data där osimertinib visade en mycket hög effekt (hazard ratios 0,17, $p < 0,001$) (45) och vi kan förvänta oss att denna indikation blir godkänd inom kort. För de patienter vars sjukdom progredierar på EGFR-hämmande behandling rekommenderas samma typer av kemoterapi som man vanligen använder till patienter utan påvisade mutationer.

Kombinationsbehandling med erlotinib och bevacizumab, en angiogeneshämmare, har undersökts i en japansk randomiserad fas II-studie hos tidigare obehandlade patienter med stadium med aktiverande EGFR-mutationer. Studien visade en PFS-fördel för kombinationsbehandlingen i jämförelse med enbart erlotinib (mPFS 16,4 respektive 9,8 månader; HR 0,52 [0,35–0,76]). Uppföljande OS-data visade dock ingen överlevnadsfördel med kombinationsbehandlingen. Kombinationen erlotinib och bevacizumab har också undersökts i en japansk randomiserad fas III-studie med liknande design. Indikationen för kombinationen erlotinib + bevacizumab är EMA-godkänd. Huruvida kombinationsbehandling med bevacizumab och 2:a eller 3:e generationens EGFR-TKI erbjuder behandlingsfördelar har inte studerats. Sammantaget är bevacizumabs roll, både i kombination med EGFR-hämmare och kemoterapi, vid lungcancerbehandling svårtolkad (46-50).

3.11.2 ALK-fusioner

ALK-fusioner som drivande mutation påvisas hos ca 5% av patienterna (51) och det finns nu ett antal godkända läkemedel som är riktade mot ALK-fusioner. (crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib och lorlatinib) (52-56).

De senast utvecklade läkemedlen, såsom ceritinib, alectinib och brigatinib har högre effekt och även aktivitet i vid hjärnmetastaser jämfört med den första ALK-hämmaren, crizotinib. Detta har lett till att dessa läkemedel kommit att flyttas från andralinjesbehandling till att bli förstahandsmedel. De senast godkända läkemedlen har i nuläget godkännande för patienter som erhållit andra läkemedel i första linjen - Lorlatinib är godkänt hos patienter som progredierat på alectinib eller ceritinib och till patienter som har fått t ex crizotinib. Patienter som utvecklat resistens mot tillgängliga ALK-hämmare bör erbjudas samma kemoterapeutiska regimer som patienter utan ALK-mutationer.

3.11.3 ROS1 fusioner

ROS1 förekommer hos 1-2% av patienter (57) och både crizotinib och entrectinib är godkända som första linjens behandling. Patienter som progredierar på ROS1-hämmare bör erbjudas samma kemo-terapeutiska regimer som patienter utan mutationer (58, 59). Lorlatinib har också visat sig ha aktivitet för patienter med ROS1-fusioner inklusive patienter som tidigare behandlats med crizotinib, men denna indikation är ännu inte godkänd (60).

3.11.4 BRAF-mutationer

Aktiverande mutationer i *BRAF* (V600) beskrevs först vid melanomsjukdom men ses även hos ca 1% av patienter med lungcancer (61). Baserad på en fas II studie har dabrafenib i kombination med MEK-hämmaren trametinib fått godkännande vid NSCLC (62).

3.11.5 RET-fusioner

RET-fusioner påvisas hos 1-2% av patienter med NSCLC och två RET-inhibitorer godkändes av FDA 2019, selpercatinib och pralsetinib (63, 64). EMA godkännande föreligger ännu inte för selpercatinib men för pralsetinib.

3.11.6 NTRK-fusioner

NTRK-fusioner är sällsynta vid NSCLC och förekommer hos 0,3-0,5% av patienterna. Trots att det rör sig om små patientpopulationer har två läkemedel fått godkännande baserat på sk agnostisk funktion (icke organspecifika) (65-67).

3.11.7 MET exon 14 “skipping” mutationer

MET exon 14 “skipping” mutation förekommer hos ca 3 % av NSCLC patienterna (68). Capmatinib och tepotinib har nyligen godkänts av FDA respective PMDA, men är ännu ej godkända i Europa. (69, 70). Det finns idag inga behandlingar riktade mot MET exon 14 “skipping” mutation.

3.11.8 Checkpoint-hämmare

Checkpoint-hämmare introduceras initialt som andra linjes behandling vid NSCLC men har succesivt även fått förstalinjesindikationer. Det finns två PDL1-hämmare som är godkända för lungcancer: durvalumab är godkänt för patienter i stadium III och atezolizumab är godkänt som första-handsbehandling i kombination med bevacizumab, karboplatin och paklitaxel hos patienter med adenokarcinom och i kombination med karboplatin och paklitaxel hos patienter med skivepitels-

differentierad NSCLC (71, 72). Durvalumab är godkänt som behandling av patienter med lokalt avancerade (73) eller metastaserade NSCLC-patienter som inte har progredierat på platinumne-hållande regimer (74) och i kombination med etoposid och platinum som förstahandsbehandling till patienter med småcellig lungcancer (75).

Pembrolizumab och nivolumab är godkända PD1-riktade antikroppar, men deras godkännande vid lungcancer skiljer sig åt. Pembrolizumab är godkänt som monoterapi i första linjen hos patienter med ett PDL1-uttryck på 50% eller högre och i kombination med platitudublett oavsett PDL1-uttryck (76). Nivolumab är godkänt för patienter som tidigare haft kemoterapi (77, 78) och i kombination med ipilimumab (79) och två cykler av platinainnehållande regim i första linjen. I allmänhet kommer patienter med drivande mutationer - i synnerhet EGFR och ALK - att få riktad behandling först men kommer att vara kandidater för checkpoint- hämmare efter målriktad behandling. För de nyligen godkända läkemedlen finns det i nuläget inga säkra data som indikerar vilken förstahandsbehandling som är bäst - målinriktad terapi eller regimer innehållande checkpoint-hämmare.

Hos patienter utan mutationer har behandlingslandskapet i andralinjen och senare förändrats avsevärt under de senaste tio åren. Tidigare godkännandena för andra linjens behandling innebär att patienter som progredierar på platinadublett- och immunkontrollpunktshämmare är kandidater för behandling med docetaxel eller docetaxel i kombination med ramucirumab (80).

Patienter som progredierar på första linjen monoterapi pembrolizumab behandlas vanligtvis med en platinadublett eftersom de är kemoterapinaiva och förväntas ha nytta av sådan behandling.

3.12 Småcellig lungcancer (SCLC)

Cirka 15% av alla lungcancerarna är så kallad småcellig, SCLC, som har ett annat morfologiskt utseende än NSCLC och spridningsmönster. SCLC börjar ofta centralt i bronker och sprids ofta till CNS. I den gällande revisionen av TNM-klassifikationen av lungcancer används samma klassifikation vid SCLC och vid NSCLC (81). I Sverige tillämpas detta reviderade system generellt vid all lungcancer fr.o.m. 2010. Begränsad sjukdom motsvarar stadium I–III och utbredd sjukdom motsvarar stadium IV.

Kemoterapi är grundläggande behandlingsprincip för alla patienter med SCLC som inte är terminala. Kemoterapi ökar medianöverlevnaden från 6–8 veckor till 8–10 månader vid spridd sjukdom. Vid begränsad sjukdom ökar kemoterapi medianöverlevnaden från 4–5 månader till 12–18 månader. Tumörregressen är ofta snabb och dramatisk. Trots detta är risken stor för recidiv. I en äldre analys av 1 714 patienter med utbredd SCLC i 9 studier var 5-årsöverlevnaden endast 2 % (82).

Däremot kan kurativa resultat uppnås i 10–20% av fallen med begränsad sjukdom. Behandlingstidens längd bör inte vara längre än fyra cykler (83).

Immunterapi har visat lovande resultat, även vid SCLC. Det finns hittills inga belägg för att ”målriktade” läkemedel förbättrar överlevnaden vid SCLC men omfattande studier pågår på detta område.

3.12.1 Behandling vid stadium I-III

Standardbehandling är cisplatin eller karboplatin + etoposid, 4 cykler, kombinerat med torakal strålbehandling. Vid småcellig lungcancer finns ingen påvisad skillnad mellan cisplatin och karboplatin (få randomiserade studier) (84-87).

Strålbehandling mot torax ges tidigt och samtidigt med kemoterapi om patienten bedöms tolerera detta (annars efter). För patienter som uppnår komplett eller partiell remission och som inte har CNS-metastaser, bör övervägas att ges profylaktisk hjärnbestrålning (PCI). PCI ges efter avslutad kemoterapi.

En mycket liten grupp SCLC, stadium I– kan vara aktuella för operation. Adjuvant cytostatika-behandling ges som ovan. Vid komplett resektion vid tumörstadium I bör inte adjuvant torakal radioterapi ges, men PCI bör övervägas.

3.12.2 Behandling vid stadium IV

Standardbehandling är cisplatin eller karboplatin + etoposid, 4 cykler. Sex randomiserade studier jämför behandling med irinotekan och etoposid i kombination med cisplatin eller karboplatin. Ingen av studierna talar för etoposid. IRIS-studien (88) och en metaanalys bekräftar en överlevnadsvinst med irinotekan (89), och irinotekan (175 mg/m^2 i.v. var tredje vecka) i kombination med karboplatin (AUC = 5) är standard. Platinium + etoposid kvarstår dock som behandlingsalternativ.

PCI kan också övervägas hos patienter med stadium IV som haft respons på primär kemoterapi. Överlevnadsvinsten är inte entydig, och noggrann monitorering av CNS-status med beredskap för senare CNS-bestrålning är ett alternativ.

Torakal strålbehandling kan ges till patienter med spridd sjukdom som uppnår komplett remission av extratorakala metastaser.

3.12.3 Immunterapi

Kombinationsbehandling med cytostatika (karboplatin + etoposid) och atezolizumab har undersökts i en randomiserad studie av 403 patienter med SCLC spridd sjukdom och PS 0 eller 1. Studien visade en överlevnadsvinst med trippelkombinationen jämfört med enbart cytostatika (90).

Median OS var 12,3 respektive 10,3 månader (HR 0,70 [0,54–0,91]; $p = 0,0069$) och median PFS 5,2 respektive 4,3 månader (HR 0,77 [0,62–0,96]; $p = 0,017$). Resultatet från en randomiserad fas III-studie av durvalumab i tillägg till cytostatika (CASPIAN) visar att patienter med spridd sjukdom och PS 0 eller 1 randomiserades till behandling med cytostatika (platinum + etoposid) plus durvalumab 4 cykler, följt av underhållsbehandling med durvalumab ($n = 268$), eller till enbart cytostatika 4 cykler ($n = 269$) (75).

Resultaten av dessa studier är lovande och atezolizumab är godkänd samt rekommenderas av NT-rådet. Immunterapi rekommenderas i dagsläget inte som standard vid SCLC.

3.12.4 Återfallsbehandling

Vid återfall används begreppen sensitiv och refraktär sjukdom. Sensitiv sjukdom innebär att patienten svarat på kemoterapi och intervallet från avslutad cytostatika är minst 3 månader. De tre månaderna har ingen biologisk förankring men ett längre intervall till recidiv ökar möjligheten till terapi. Refraktär sjukdom betyder att kortare tid gått till recidiv och/eller att tumören ej svarade på den primära kemoterapien.

Vid sensitiv sjukdom kan samma kemoterapi ges på nytt. Vanligen ses sämre effekt än tidigare, men kan ge patienten palliation och temporär tumörregress.

För patienter med refraktär sjukdom finns inga fasta riktlinjer. Man kan överväga en annan kombination, men chansen till effekt är liten. Palliativ strålbehandling kan vara ett alternativ. Topotekan är i dag det enda preparat som har den formella indikationen recidiv av SCLC efter tidigare behandling, där ytterligare behandling med förstahandspreparat inte anses lämplig.

Intravenöst topotekan har jämförts med CAV (cyklofosamid, doxorubicin och vinkristin) till patienter med PS 0–2 där sjukdomen hade recidiverat mer än 60 dagar efter avslutad primär kemoterapi (91).

Överlevnaden var likartad (median OS 25,0 respektive 24,7 veckor, $p = 0,795$). I en randomiserad studie jämfördes oralt och intravenöst topotekan (92). Studien omfattade 309 patienter med begränsad eller spridd SCLC med PS 0–2 som hade haft partiell eller komplett remission på

primärbehandling och ett behandlingsfritt intervall på minst 90 dagar. Topotekan gavs fem dagar i följd, intravenöst eller peroralt. Överlevnaden var likartad, liksom biverkningsprofilen.

Oralt topotekan har också jämförts med best supportive care hos 141 patienter som inte bedömdes som kandidater för intravenös kemoterapi vid återfall av SCLC (93).

Förlängd överlevnad observerades med topotekan (median OS 25,9 respektive 13,9 veckor, $p=0,01$). Överlevnadsvinst sågs också för patienter med ett behandlingsfritt intervall på högst 60 dagar. Topotekan medförde bättre symtomkontroll och att tidpunkten för försämrad livskvalitet kom senare. Den behandlingsrelaterade mortaliteten var 6 %.

4. Epidemiologi och sjukdomsbörda i Sverige

I denna del av rapporten ingår en epidemiologisk beskrivning av lungcancer med hjälp av mått på incidens, förlorade friska levnadsår, mortalitet och överlevnad. I tillägg analyserades sjukdomsbördan av lungcancer med hjälp av en sjukdomskostnadsstudie.

4.1 Metod och data

För att beskriva epidemiologin och sjukdomsbördan av lungcancer sammanställdes och analyserades öppna datamaterial och uttag av aggregerade data. För att illustrera utvecklingen inom området inkluderades data för de senaste 10 åren där så var möjligt.

En prevalensbaserad sjukdomskostnadsstudie genomfördes för att skatta kostnaderna för lungcancer i Sverige (94, 95). Med denna metod sammanställs kostnaderna för alla som lever med sjukdomen under ett givet år. Personer i studiepopulationen kan då vara nyinsjuknade eller ha haft sjukdomen under olika lång tid. Referensåret som användes i sjukdomskostnadskalkylen var 2019. Analysen utgick från ett samhällsekonomiskt perspektiv och inkluderade direkta kostnader (såsom kostnader för sjukvård), kostnader för informell vård samt indirekta kostnader (kostnader för förlorad produktion).

Studiepopulationen tillsammans med definitioner, datakällor och beräkningsmetoder redovisas nedan. Alla kostnader anges i svenska kronor i 2019 års priser. Kostnader för tidigare år inflationsjusterades till 2019 års värde.

4.1.1 Studiepopulation

Studiepopulationen utgörs av personer diagnostiserade enligt klassificeringen i International Classification of Diseases tionde version, ICD-10, med diagnoskoden C34 Lungcancer (cancer i bronk eller lunga). Data från Socialstyrelsens cancerregister anges i ICD-7 med definitionen 162.1 Lungcancer, primär inklusive bronker samt 163 Lungcancer, ospecificerad.

4.1.2 Epidemiologi

Utvecklingen av incidens över tid för lungcancer hämtades från Socialstyrelsens cancerregister (17). Data inkluderar antalet nya lungcancerfall per 100 000 personer oavsett tumörtyp. Det finns en eftersläpning i inrapporteringen till cancerregistret, vilket innebär en underskattning av incidens för det sista redovisningsåret 2019. Därför inkluderades enbart uppgifter fram till och med 2018.

Förlorade friska levnadsår skattades med måttet Disability-adjusted life year (DALY) som utvecklats av Världshälsoorganisationen (WHO). Måttet fångar både morbiditet (sjukdomens påverkan på människors dagliga liv) och mortalitet (förtida död på grund av sjukdomen). En DALY representerar ett förlorat friskt levnadsår (96). Summan av DALYs speglar sjukdomsburden av en specifik sjukdom, vilket kan jämföras med en ideal situation där en befolkning är helt frisk och uppnår full potentiell livslängd. Data över totala DALYs för cancer i luftstrupe, bronker och lunga i Sverige hämtades från WHO:s databas och redovisas per 100 000 i befolkningen med femårsintervall (96).

Uppgifter om tumörstadium vid diagnos hämtades från Nationella Lungcancerregistret (8). Data visar utvecklingen för diagnosticering av lungcancer utifrån åtta olika tumörstadier mellan åren 2009 och 2019.

Antalet dödsfall till följd av lungcancer per 100 000 i Sverige baserades på data från Socialstyrelsens dödsorsaksregister (18). Ett aggregerat datauttag gjordes från Socialstyrelsens cancerregister för fånga utvecklingen av överlevnad efter lungcancerdiagnos mellan 1987 och 2018 (17). 1987 är det år som Socialstyrelsens patientregister blev rikstäckande och valdes därför som startpunkt.

4.1.3 Direkta kostnader

Studien tillämpar en så kallad ”top-down” ansats, där cancerkostnadernas del av de totala hälso- och sjukvårdsutgifterna först skattas, och där sedan lungcancerkostnadernas andel skattas utifrån existerande litteratur (97-99). De direkta kostnaderna i denna rapport inkluderar kostnader för lungcancer som faller inom sjukvårdssystemet, såsom kostnader för sjukvård och läkemedelskostnader. Utvecklingen av de totala hälso- och sjukvårdsutgifterna i Sverige över tid hämtades från Statistiska centralbyråns (SCB) databas över hälsoräkenskaper (100).

En tidigare studie om kostnaderna för cancer i Sverige från 2016 användes för att beräkna cancerkostnadernas andel av de totala hälso- och sjukvårdsutgifterna (11). Studien beräknade kostnaderna för cancer år 2013, varför andelen av hälso- och sjukvårdsutgifterna detta år användes och extrapolerades för alla studieår. Kostnaderna för lungcancer var särrapporterat och användes i beräkningarna. Direkta kostnader som inkluderades i studien var kostnader för primärvård, specialiserad öppenvård, slutenvård, palliativ vård samt läkemedelskostnader. För att fånga läkemedelsutvecklingen för lungcancer exkluderades de läkemedelskostnader som ingick i rapporten om kostnader för cancer 2013 och beräknades separat (se avsnitt 4.1.3.1).

4.1.3.1 Läkemedelskostnader

En lista på läkemedel indicerat för behandling av lungcancer togs fram baserat på information publicerad av the American Cancer Society (101). Ett datauttag på försäljningsvärde, dosföreskrivning samt regionala skillnader i läkemedelsanvändning för utvalda läkemedelsgrupper gjordes från E-hälsomyndigheten, som är den myndighet som tillhandahåller svensk läkemedelsstatistik (4). Uppgifter om enskilda läkemedel lämnas inte ut på grund av sekretess.

Vissa läkemedel har flera cancerindikationer, och rapportering om läkemedelsanvändning samt cancerincidens användes för att skatta den andel av läkemedelsanvändningen som kan tillskrivas lungcancer (17, 102). De läkemedelsgrupper som inkluderades i analysen var tyrosinkinashämmare (ALK-fusioner, BRAF-mutationer och EGFR-hämmare), Checkpoint-hämmare (PD1- och PDL1-hämmare) samt äldre läkemedel (exempelvis pemetrexed och gemcitabin). Bland Checkpoint-hämmarna lämnades inte uppgifter ut om PD1-riktade antikroppar (pembrolizumab och nivolumab) på regionnivå på grund av sekretess. Redovisningsår skiljer sig mellan läkemedelsgrupperna beroende på hur länge de har föreskrivits.

Läkemedelskostnaderna korrigerades med hänsyn till de rabatter som lämnas för läkemedel som ingår i sidoöverenskommelse mellan läkemedelsföretagen, regionerna och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Rabatter för enskilda läkemedel är inte offentliga, men TLV redovisar den årliga återbäringen av rabatterna på gruppnivå (103). Motsvarande information saknas för rekvisitionsläkemedel och därför antogs samma rabatter för PD1- och PDL1-hämmarna. En lista på ingående läkemedel redovisas i mer detalj i Appendix.

4.1.4 Informell vård

Informell vård uppstår då anhöriga lägger obetald tid på att vårda en närstående. Det kan exempelvis innebära vård i hemmet och innefattar service som annars hade utförts av den formella sektorn. I rapporten om kostnader för cancer 2013 beräknades kostnaderna för informell vård utifrån en europeisk studie från 2013 av Luengo-Fernandez et al (104). Den baserade i sin tur skattningen av informell vård på en internationell intervjustudie, Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe, SHARE. Informell vård värderades i studien med hjälp av genomsnittslön på arbetsmarknaden för personer i förvärvsaktiv ålder och med minimilöner för personer i pensionsålder. I SHARE intervjuades endast personer som var 50 år och äldre, vilket förmodligen innebär att det är en konservativ skattning av bördan på närstående till personer med cancer. I studien av Luengo-Fernandez har beräkningar av informell vård gjorts för svenska förhållanden och för lungcancer specifikt. Eftersom inga senare studier har bedömts som lika relevanta har den skattningen använts för att beräkna kostnaden för informell vård. Kostnader inflationsjusterades till 2019 års priser.

4.1.5 Indirekta kostnader

Indirekta kostnader representerar det värde som går förlorat när en person på grund av sjukdom helt eller delvis försvinner från arbetsmarknaden, så kallat produktionsbortfall. Beräkningarna baserades på humankapitalmetoden, vilket innebär att man mäter nuvärdet av framtida inkomstbortfall för den sjuka individen (105).

Produktionsbortfallet kan uppstå genom tillfällig eller permanent sjukskrivning alternativt på grund av förtida död. Information om tillfällig sjukfrånvaro på grund av lungcancer hämtades från Försäkringskassans statistik över sjuk- och rehabiliteringspenning (106). Statistiken anger antalet mottagare av sjuk- och rehabiliteringspenning med diagnosen lungcancer, men information om sjukskrivningsgrad saknas. En sjukskrivningsgrad om hundra procent antogs i beräkningarna, vilket förmodligen är en överskattning. Å andra sidan saknas statistik för de personer som är sjukskrivna kortare tid än två veckor eftersom den sjukskrivningsperioden hanteras av arbetsgivarna, vilket i sin tur bidrar med en underskattning av produktionsbortfallet.

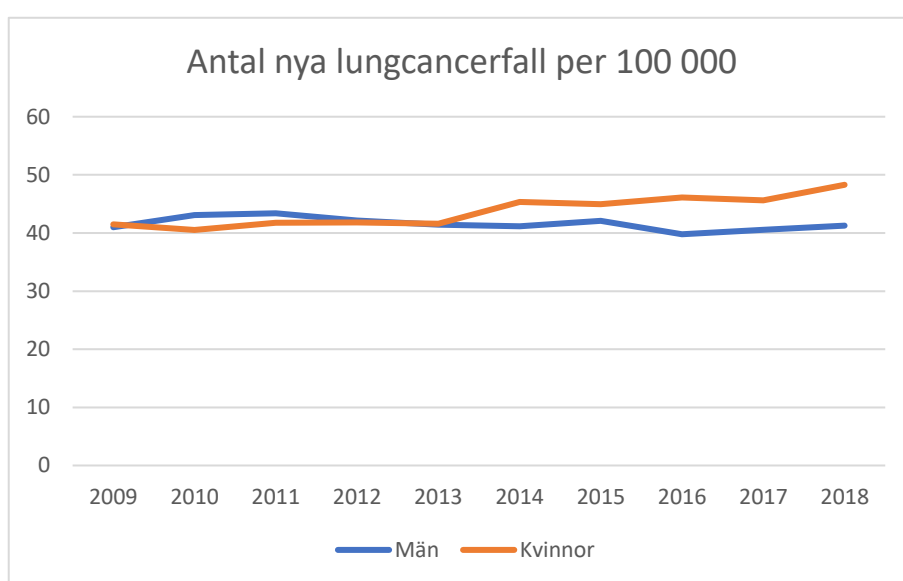
Uppgifter om permanent sjukfrånvaro på grund av stadigvarande nedsatt arbetsförmåga baserades på Försäkringskassans statistik över sjuk- och aktivitetsersättning (106). Statistiken anger antalet mottagare av sjuk- och aktivitetsersättning efter omfattning med diagnosen lungcancer. Uppgifterna för sjuk- och rehabiliteringspenning samt sjuk- och aktivitetsersättning fördelas på kön men information om ålder saknas. En åldersfördelning för sjukskrivningsdata gjordes därför baserat på lungcancerincidens för olika åldrar. Tillgången på data över sjukfrånvaro var begränsat till år 2019, varför produktionsbortfallet beräknades för detta år.

Produktionsbortfall till följd av förtida död på grund av lungcancer beräknades utifrån Socialstyrelsens statistik över dödsorsaker (18). Dödsfallen till följd av lungcancer multiplicerades med den förväntade återstående produktionen under den förlorade livstiden. Förväntad återstående produktion skattades utifrån SCB:s statistik över sysselsättningsgrad per åldersgrupp samt åldersrelaterad dödsrisk (18, 107). Kostnaden beräknades genom att multiplicera produktionsbortfallet med genomsnittlig lön, fördelat på ålder och kön (108), plus sociala avgifter (109). Kostnaden för en anställd viktades efter sysselsättningsgrad uppdelat på ålder och kön (107).

4.2 Resultat

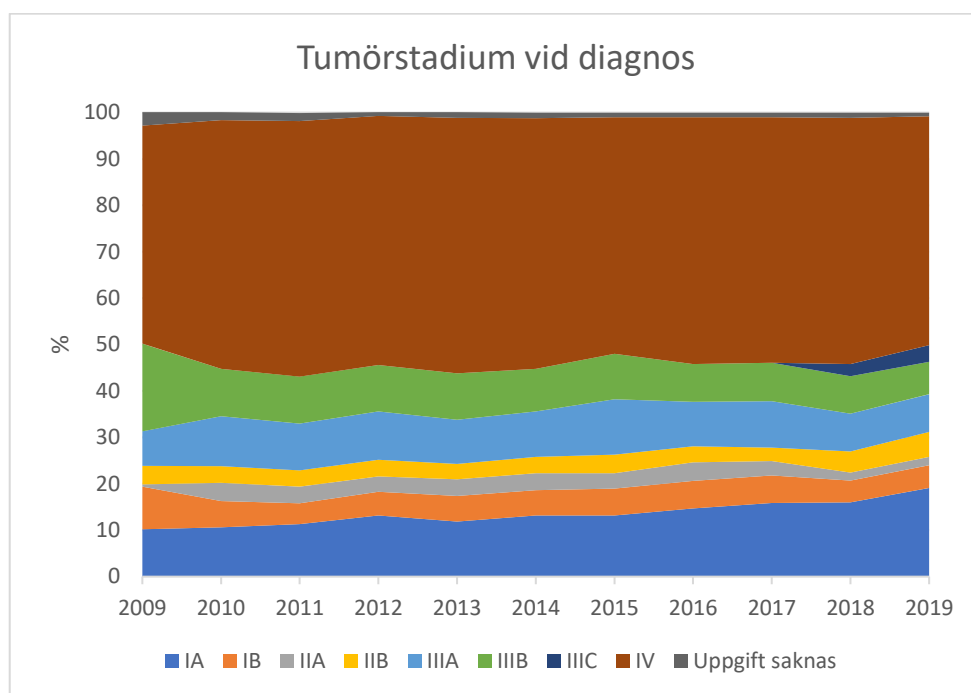
4.2.1 Epidemiologisk utveckling

Totalt registrerades 4 556 nya lungcancerfall i Sverige år 2018 (17). Detta motsvarade 41 nya lungcancerfall per 100 000 personer bland män och 48 per 100 000 personer bland kvinnor. Det totala antalet lungcancerfall ökade mellan åren 2009 och 2018 med 19%, varav ökningen var 11% bland män och 26% bland kvinnor. Utvecklingen illustreras i Figur 2, där incidensen bland män följer en flackare kurva jämfört med kvinnorna.



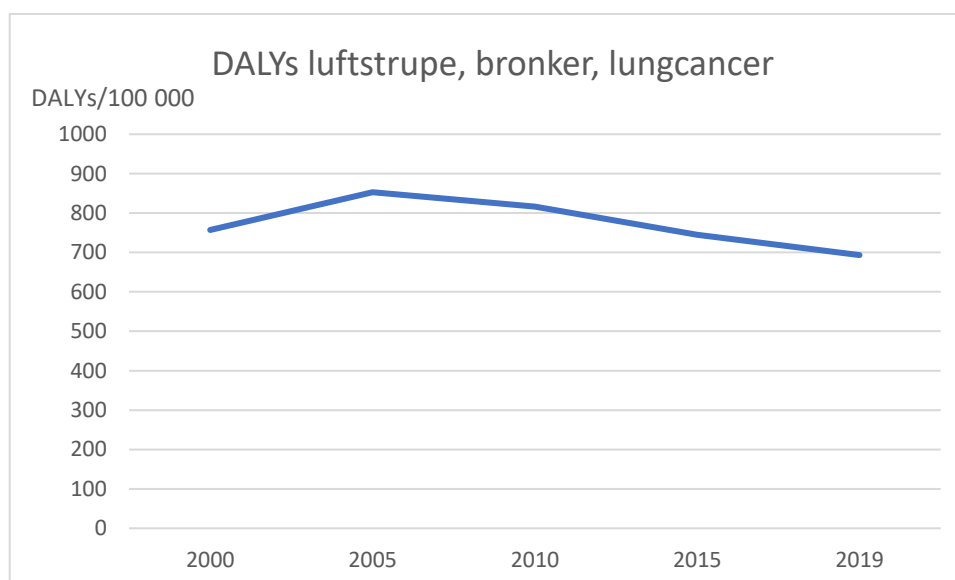
Figur 2. Utvecklingen av antalet nya lungcancerfall per 100 000 i Sverige mellan åren 2009 och 2018. Källa: Socialstyrelsens Cancerregister

Sammanställningen av tumörstadium vid diagnos av primär lungcancer visar att ungefär hälften av patienterna diagnosticerats i stadium IV, en utveckling som inte förändrats särskilt mycket under tidsperioden 2009 till 2019 (Figur 3). En svag trend kan urskiljas för de senare åren där andelen som diagnosticerats i de tidigaste stadierna ökat något.



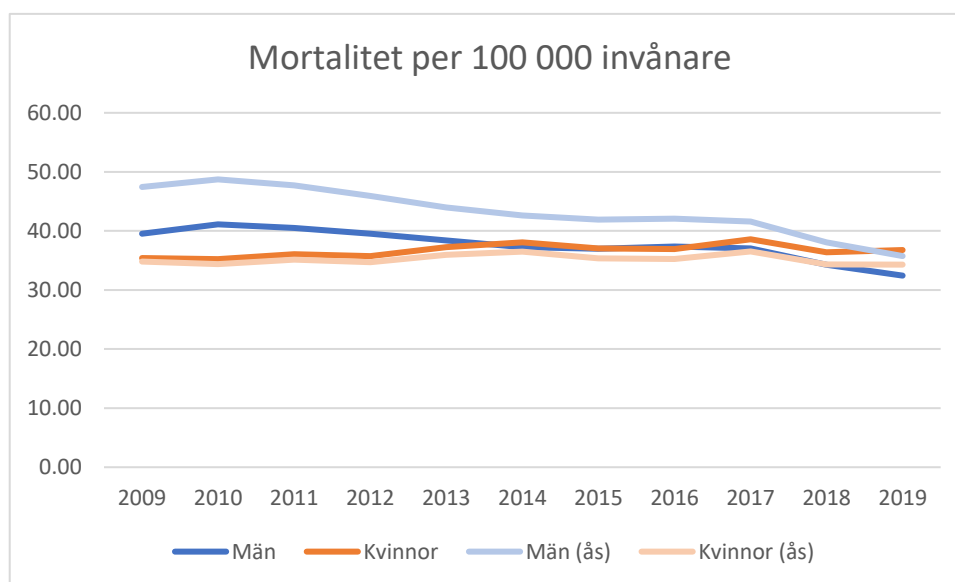
Figur 3. Tumörstadium vid diagnos av primär lungcancer 2009 och 2019. Källa: Nationella Lungcancerregistret

Utvecklingen av förlorade friska levnadsår på grund av lungcancer visar en nedåtgående trend. I Figur 4 redovisas antalet förlorade friska levnadsår (DALYs) kopplat till cancer i luftstrupe, bronker och lunga i Sverige mellan åren 2000 och 2019 (96). Från toppnoteringen år 2005 har antalet DALYs minskat från 853 till 693 år 2019, en förändring motsvarande 9%. Andelen DALYs kopplat till cancer i luftstrupe, bronker och lunga utgjorde 3% av totala DALYs i Sverige år 2019 (96).



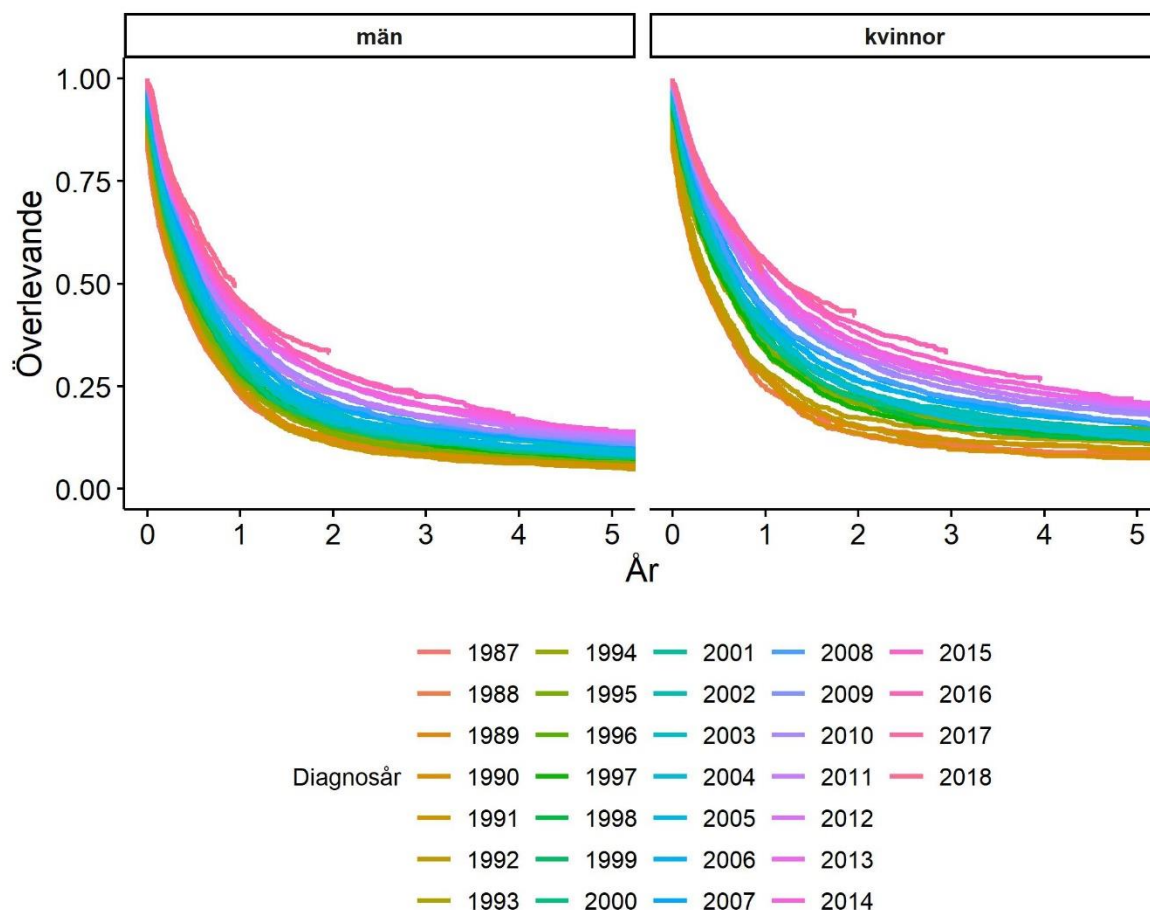
Figur 4. Utvecklingen av förlorade friska levnadsår (DALYs) kopplat till cancer i luftstrupe, bronker och lunga i Sverige mellan åren 2000 och 2019. Källa: WHO

Utvecklingen av antalet dödsfall till följd av lungcancer per 100 000 i Sverige mellan åren 2009 och 2019 visas i Figur 5. Precis som för DALYs kan en nedåtgående trend observeras för män, medan mortaliteten bland kvinnor varit mer stabil under tidsperioden. Den ålderstandardiserade dödligheten tycks likvärdig mellan könen år 2019 och var ungefär 35 per 100 000 i befolkningen.



Figur 5. Utvecklingen av antalet dödsfall till följd av lungcancerfall per 100 000 i Sverige mellan åren 2009 och 2019. Källa: Socialstyrelsens Cancerregister
ÅS = ålderstandardiserad baserat på 2019

Överlevnad efter lungcancerdiagnos mellan åren 1987 och 2018 illustreras i Figur 6. För både män och kvinnor kan man observera en positiv utveckling över tid med en växande andel av patienterna vid liv fem år efter diagnos år för år. Trots denna förbättring överlever endast cirka 25% av kvinnorna och mindre än 25% av männen fem år efter diagnos.



Figur 6. Utvecklingen av överlevnad efter lungcancerdiagnos 1987 till 2018. Källa: Socialstyrelsens cancerregister.

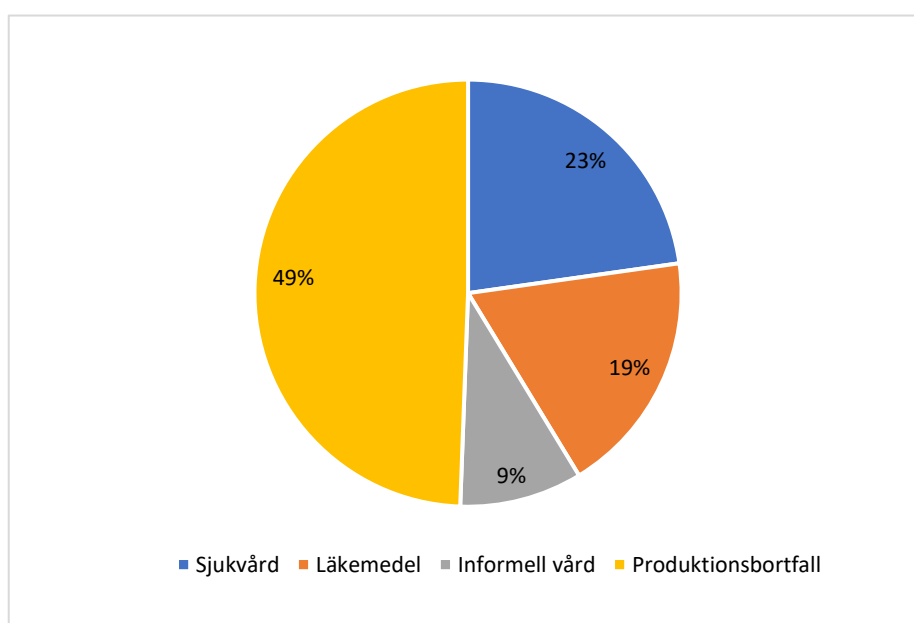
4.2.2 Resultat sjukdomskostnader

4.2.2.1 Totala kostnader

De totala kostnaderna för lungcancer i Sverige år 2019 beräknades till 6,1 miljarder kronor, se Tabell 2. Den största kostnadsposten var kostnader för produktionsbortfall, som beräknades till totalt 3 miljarder kronor och utgjorde nästan hälften av de totala kostnaderna (Figur 7). Den näst största kostnadsposten var sjukvårdskostnader, som beräknades till 1,4 miljarder kronor och utgjorde 23% av de totala kostnaderna.

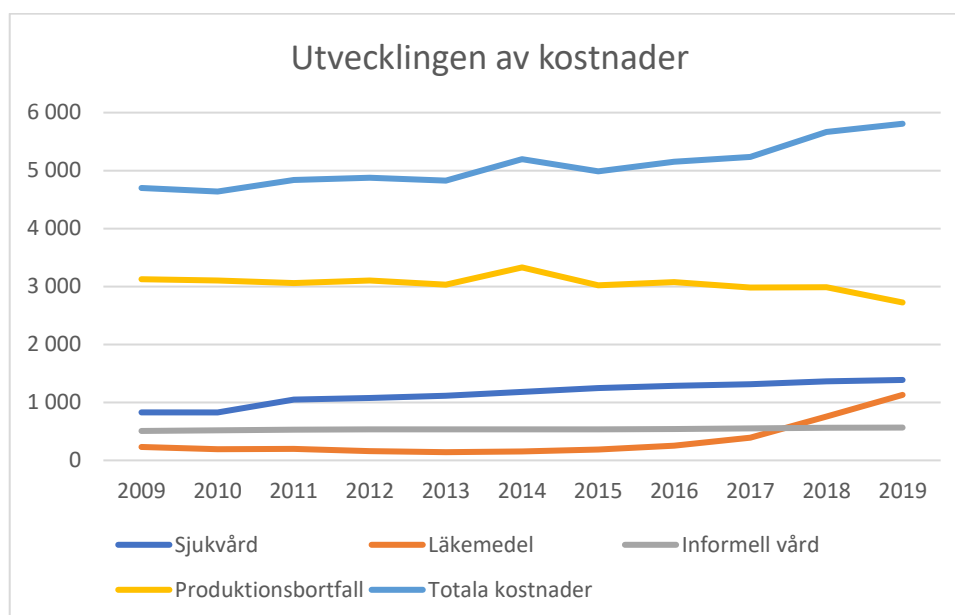
Tabell 2. Totala kostnader för lungcancer år 2019

Kostnadsslag	2019 (Mkr)
Sjukvårdskostnader	1 388
Läkemedelskostnader	1 130
Informell vård	566
Produktionsbortfall morbiditet	288
Produktionsbortfall mortalitet	2 724
Totala kostnader	6 096



Figur 7. Totala kostnaden för lungcancer år 2019 fördelat på kostnadsslag

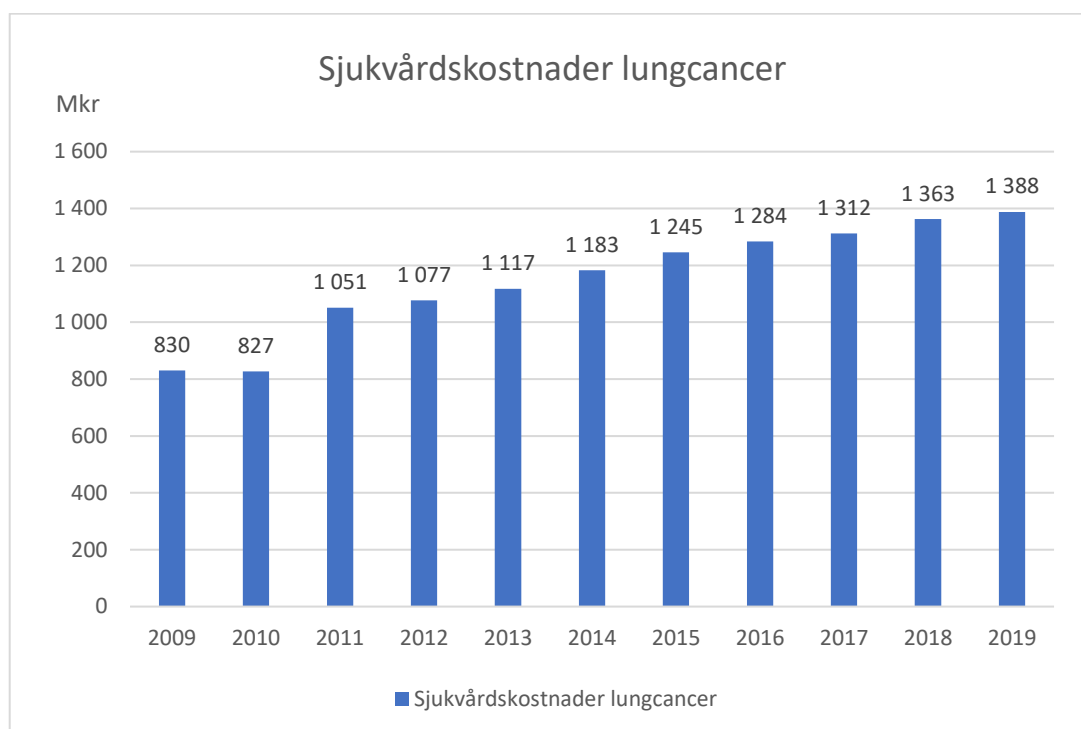
Utvecklingen av kostnader för lungcancer under perioden 2009 till 2019 illustreras i Figur 8. Produktionsbortfallet i figuren inkluderar enbart det som uppkommer vid förtida död eftersom information om produktionsbortfall på grund av sjukfrånvaro bakåt i tiden saknas. Kostnadsutvecklingen visar att de totala kostnaderna för lungcancer har stigit under den studerade tidsperioden, framför allt under senare år. Detta drivs till stor del av ökade läkemedelskostnader.



Figur 8. Utvecklingen av kostnader för lungcancer under perioden 2009-2019 (exklusive produktionsbortfall på grund av sjukfrånvaro)

4.2.2.2 Direkta kostnader

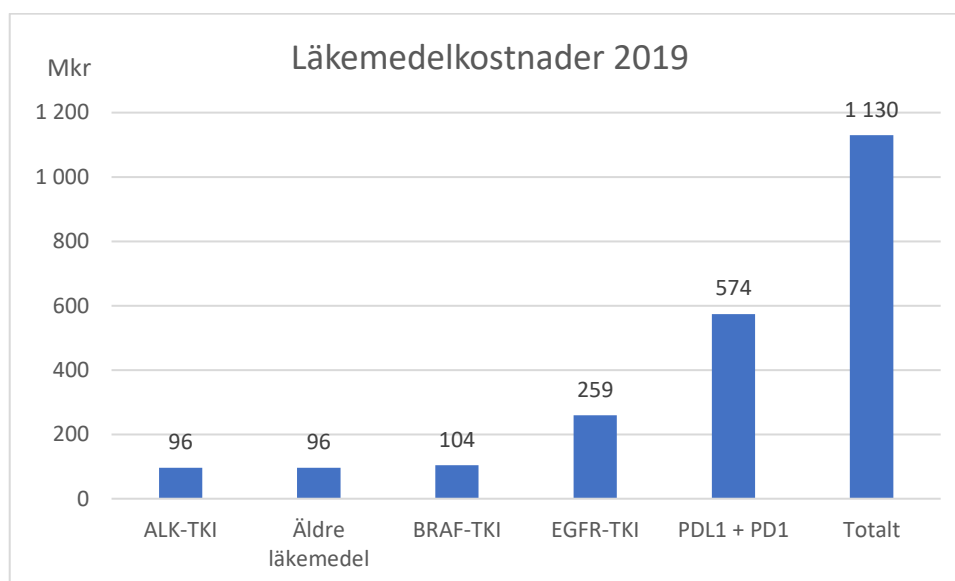
De totala sjukvårdskostnaderna för lungcancer exklusive kostnader för läkemedel beräknades till 1,4 miljarder kronor år 2019, se Figur 9. Motsvarande kostnader för cancer totalt beräknades till 16,8 miljarder, vilket innebär att kostnaderna för lungcancer utgör 8%. Kostnadsutvecklingen speglar de ökade sjukvårdsutgifterna, där kostnaderna för lungcancer stigit med 60% mellan åren 2009 och 2019.



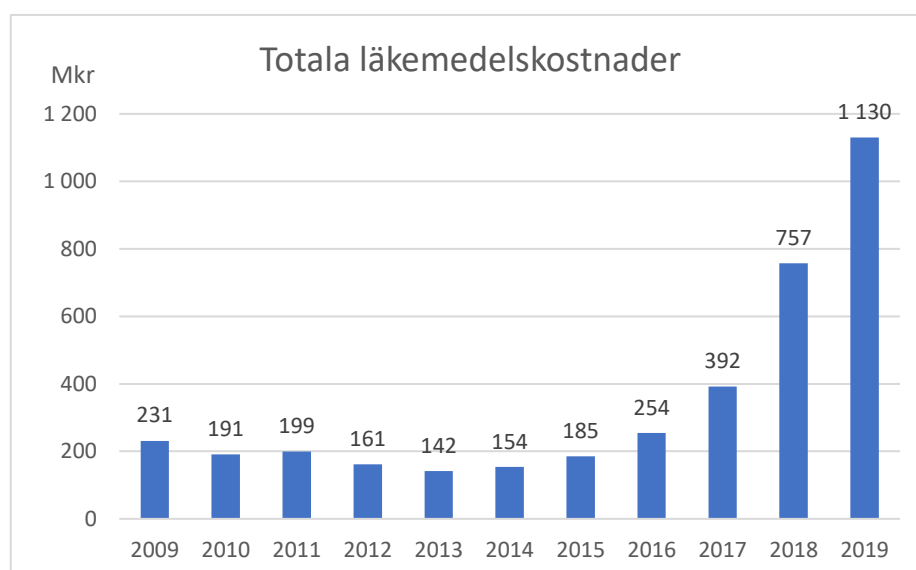
Figur 9. Utvecklingen av sjukvårdskostnader för lungcancer, exklusive kostnader för läkemedel, mellan åren 2009 och 2019 (i 2019 års värde)

Den totala kostnaden för läkemedel för lungcancer beräknades till 1,1 miljarder kronor år 2019, se Figur 10. En lista med ingående läkemedel i varje läkemedelsgrupp redovisas i Appendix. PD1- och PDL1-hämmare var den läkemedelsgrupp med störst kostnader, och utgjorde lite drygt hälften av de totala läkemedelskostnaderna 2019.

I Figur 11 illustreras utvecklingen av de totala kostnaderna för läkemedel för lungcancer mellan åren 2009 och 2019. Figuren visar en stor ökning av läkemedelskostnaderna de senaste åren, med nära tredubblade kostnader mellan 2017 och 2019. Denna utveckling drivs till stor del av den ökande användningen av PD1- och PDL1-hämmarna, som utgjorde 16, 41 respektive 51% av de totala läkemedelskostnaderna 2017, 2018 och 2019.



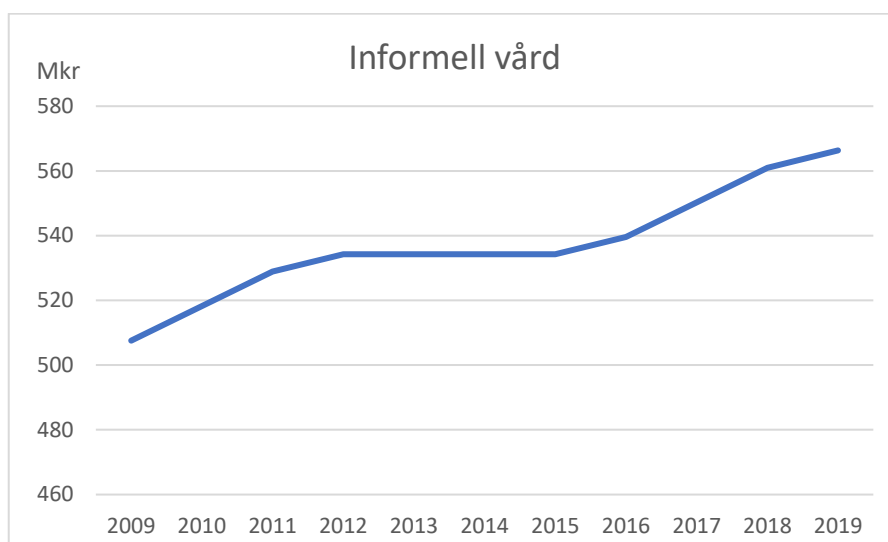
Figur 10. Kostnaderna för läkemedel för lungcancer fördelat på läkemedelsgrupp år 2019



Figur 11. Utvecklingen av totala kostnader för läkemedel för lungcancer mellan åren 2009-2019 (i 2019 års värde)

4.2.2.3 Informell vård

Kostnaden för informell vård av lungcancer beräknades till 566 miljoner kronor år 2019. Figur 12 visar utvecklingen av informell vård av lungcancer under perioden 2009 till 2019 baserat på den allmänna prisutvecklingen.



Figur 12. Utvecklingen av informell vård av lungcancer under perioden 2009-2019 (i 2019 års värde)

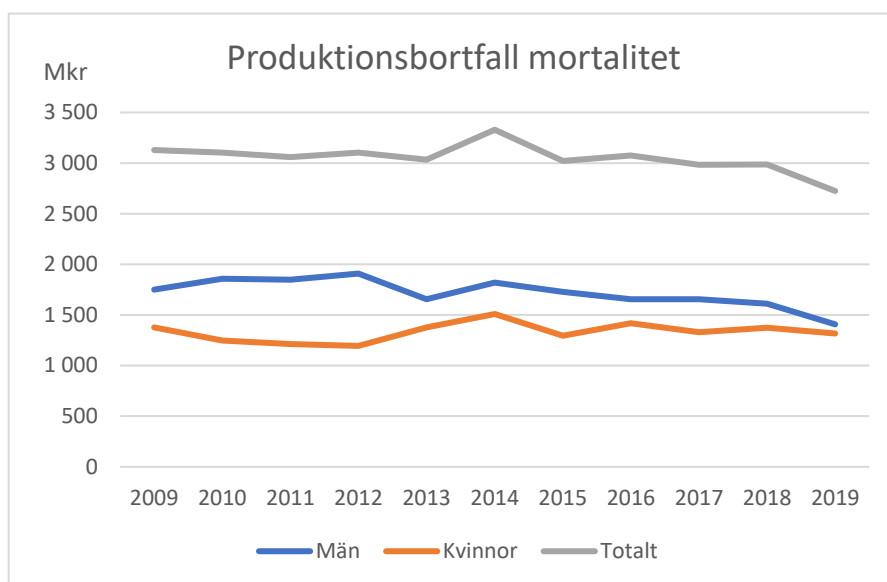
4.2.2.4 Indirekta kostnader

Den totala kostnaden för produktionsbortfall kopplat till sjukfrånvaro på grund av lungcancer beräknades till 288 miljoner kronor år 2019. Av den totala sjukfrånvaron utgjorde tillfällig sjukfrånvaro 84% (243 miljoner) och permanent sjukfrånvaro 16% (45 miljoner), se Tabell 3. Andelen personer med sjukfrånvaro på grund av lungcancer var något högre bland kvinnor jämfört med män. Majoriteten av produktionsbortfallet var dock kopplat till förtida död, vilket beräknades till 2,7 miljarder kronor år 2019. Det motsvarade 90% av kostnaden för det totala produktionsbortfallet, vilket beräknades till 3 miljarder kronor.

Tabell 3. Produktionsbortfall för lungcancer kopplat till morbiditet och mortalitet år 2019, miljoner kronor

	Morbiditet		Mortalitet	Totalt
	Sjuk- och rehabiliteringspenning	Sjuk- och aktivitetsersättning		
Män	111	18	1 407	1 536
Kvinnor	132	28	1 317	1 477
Totalt	243	45	2 724	3 012

Utvecklingen av produktionsbortfall kopplat till förtida död i lungcancer under perioden 2009 till 2019 visas i Figur 13. Produktionsbortfallet på grund av mortalitet har varit i stort sett oförändrat under den studerade tioårsperioden, bortsett från en toppnotering under 2014 och en minskning under 2019. Skillnaden mellan könen har blivit mindre, där produktionsbortfallet tidigare var större bland män.



Figur 13. Utvecklingen av produktionsbortfall på grund av mortalitet i lungcancer under perioden 2009-2019 (i 2019 års värde)

5. Tillgång till behandling

Som beskrivits i tidigare kapitel har det skett en snabb utveckling av nya läkemedel inom lungcancerområdet, till exempel i form av riktade behandlingar mot specifika mutationer. I detta kapitel beskrivs hur tillgången till nya behandlingar för lungcancer varierar mellan olika delar av Sverige.

5.1 Metod och data

Försäljningsdata för läkemedel på regionnivå, både till apotek och sjukhus, togs fram av e-hälsomyndigheten. Av sekretesskäl lämnar e-hälsomyndigheten inte ut data för enskilda läkemedel, utan dessa presenteras här på gruppnivå där följande grupper analyserats:

- EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, dakomitinib)
- ALK-TKI (krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib)
- BRAF-TKI (dabrafenib, trametinib)

E-hälsomyndighetens sekretessbestämmelser begränsar också möjligheten att följa upptag över tid då det skulle möjliggöra identifiering av enskilda läkemedel då bara något läkemedel lanserats inom varje grupp. I de analyser som presenteras här följs därför upptaget av läkemedel från tidigast möjliga utlämnande fram till och med 2019.

Användning av läkemedel uttrycks i termer av doser (dagligt definierade doser, DDD) standardiserat för antalet dödsfall i lungcancer i varje region.

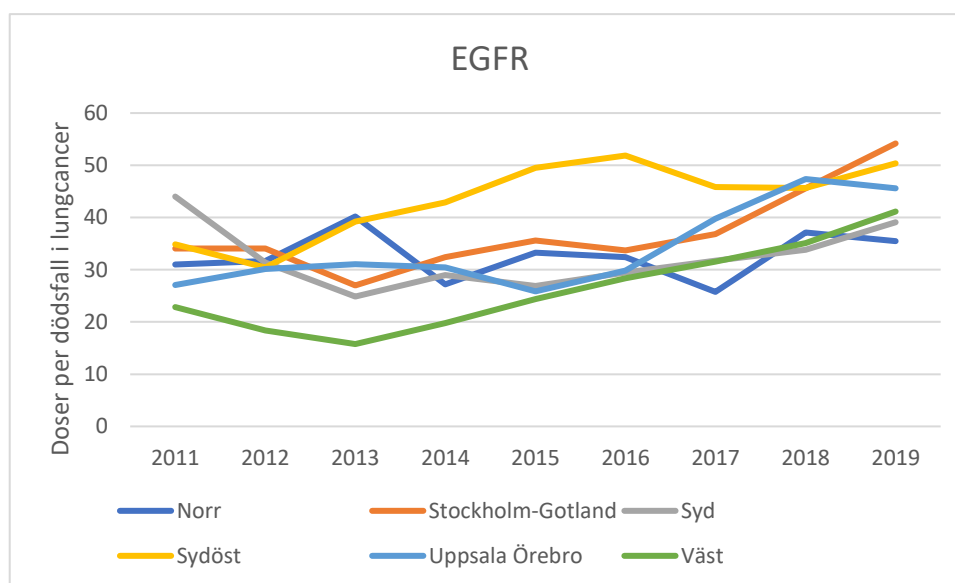
Som bas för indelning i regioner har vi utgått från de sex sjukvårdsregionerna:

- Norr (Jämtland, Norrbotten, Västerbotten, Västernorrland)
- Stockholm-Gotland (Gotland, Stockholm)
- Syd (Blekinge, Kronoberg, Skåne)
- Sydöst (Jönköping, Kalmar, Östergötland)
- Uppsala-Örebro (Dalarna, Gävle, Södermanland, Uppsala, Värmland, Västmanland, Örebro)
- Väst (Västra Götaland)

Sjukhusen i Halland är uppdelade mellan Syd och Väst. Eftersom vi inte kan knyta försäljning till enskilt sjukhus Halland därför exkluderats ur analysen.

5.2 Användning av nya läkemedel

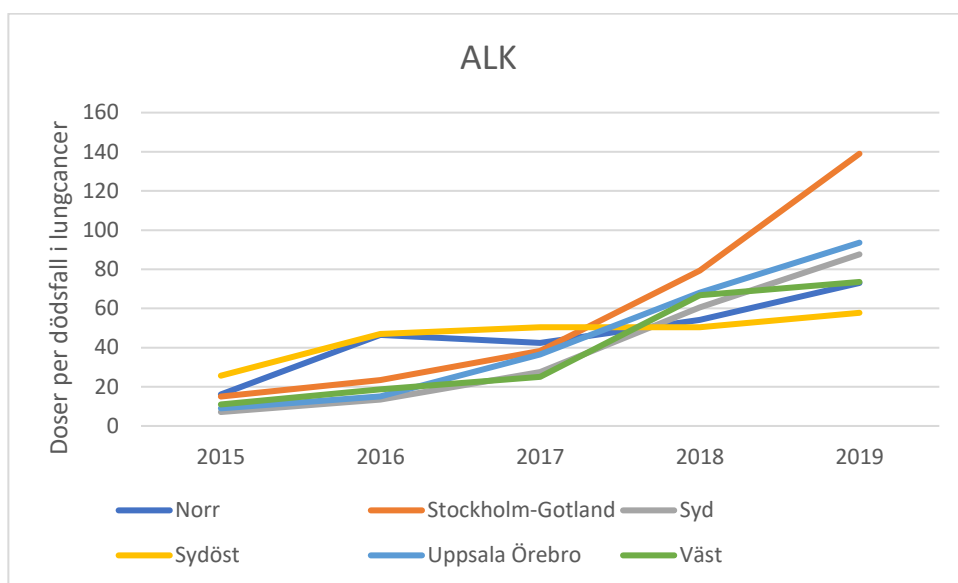
Användningen av behandlingar riktade mot tumörer med EGFR-mutation har varit relativt likartad i södra och norra sjukvårdsregionen, medan den ökat något i övriga regioner (Figur 14). Det tycks idag finnas två kluster där Stockholm, Sydöst, och Uppsala-Örebro har något högre användning, medan den är något lägre i Väst, Syd och Norr.



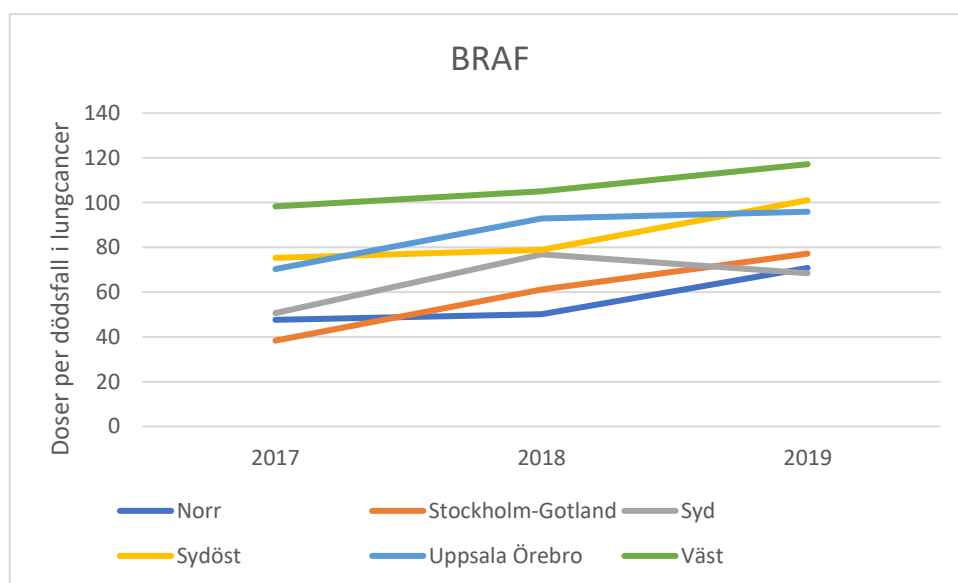
Figur 14. Användning av EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib, dakomitinib)

Ett av preparaten, erlotinib, används även vid metastaserad pankreascancer men då detta är en relativt sett liten grupp patienter påverkar det rimligtvis inte jämförelsen mellan regionerna här i någon större utsträckning.

Tyrosinkinashämmare riktade mot ALK-mutationer är en nyare grupp än läkemedel riktade mot EGFR, dessutom riktat mot en mindre grupp patienter. I Figur 15 kan vi se hur användningen av dessa initialt var högst i Norr och Sydöst, men medan den sedan varit likartad där har den gradvis och kontinuerligt ökat i alla andra regioner. Denna ökning har dock varit större i Stockholm-Gotland än i övriga regioner, och där är användningen störst idag, följt av Uppsala-Örebro.



Figur 15. Användning av ALK-TKI (krizotinib, ceritinib, alektinib, brigatinib, lorlatinib)



Figur 16. Användning av BRAF-TKI (dabrafenib, trametinib)

Figur 16 visar användningen av tyrosinkinashämmare riktade mot tumörer med BRAF-mutation. Vi kan se en långsamt ökande användning över tid med mindre variationer i alla regioner. Region Väst har genomgående haft en högre användning under hela den period då data gjorts tillgängligt, följt av region Sydöst och Uppsala-Örebro i en grupp och övriga i en tredje grupp med genomgående något lägre användning. Både dabrafenib och trametinib är också indikerade för behandling av melanom, vilket gör att man dock inte med säkerhet kan säga att skillnaderna här beror på skillnader i lungcancerbehandling.

Generellt kan man säga att det finns stora variationer i användningen av nya läkemedel mellan regionerna. Det går dock inte att dra slutsatsen att någon region har genomgående snabbare eller långsammare upptag; till exempel har Väst ett tidigt lågt upptag av EGFR-TKI, medan man har genomgående högst användning av BRAF-TKI. Detta talar för att det inte är systematiska skillnader mellan regionerna som till exempel skillnader i ekonomiska förutsättningar eller kapacitet för diagnostik som förklarar variationen utan att den drivs av lokal terapitradition. Man kan också notera att ingen av tyrosinkinashämmarna här varit föremål för ordnat införande.

6. Värdet av tidigare detektion och prevention

6.1 Bakgrund

I Sverige finns det idag screeningprogram för bröstcancer, livmoderhalscancer samt tjock- och ändtarmscancer, men ännu inget screeningprogram för lungcancer. Det pågår ett antal europeiska studier av screening för lungcancer hos rökare och före detta rökare. En av dessa studier, NELSON, har publicerat resultat efter tio års uppföljning (110). Studien visade att riktad screening med lågdos-DT (datortomografi) av rökare och före detta rökare i åldrarna 50–74 år minskade dödligheten i lungcancer med 24 procent för män och 33 procent för kvinnor jämfört med ingen screening. En amerikansk studie, NLST, visade en minskning av dödligheten i lungcancer med 20 procent vid riktad screening med lågdos-DT jämfört med konventionell lungröntgen i åldrarna 55–74 år (111).

I en tidigare rapport analyserades effekterna av ett pilotprojekt för riktad screening av lungcancer i Region Stockholm, där studiepopulationen bestod av rökande och före detta rökande kvinnor som rekryterats via mammografiscreeningen. Analysen visade att riktad screening för lungcancer kan vara kostnadseffektivt och ha en måttlig kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår jämfört med nuvarande situation utan screening (5).

I denna del av rapporten analyseras effekterna av att implementera ett riktat screeningprogram för lungcancer i Sverige.

6.2 Metod och data

6.2.1 Övergripande design

Institutet för Hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har tidigare utvecklat en hälsoekonomisk modell för att analysera effekterna av riktad screening för bröstcancer, tjocktarms- och ändtarmscancer samt livmoderhalscancer inom ramen för de nationella riktlinjerna (112–114). Modellen användes också för att analysera effekterna av pilotstudien för riktad screening av lungcancer i Region Stockholm (5). Denna rapport använder samma modellstruktur som de tidigare screeninganalyserna för att analysera riktad screening för lungcancer i Sverige hos rökande eller före detta rökande personer jämfört med dagens situation utan screening.

Den hälsoekonomiska modellen har konstruerats med utgångspunkt från de mest relevanta studierna och tillgängliga registerdata. Modellen använder aggregerad svensk statistik över lungcancer och kombinerar denna med resultat från internationella studier om minskad dödlighet i lungcancer vid riktad screening. När det har funnits statistik för flera år så har den senast tillgängliga statistiken

använts. Struktur och antaganden till grund för screeningprogrammet baserades på en studiesynopsis för en implementeringsstudie för lungcancerscreening som tagits fram av Svenska planeringsgruppen för Lungcancer/ Svenska Lungcancerstudiegruppen (SLUSG).

Den hälsoekonomiska modellen inkluderar kostnader och hälsoeffekter under ett års tid. Inledningsvis har ett screeningprogram enbart kostnader medan hälsovinster uppstår senare och därför analyseras kostnadseffektiviteten såsom den förväntas vara vid ett etablerat screeningprogram. Den hälsoekonomiska analysen har utförts utifrån sjukvårdens perspektiv där enbart direkta kostnader som kan hänföras till denna sektor inkluderas. I analysen beräknas kostnader till följd av ett screeningprogram, vilket bland annat inkluderar kostnader för ytterligare utredningar och för behandling av lungcancer. Alla kostnader är angivna i 2020 års prisnivå.

I modellen anges hälsoeffekterna som kvalitetsjusterade levnadsår, där hänsyn tas till både överlevnad och livskvalitet. Livskvaliteten mäts på en skala mellan 0 och 1, där 1 motsvarar full hälsa. Kvalitetsjusterade levnadsår beräknas genom att livslängd multipliceras med livskvalitet. Exempelvis ger tio år med en livskvalitet på 0,9 sammanlagt nio kvalitetsjusterade levnadsår.

Beräkningarna inkluderar hälsovinster i form av minskad dödlighet i lungcancer, men också försämrad livskvalitet till följd av utredningar och behandling. Kvalitetsjusterade levnadsår och kostnader diskonteras med tre procent i linje med riktlinjer för hälsoekonomiska utvärderingar i Sverige (115). Kostnadseffektiviteten beräknas som en kvot mellan kostnadsökning och hälsovinst i form av vunna kvalitetsjusterade levnadsår:

$$\text{Kostnadseffektkvot} = \frac{\text{Ökning av kostnader}}{\text{Vunna kvalitetsjusterade levnadsår}}$$

I Sverige finns inte något fastlagt tak för hur mycket hälsovinster får kosta eller hur stort värdet av ett kvalitetsjusterat levnadsår är. Socialstyrelsen har dock presenterat en klassificering för värdet av ett kvalitetsjusterat levnadsår (116, 117). Där ligger brytpunkten mellan en måttlig och en hög kostnadseffektkvot vid 500 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår och brytpunkten mellan en hög och mycket hög kostnad vid en miljon kronor. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) godkänner normalt läkemedel med en kostnadseffektivitet på 500 000 – 1 000 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår att inkluderas i högkostnadsskyddet (118).

6.2.2 Riktad screening för lungcancer

Baserat på design och utfall från de två internationella studierna för riktad screening av lungcancer, NLST- och NELSON-studien (110, 111), används följande inklusionskriterier för screeningprogrammet:

- Ålder 50–74 år
- En exponering av tobaksrökning på minst 15 paket-år (pack-years)¹
- Högst 20 år sedan rökavslut bland tidigare rökare

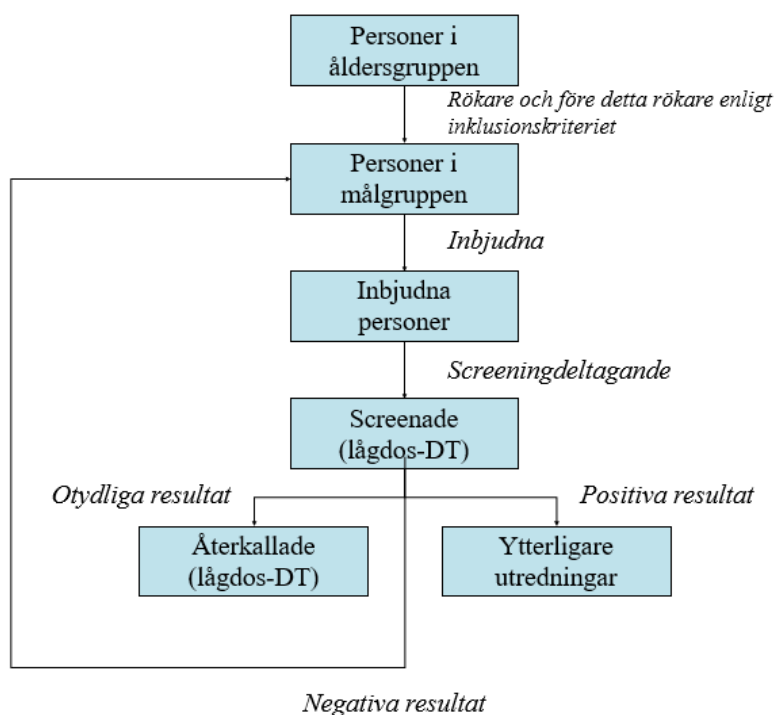
Exklusionskriterier tillämpas för personer som:

- inte kan eller vill genomgå radikal behandling för lungcancer
- redan är diagnostiserade med lungcancer och genomgår behandling eller klinisk uppföljning

Personer som diagnostiserats med lungcancer kan ingå i screeningprogrammet efter avslutad behandling och uppföljning, förutsatt att de fortfarande uppfyller inklusionskriterierna.

Rekrytering till screeningprogrammet planeras dels genom att personer inom det definierade åldersintervallet kontaktas genom personliga brev och dels genom annonsering i tidskrifter och sociala medier. De erbjuds möjligheten att fylla i ett hälso- och tobaksexponeringsformulär, antingen genom att returnera ett pappersformulär eller genom en digital enkät. Personer som uppfyller alla inklusionskriterier och inga exklusionskriterier blir sedan inbjudna till screeningprogrammet (se Figur 17). Analysen har utgått från att personer i målgruppen bjuds in till screening vartannat år. I beräkningsmodellen innebär detta att hälften av personerna i målgruppen bjuds in till screening med lågdos-DT årligen.

¹ Ett paket-år (pack-year) innebär rökning av ett paket eller 20 cigaretter per dag under ett års tid (119. Bjerg A. Rökning och astma. ALLERGI I PRAKXIS 1/2014. 2014.).



Figur 17. Den hälsoekonomiska beräkningsmodellens flöde för riktad screening för lungcancer

Antalet personer som är aktuella för screeningprogrammet och som förväntas delta beräknades genom följande antaganden utifrån den studiesynopsis som tagits fram av Svenska planeringsgruppen för Lungcancer:

- Det finns ungefär tre miljoner invånare i åldrarna 50–74 år
- Svarsfrekvensen för ett formulär om tobaksanvändning är 50 procent
- Bland respondenterna till tobaksformuläret ingår 12 procent i målgruppen för screeningprogrammet
- Av de som är aktuella för screeningprogrammet deltar 70 procent i screening

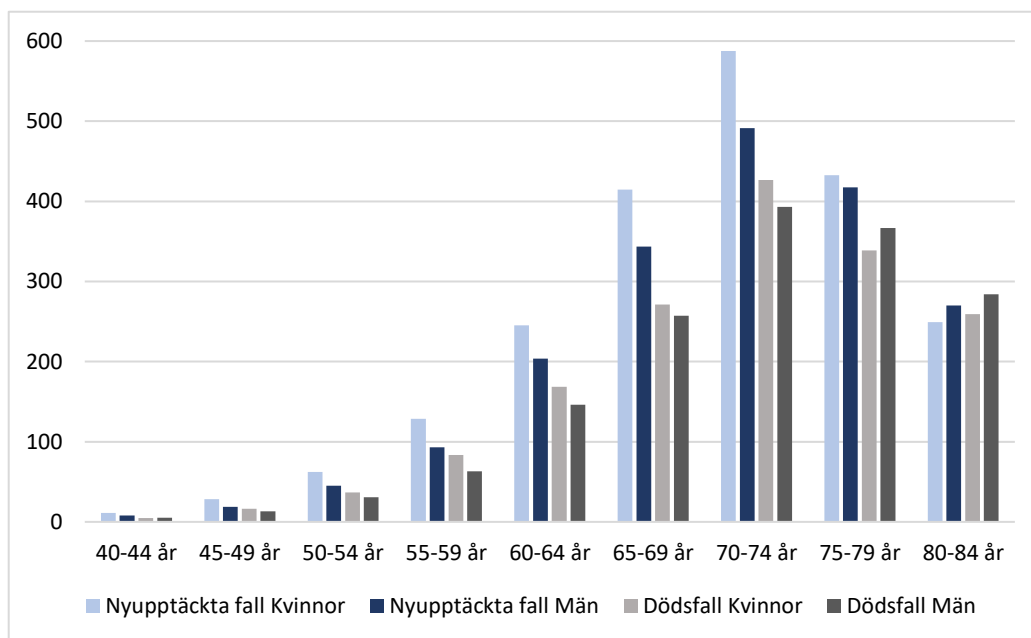
Detta skulle resultera i att ungefär 125 000 personer kommer att delta i screeningprogrammet, varav hälften deltar årligen vid två års screeningintervall. Utgångspunkten är att den riktade lungcancer-screeningen kommer att använda lågdos-DT. Personer med otydliga resultat kommer att återkallas till ett nytt extra screeningtillfälle med lågdos-DT. Andelen som återkallas till upprepade screening baserades på resultat från NELSON-studien där 9,2 procent hade otydliga resultat och återkallades till en ny lågdos-DT.

Personer med positivt testresultat skickas vidare till specialistläkare för ytterligare utredning av misstänkt lungcancer i linje med gällande vårdprogram och standardiserat vårdförlopp för lungcancer. Antalet personer som genomgår ytterligare utredning beräknades som antalet personer som deltar i screeningen multiplicerat med andelen med positiva testresultat. Denna andel hämtades från

NELSON-studien där 2,1 procent av de som screenades remitterades till vidare utredning hos specialistläkare.

6.2.3 Incidens och dödsfall till följd av lungcancer

I analysen ingår statistik för antalet nya fall av lungcancer årligen i Sverige (år 2014–2018) och antalet dödsfall till följd av lungcancer (år 2015–2019) från Socialstyrelsen (112). Genom att använda uppgifter för en femårsperiod minskar inflytandet av slumpmässiga variationer för enstaka år. Figur 18 visar det genomsnittliga antalet nyupptäckta fall av lungcancer och dödsfall till följd av lungcancer per femårsklass uppdelat på kön i åldrarna 40–84 år i Sverige under tidsperioden. Det finns en tydlig åldersrelaterad ökning av både nyupptäckta fall och dödsfall fram till 74 års ålder, men därefter registreras färre nya fall av lungcancer respektive dödsfall i lungcancer. Detta kan bero på ett minskat antal personer i den äldre befolkningen till följd av andra dödsorsaker som ökar med åldern, och möjligen en minskande lungcancerincidens med stigande ålder. Figur 18 visar att antalet nya lungcancerfall genomgående var högre än antalet dödsfall utom i den allra äldsta åldersgruppen 80–84 år. Detta speglar att många kan leva med lungcancer under flera år efter insjuknandet och att en beräkningsmodell behöver ta hänsyn till att överlevnadsvinster kommer med några års fördröjning vid ett införande av riktad screening.



Figur 18. Antal nyupptäckta fall av lungcancer och dödsfall till följd av lungcancer i åldrarna 40–84 år i Sverige. Dagens situation utan screeningprogram för lungcancer.

Av de som drabbas av lungcancer är cirka 37 procent nuvarande rökare och 49 procent före detta rökare (120). Beräkningarna inkluderade samtliga fall hos nuvarande rökare och hälften av fallen hos före detta rökare, vilket innebär att cirka 62 procent av all lungcancer i Sverige fångas. Eftersom den förväntade svarsfrekvensen på formulär om tobaksanvändning är 50 procent så har andelen lungcancer i målgruppen justerats ner ytterligare till 31 procent.

I NELSON-studien minskade riktad screening för lungcancer med lågdos-DT dödligheten i lungcancer med 24 procent för män och med 33 procent för kvinnor (110). Minskningen bland män var statistisk säkerställd, men inte den för kvinnor. För att inte överskatta en positiv överlevnadseffekt av riktad screening utgick beräkningarna från den statistiskt signifikanta procentsiffran för män (24 procent). Ytterligare en justering gjordes av effekten på dödligheten utifrån NELSON-studien där man hade en hög deltagargrad (90 procent), vilket kan bero på att det var just en studie. För de som inte deltar i screening väntas ingen förändring mot dagens situation och den antagna deltagargraden för denna studie är lägre jämfört med NELSON-studien (70 procent i stället för 90 procent). För att ta hänsyn till detta justerades effekten på dödlighet ned med skillnaden i deltagargrad, vilket resulterade i en minskning från 24 till 19 procent.

Antalet förhindrade dödsfall i lungcancer till följd av riktad screening för lungcancer beräknades genom att det totala antalet dödsfall till följd av lungcancer bland rökande och före detta rökande personer multiplicerades med den förväntade procentuella minskningen av dödlighet. I beräkningarna antogs effekten av minskad dödlighet succesivt öka så att full effekt uppnåddes först tio år efter att åldersgruppen börjat delta i den riktade screeningen för lungcancer. Den fulla effekten på dödlighet i lungcancer antogs kvarstå fram tills att åldersgruppen slutade delta i screeningen för att därefter succesivt minska under de tio kommande levnadsåren. Som exempel skulle screening av kvinnor i åldersintervallet 50–74 år enbart leda till viss minskning av dödligheten i åldrarna 50–59 år, men full minskning i åldrarna 60–74 år och även viss minskning av dödligheten i åldrarna 75–84 år.

Lungcancer som diagnostiseras i ett tidigt skede behandlas med kurativt syftande behandling medan personer som diagnostiseras i ett senare skede får behandling med inriktning på livskvalitet och symtomlindring. Baserat på den tidigare studien om riktad lungcancerscreening i Region Stockholm har beräkningarna utgått från att 40 procent av de som diagnostiseras med lungcancer genomgår kurativt syftande behandling i dagens situation och att ett införande av riktad screening för lungcancer skulle öka andelen som genomgår kurativt syftande behandling till 60 procent (5). Samtidigt förväntas andelen som genomgår behandling för spridd cancer minska. I beräkningarna är denna minskning proportionerlig mot den minskning i lungcancerdödlighet som screeningen förväntas leda till.

6.2.4 Kvalitetsjusterade levnadsår

Modellen beräknade förväntat antal vunna levnadsår utifrån antaganden om hur många dödsfall i lungcancer som screeningprogrammet kan förhindra samt åldersrelaterad dödsrisk i den allmänna befolkningen utifrån uppgifter från Statistiska centralbyrån (121). Analysen tog även hänsyn till att rökare har en större risk att dö av andra orsaker än lungcancer baserat på tidigare studier (122, 123). Beräkningarna utgick från den tidigare studien för riktad lungcancerscreening i Region Stockholm där rökare antogs ha 2,3 gånger så stor risk att dö och före detta rökare 1,3 gånger så stor risk att dö jämfört med den genomsnittliga åldersrelaterade dödligheten i befolkningen (121). Då majoriteten av de inbjudna är nuvarande rökare eller före detta rökare som slutat relativt nyligen användes en riskökning på 2,3 gånger.

Modellanalysen utgick från åldersrelaterade livskvalitetsvikter bland män och kvinnor utifrån en svensk studie (124). Ett införande av ett screeningprogram förväntas påverka livskvalitet i förhållande till genomsnittlig livskvalitet för personer i de aktuella åldersgrupperna till följd av undersökningar, utredningar och behandlingar. Denna analys har utgått ifrån de uppgifter om livskvalitet som användes i den tidigare studien för riktad lungcancerscreening i Region Stockholm, se Tabell 4 eller rapporten för mer bakgrundsinformation (5).

Tabell 4. Försämring av livskvalitet till följd av riktad screening för lungcancer, behandling och lungcancer som används i den hälsoekonomiska beräkningsmodellen.

	Sänkning av livskvalitet	Referens	Antal månader	Förlorade kvalitetsjusterade levnadsår
Screening	-	-	-	-
Återkallade	-0,042	(125)	3	-0,011
Ytterligare utredningar	-0,063	(126)	3	-0,016
Kurativt syftande behandling	-0,071	(112)	6	-0,036
Spridd lungcancer	-0,150	(127)	12	-0,150

6.2.5 Kostnader

Kostnaderna som används i den hälsoekonomiska modellen baserades på de enhetskostnader som användes i den tidigare studien för riktad screening av lungcancer i Region Stockholm, se Tabell 5. Kostnaden för en lågdos-DT justerades upp från 1 000 kronor till 1 246 kronor efter kommunikation med kliniska experter ur Svenska planeringsgruppen för Lungcancer.

Kostnader för ytterligare utredning inkluderade läkarbesök, bronkoskopi samt thoraxpunktion och baserades på utomlänsprislistor år 2020 för Stockholm-Gotlandregionen (128). Datortomografi inom ramen för ytterligare utredning hade i beräkningarna samma kostnad som lågdos-DT. Den totala kostnaden för ytterligare undersökningar var 34 380 kronor.

Det tillkommer även administrativa kostnader utöver de direkta undersökningskostnaderna. Enligt den tidigare studien för riktad screening av lungcancer i Region Stockholm beräknades årskostnaden till 2 225 000 kronor för administrativ personal, 700 000 kronor för IT-kostnader och 2 000 000 kronor för övriga ospecificerade merkostnader. Den totala fasta administrationskostnaden blev då 4 925 000 kronor per år för Region Stockholm. Denna kostnad skalades upp utifrån befolkningens mängd år 2019 i Region Stockholm jämfört med resten av landet för att spegla administrationskostnader ur ett nationellt perspektiv. Den totala fasta administrationskostnaden för ett nationellt screening-program blev då omkring 21 500 000 kronor. I känslighetsanalyser prövades antagandet om en minskning respektive ökning av de fasta administrationskostnaderna med 10 och 20 procent.

Utöver detta så tillkommer rörliga administrationskostnader för utskick av kallelse, svarsbrev och påminnelser. Beräkningarna har utgått från en total utskickskostnad motsvarande 10 kronor per kallad person.

Tabell 5. Kostnader för riktad screening för lungcancer inklusive ytterligare utredningar som används i den hälsoekonomiska beräkningsmodellen. Källor för kostnader anges i texten.

	Andel	Pris per utredning	Genomsnittskostnad per person
Utskick			
Kallelse, svarsbrev och påminnelser	-	-	10
Totalkostnad			10
Screening			
Lågdos-DT	100%	1 246	1 246
Totalkostnad			1 246
Återkallade			
Lågdos-DT	100%	1 246	1 246
Totalkostnad			1 246
Ytterligare undersökningar			
Specialistläkarbesök	100%	4 702	4 702
Datortomografi	100%	1 246	1 246
Bronkoskopi	100%	21 745	21 745
Thoraxpunktion	40%	16 717	6 687
Totalkostnad			34 380
			Fast kostnad
Administrationskostnader (Region Stockholm)			
Administrativ personal	-	-	2 225 000
IT	-	-	700 000
Övriga ospecificerade merkostnader	-	-	2 000 000
Totalkostnad (Region Stockholm)			4 925 000
Totalkostnad (Sverige)			21 494 347

Kostnaderna för kurativt syftande behandling och behandling av spridd lungcancer presenteras i Tabell 6. Inom ramen för studien av riktad screening för lungcancer i Region Stockholm bedömdes att ungefär hälften av patienterna får någon form av kirurgi och resterande får strålbehandling. Vidare antogs att alla patienter diskuteras på multidisciplinär konferens och genomgår PET-DT inför kurativ behandling. Det antogs att samtliga patienter genomgår lungfunktionstest före operation och hälften får cytostatikabehandling efter operation samt att det i genomsnitt görs tio uppföljande kontroller efter behandling. Kostnaderna för multidisciplinär konferens, lungfunktionstest, kirurgi, strålbehandling, cytostatikabehandling och läkarbesök baserades på utomlänsprislistor år 2020 för Stockholm-Gotlandregionen (128). Kostnaden för PET-DT baserades på motsvarande uppgifter från Västra Götalandsregionen (129). Den totala kostnaden för kurativt syftande behandling blir då 211 176 kronor.

Utifrån gällande vårdprogram bedömde projektgruppen i den tidigare studien för Region Stockholm att cirka 20 procent av patienterna med spridd cancer behandlas med målriktad behandling, ytterligare 50 procent med immunoterapi och resterande 30 procent med enbart cytostatikabehandling eller annan symtomlindrande vård (5). De totala kostnaderna för dessa behandlingar och all efterföljande vård baserades på hälsoekonomiska bedömningar genomförda av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Den totala kostnaden var cirka 1 987 976 kronor för patienter som påbörjar immunoterapi (130), 718 799 kronor för patienter som påbörjar målstyrd behandling (131) och 203 298 kronor för patienter som enbart får cytostatikabehandling (132). Den totala kostnaden för behandling av spridd lungcancer beräknades utifrån dessa uppgifter till 1 198 737 kronor i genomsnitt per patient.

Tabell 6. Behandlingskostnader som används i den hälsoekonomiska beräkningsmodellen. Källor för kostnader anges i texten.

	Andel	Pris per person	Kostnad per person
Kurativt syftande behandling			
Multidisciplinär konferens	100%	5 681	5 681
PET-DT	100%	23 897	23 897
Lungfunktionstest	50%	3 853	1 927
Kirurgi	50%	157 765	78 883
Strålbehandling	50%	100 354	50 177
Cytostatikabehandling (exklusive läkemedel)	25%	14 368	3 592
Specialistläkarbesök	10 gånger	4 702	47 020
Totalkostnad			211 176
Behandling av spridd lungcancer			
Immunoterapi	50%	1 987 976	993 988
Målriktad behandling	20%	718 799	143 760
Enbart cytostatikabehandling	30%	203 298	60 989
Totalkostnad			1 198 737

Ett eventuellt införande av ett riktat screeningprogram för lungcancer förväntas vara kopplat till ett rökavvänjningsprogram, vilket troligen skulle leda till hälsovinster i sig. Exempelvis visar en avhandling från Uppsala Universitet att rökavvänjningsprogram är kostnadseffektiva och att även lågintensiva program kan vara kostnadsbesparande (133). I Socialstyrelsens nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor får kvalificerat rådgivande samtal vid dagligrökning också en hög prioritet baserat på vetenskapliga studier på ämnet (134). Kostnader och hälsoeffekter av ett rökavvänjningsprogram ligger dock utanför den nuvarande hälsoekonomiska analysen.

6.3 Resultat

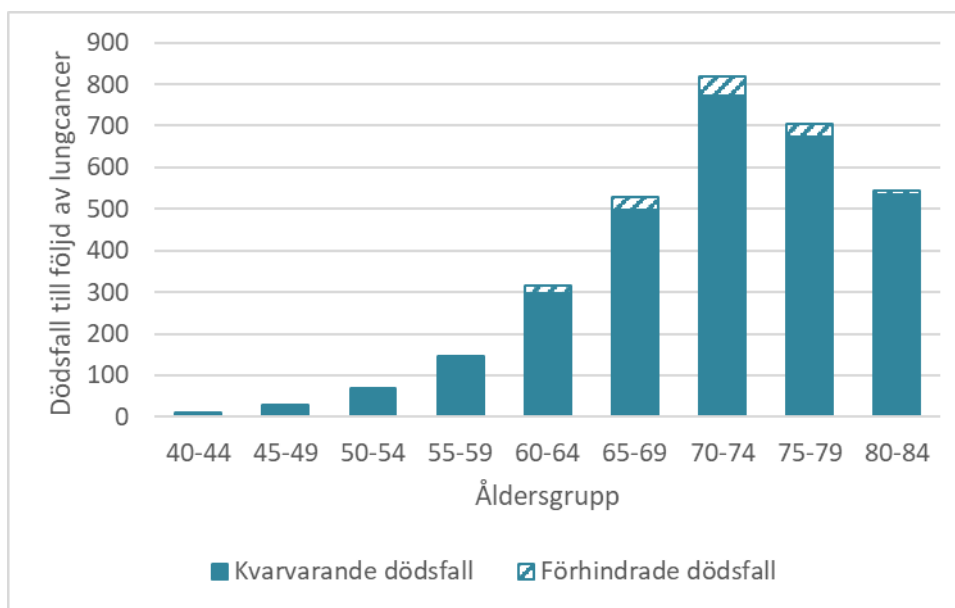
I modellanalysen beräknas att cirka 89 000 personer bjuds in årligen och att omkring 62 300 av dessa screenas årligen, se Tabell 7. Av dessa personer förväntas cirka 5 700 att återkallas för en ny lågdos-DT och omkring 1 300 personer remitteras till specialistläkare för ytterligare utredning. Screeningen skulle hitta ytterligare 163 personer som skulle genomgå kurativt syftande behandling. Detta förväntas minska antalet personer som drabbas av spridd cancer och därmed undvika 143 dödsfall till följd av lungcancer.

Tabell 7. Utfall med och utan riktad screening för lungcancer i åldersintervallet 50–74 år (antal personer per år).

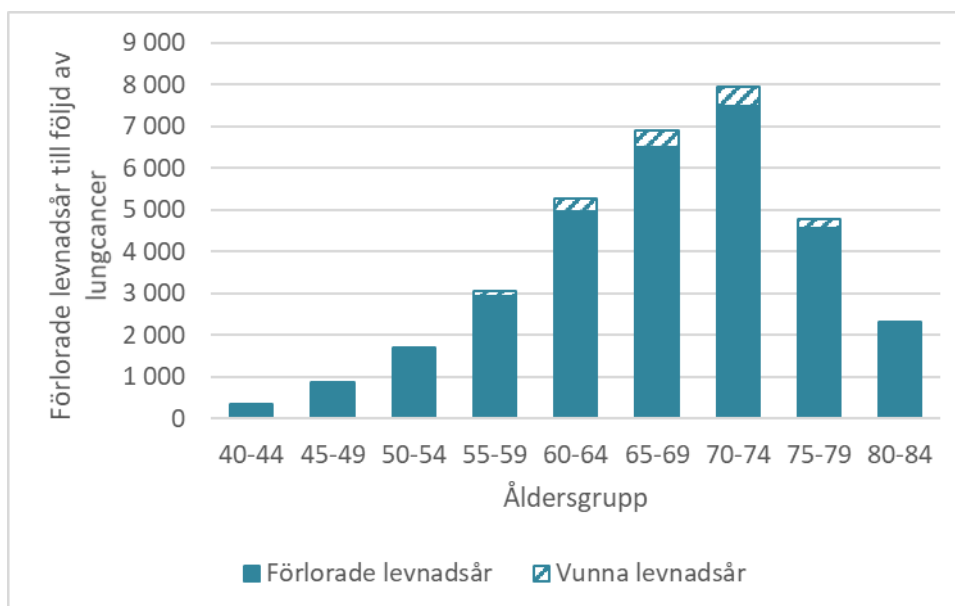
	Screening	Dagens situation	Skillnad
Inbjudna	89 001	0	89 001
Screening	62 301	0	62 301
Återkallade	5 732	0	5 732
Utredning	1 308	0	1 308
Nyupptäckta fall	4 314	4 314	0
Kurativt syftande behandling	1 888	1 726	163
Behandling av spridd cancer	3 505	3 648	-143
Dödsfall	3 505	3 648	-143

Flest antal förhindrade dödsfall i lungcancer skulle finnas i åldersgruppen 70–74 år, följt av åldersgrupperna 65–69 år och 75–79 år, se Figur 19. Att den största minskningen i dödlighet sker i åldersgruppen 70–74 år beror dels på att flest dödsfall totalt sker i denna åldersgrupp och dels för att screeningen förväntas ha full effekt i denna åldersgrupp. Det är också många dödsfall i lungcancer i åldersgrupperna 75–79 år samt 80–84 år men de grupperna omfattas inte av screening. Det innebär att antalet nyupptäckta fall av lungcancer i dessa åldersgrupper är samma som i dagens situation utan screening, men att det finns en kvarstående reduktion i dödlighet på grund av de fall som upptäcks med screening upp till 74 år.

De 143 undvikna dödsfallen förväntas i sin tur generera ytterligare 1 569 levnadsår eller i genomsnitt 11 år per person. Figur 20 visar fördelningen av vunna levnadsår över åldersgrupperna. Störst överlevnadsvinst finns i åldersgruppen 70–74 år där också flest dödsfall förhindras.



Figur 19. Minskning i antal förväntade dödsfall (streckad del av stapeln) per åldersgrupp till följd av lungcancer med riktad screening för lungcancer i åldersintervallet 50–74 år jämfört med dagens situation utan screening.



Figur 20 Minskat antal förlorade levnadsår (streckad del av stapeln) per åldersgrupp till följd av lungcancer med riktad screening för lungcancer i åldersintervallet 50–74 år jämfört med dagens situation utan screening.

Modellanalysen beräknade att den minskade dödligheten skulle leda till 969 vunna kvalitetsjusterade levnadsår, se Tabell 8. Återkallanden och utredningar till följd av screening medför förluster i livskvalitet motsvarande 81 kvalitetsjusterade levnadsår. Ökningen av kurativt syftande behandling förväntas orsaka livskvalitetsförluster, som vägs upp av minskningen av spridd cancer. Sammantaget beräknade modellen att riktad screening för lungcancer i åldrarna 50–74 år skulle leda till en hälsovinst på 903 kvalitetsjusterade levnadsår per år som programmet är i full gång.

Tabell 8. Hälsoeffekter per år med och utan riktad screening för lungcancer i åldersintervallet 50–74 år (kvalitetsjusterade levnadsår).

	Screening	Dagens situation	Skillnad
Screening	0	0	0
Återkallade	-60	0	-60
Utredning	-21	0	-21
Kurativt syftande behandling	-67	-61	-6
Spridd cancer	-526	-547	21
Dödsfall	-20 135	-21 103	969
Totalt	-20 808	-21 712	903

Kostnaderna för själva screeningprogrammet beräknades till totalt 152 miljoner kronor per år. Av dessa stod kostnader för själva screeningundersökningarna inklusive återkallande vid otydliga svar för cirka 85 miljoner kronor och omkring 45 miljoner kronor utgjordes av kostnader för ytterligare utredningar, se Tabell 9. Kostnaderna för kurativt syftande behandling förväntas öka med omkring 34 miljoner kronor, medan kostnaderna för behandling av spridd cancer minskar med cirka 171 miljoner kronor. Modellen beräknade att den totala nettokostnaden per år för att införa riktad screening för lungcancer i åldersintervallet 50–74 år jämfört med dagens situation utan screening var cirka 16 miljoner kronor.

Tabell 9. Årliga kostnader med och utan riktad screening för lungcancer i åldersintervallet 50–74 år (miljoner kronor).

	Screening	Dagens situation	Skillnad
Administration	22,4	0,0	22,4
Screening	77,6	0,0	77,6
Återkallade	7,1	0,0	7,1
Utredning	45,0	0,0	45,0
Kurativt syftande behandling	398,8	364,4	34,4
Behandling av spridd cancer	4 202,0	4 373,0	-171,0
Total kostnad	4 752,9	4 737,4	15,5

Den totala hälsovinsten på 903 kvalitetsjusterade levnadsår tillsammans med den totala kostnadsökning på cirka 16 miljoner kronor resulterar i en skattad kostnadseffektkvot på cirka 17 000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, se Tabell 10. Detta ligger en bra bit under Socialstyrelsens brytpunkt mellan en låg och måttlig kostnadseffektkvot (100 000 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår).

Tabell 10. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	4 752,9	4 737,4	15,5
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			17 204

6.3.1 Känslighetsanalyser

Den första känslighetsanalysen genomfördes för att pröva antagandet om svarsfrekvensen på formulär om tobaksanvändning. I basanalysen antogs denna vara 50 procent och i känslighetsanalysen utvärderades 25 procent och 75 procent svarsfrekvens (Tabell 11).

Tabell 11. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för svarsfrekvensen på formulär om tobaksanvändning.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
25 procent svarsfrekvens			
Dödsfall	3 577	3 648	-71
Levnadsår	-33 578	-34 363	785
Kvalitetsjusterade levnadsår	-21 260	-21 712	452
Total kostnad (miljoner kronor)	4 755,9	4 737,4	18,5
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			40 997
75 procent svarsfrekvens			
Dödsfall	3 434	3 648	-214
Levnadsår	-32 009	-34 363	2 354
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 356	-21 712	1 355
Total kostnad (miljoner kronor)	4 750,0	4 737,4	12,6
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			9 273

Därefter testades andelen bland respondenterna till tobaksformuläret som ingår i målgruppen för screeningprogrammet. I basanalysen var andelen i målgruppen 12 procent och i en känslighetsanalys testades 10 och 14 procent (Tabell 12).

Tabell 12. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för andelen bland respondenterna till tobaksformuläret som ingår i målgruppen.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
10 procent av respondenterna i målgruppen			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 795	-21 712	917
Total kostnad (miljoner kronor)	4 731,2	4 737,4	-6,2
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			Dominant
14 procent av respondenterna i målgruppen			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 822	-21 712	890
Total kostnad (miljoner kronor)	4 774,7	4 737,4	37,3
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			41 930

I nästa känslighetsanalys utvärderades andelen lungcancer bland före detta rökare som ingår i målgruppen. I basanalysen antogs andelen vara 50 procent och i känslighetsanalysen testades 25 procent respektive 75 procent av all lungcancer hos före detta rökare (Tabell 13).

Tabell 13. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för andelen lungcancer bland före detta rökare som ingår i målgruppen.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
25 procent av lungcancer hos före detta rökare			
Dödsfall	3 534	3 648	-114
Levnadsår	-33 105	-34 363	1 257
Kvalitetsjusterade levnadsår	-21 004	-21 712	708
Total kostnad (miljoner kronor)	4 780,1	4 737,4	42,7
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			60 326
75 procent av lungcancer hos före detta rökare			
Dödsfall	3 477	3 648	-171
Levnadsår	-32 481	-34 363	1 881
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 613	-21 712	1 099
Total kostnad (miljoner kronor)	4 725,8	4 737,4	-11,6
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			Dominant

I följande analys testades deltagandegraden. I basanalysen antogs andelen denna vara 70 procent, men i känslighetsanalysen varierades denna mellan 60 och 80 procent (Tabell 14).

Tabell 14. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för deltagandegrad.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
60 procent deltagandegrad			
Dödsfall	3 526	3 648	-122
Levnadsår	-33 018	-34 363	1 345
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 938	-21 712	774
Total kostnad (miljoner kronor)	4 758,8	4 737,4	21,4
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			27 706
80 procent deltagandegrad			
Dödsfall	3 485	3 648	-163
Levnadsår	-32 569	-34 363	1 794
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 678	-21 712	1 033
Total kostnad (miljoner kronor)	4 747,1	4 737,4	9,7
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			9 342

I nästa känslighetsanalys testades kostnaden för kurativt syftande behandling för att spegla en ökad användning av immunoterapi. I känslighetsanalysen ökades den totala kostnaden för kurativt syftande behandling med 50 procent samt 100 procent (Tabell 15).

Tabell 15. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för den totala kostnaden för kurativt syftande behandling.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
50 procent högre kostnad för kurativ behandling			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	4 952,3	4 919,6	32,7
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			36 233
100 procent högre kostnad för kurativ behandling			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	5 151,7	5 101,8	49,9
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			55 261

Därefter testades kostnaden för behandling av spridd lungcancer för att fånga eventuella rabatter. I känslighetsanalysen minskades den totala kostnaden för behandling av spridd lungcancer med 20 procent respektive 40 procent (Tabell 16).

Tabell 16. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för den totala kostnaden för behandling av spridd lungcancer.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
20 procent lägre kostnad för behandling av spridd cancer			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	3 912,5	3 862,8	49,7
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			55 055
40 procent lägre kostnad för behandling av spridd cancer			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	3 072,1	2 988,2	83,9
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			92 905

I följande känslighetsanalys prövades antagandet om den fasta administrationskostnaden, som justerades upp respektive ner med 20 procent (Tabell 17). En ökning med 20 procent skulle leda till en ökning av de fasta administrationskostnaderna från 22,4 till 26,7 miljoner kronor och resultera i en marginellt högre kostnadseffektkvot på knappt 22,000 kronor per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. En minskning med 20 procent skulle leda till en fast administrationskostnad på 18,1. Detta resulterar i en kostnadseffektkvot på cirka 12,400 kronor per kvalitetsjusterat levnadsår.

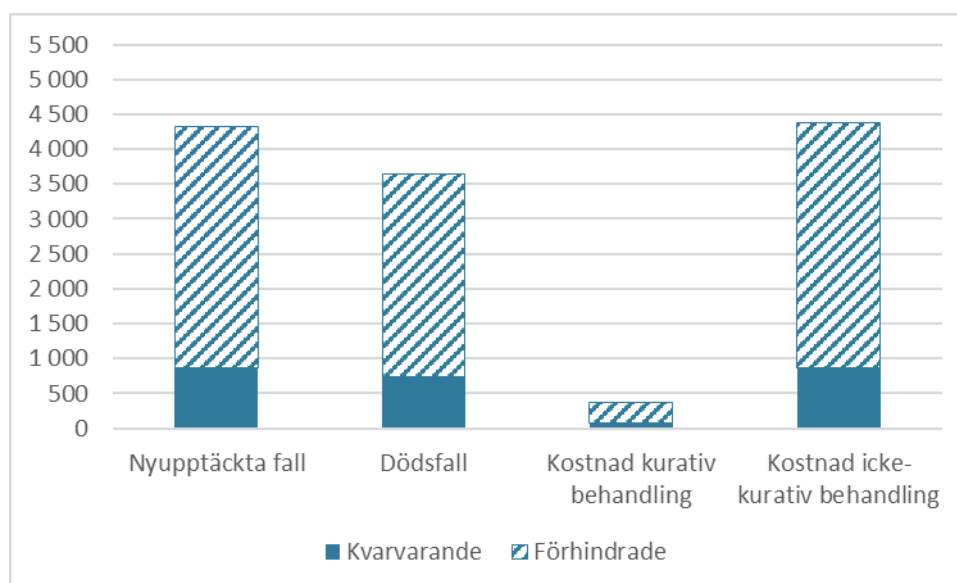
Tabell 17. Kostnadseffektivitet för riktad screening av lungcancer i åldersintervallet 50–74 jämfört med dagens situation utan screening. Känslighetsanalys för fast administrationskostnad.

	Screening	Dagens situation	Skillnad
20 procent högre fast administrationskostnad			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	4 757,2	4 737,4	19,8
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			21 963
20 procent lägre fast administrationskostnad			
Dödsfall	3 505	3 648	-143
Levnadsår	-32 793	-34 363	1 569
Kvalitetsjusterade levnadsår	-20 808	-21 712	903
Total kostnad (miljoner kronor)	4 748,6	4 737,4	11,2
Kostnadseffektkvot (kronor per kvalitetsjusterat levnadsår)			12 446

6.4 Vinster av prevention

I en tidigare studie beräknades andelen personer i Sverige som drabbas av cancer till följd av påverkbara riskfaktorer (6). Studien visade att omkring 80 procent av lungcancerfallen kan kopplas till påverkbara riskfaktorer dominerat av rökning². Detta skulle innebära att av 4 314 nyupptäckta fall av lungcancer (se Tabell 7) så skulle maximalt 3 451 lungcancerfall kunna undvikas vid ett optimalt preventionsarbete. Baserat på resultaten från denna modellstudie skulle ett sådant preventionsarbete kunna leda till 2 918 förhindrade dödsfall och 3 790 miljoner kronor i minskade kostnader för behandling av lungcancer, se Figur 21. Av de minskade kostnaderna utgjorde kostnader för kurativ behandling 292 miljoner kronor och kostnader för behandling av spridd cancer (icke-kurativ behandling) 3 498 miljoner kronor.

² En mindre andel av lungcancerfallen kunde även kopplas till kostvanor i form av för litet intag av frukt 6. Fridhammar A, Hofmarcher T, Persson S. Cancer i Sverige - Hur mycket beror på påverkbara riskfaktorer? IHE Rapport 2020:9. 2020..



Figur 21. Kvarvarande och förhindrade nyupptäckta fall, dödsfall, kostnader för kurativ respektive icke-kurativ behandling (Mkr) vid ett optimalt preventionsarbete

7. Slutsats

Resultaten från denna studie visar att lungcancer genererar en stor sjukdomsbörda i Sverige, både i form av samhällsekonomiska kostnader men framför allt på individnivå med hög dödlighet och stort lidande. De senaste åren har dock lovande behandlingar utvecklats, vilket på sikt kan innebära en ökad överlevnad och minskad sjukdomsbörda. Men den viktigaste förutsättningen för förbättrade behandlingsutsikter är att sjukdomen hittas i ett tidigt skede där kurativ behandling fortfarande är ett alternativ. Analysen i denna studie pekar på att riktad screening för lungcancer kan vara kostnads-effektivt och ge vinster i form av vunna levnadsår och minskad dödlighet.

8. Referenser

1. Regionala Cancercentrum i samverkan. 2021 [2021-02-09]. Available from: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/lunga-och-lungsack/>.
2. Socialstyrelsen och Cancerfonden. Cancer i siffror 2018 - Populärvetenskapliga fakta om cancer. 2018.
3. Svenska lungcancerregistret. 2021. Available from: cancercentrum.se.
4. E-hälsomyndigheten. 2021.
5. Fridhammar A, Steen Carlsson K. Hälsoekonomisk analys av riktad screening för lungcancer av rökande och före detta rökande kvinnor i Region Stockholm. IHE Rapport 2020:5. 2020.
6. Fridhammar A, Hofmarcher T, Persson S. Cancer i Sverige - Hur mycket beror på påverkbara riskfaktorer? IHE Rapport 2020:9. 2020.
7. Regionalt cancercentrum Uppsala Örebro. Lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2019. 2020.
8. Nationella kvalitetsregister. Lungcancer - Nationellt lungcancerregister. 2021 [2021-02-09]. Available from: <https://kvalitetsregister.se/hittaregister/registerarkiv/lungcancer.2381.html>.
9. NORDCAN. NORDCAN - cancerstatistik för de nordiska länderna. 2021 [2021-02-09]. Available from: <https://www-dep.iarc.fr/nordcan/sw/frame.asp>.
10. Willen L, Berglund A, Bergstrom S, Bergqvist M, Ojdahl-Boden A, Wagenius G, et al. Educational level and management and outcomes in non-small cell lung cancer. A nationwide population-based study. Lung Cancer. 2019;131:40-6.
11. Lundqvist A, Andersson E, Steen Carlsson K. Kostnader för cancer i Sverige idag och år 2040. IHE Rapport 2016:1. 2016.
12. Wilking N, Högberg D, Jönsson B. Benchmarking report of lung cancer care in selected European Countries. 2008.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
14. Didkowska J, Wojciechowska U, Manczuk M, Lobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. Ann Transl Med. 2016;4(8):150.
15. European Commision. ECIS - European Cancer Information System. 2021 [2021-01-24]. Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>.
16. Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK, et al. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999-2007: Results from the EURO CARE-5 study. Eur J Cancer. 2015;51(15):2242-53.
17. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för cancer. 2021 [2021-01-25]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_can/val.aspx.

18. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för dödsorsaker. 2021 [2021-01-25]. Available from: https://sdb.socialstyrelsen.se/if_dor/val.aspx.
19. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10(9):1243-60.
20. O'Dowd EL, McKeever TM, Baldwin DR, Anwar S, Powell HA, Gibson JE, et al. What characteristics of primary care and patients are associated with early death in patients with lung cancer in the UK? *Thorax*. 2015;70(2):161-8.
21. Walton L, McNeill R, Stevens W, Murray M, Lewis C, Aitken D, et al. Patient perceptions of barriers to the early diagnosis of lung cancer and advice for health service improvement. *Fam Pract*. 2013;30(4):436-44.
22. Zhou Y, Abel GA, Hamilton W, Pritchard-Jones K, Gross CP, Walter FM, et al. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(1):45-56.
23. Newsom-Davis T, Berardi R, Cassidy N, Coate L, Figueiredo A, Gamerith G, et al. Emergency diagnosis of lung cancer: An international problem. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(15_suppl):6536-.
24. Cancer Research UK. Lung cancer statistics. 2021 [2021-01-24]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer>.
25. Belgian Cancer Registry. Cancer Fact Sheet: Lung Cancer. ICD10 : C34. 2016.
26. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75.
27. Lopez-Campos JL, Ruiz-Ramos M, Fernandez E, Soriano JB. Recent lung cancer mortality trends in Europe: effect of national smoke-free legislation strengthening. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(4):296-302.
28. Martin-Sanchez JC, Lunet N, Gonzalez-Marron A, Lidon-Moyano C, Matilla-Santander N, Cleries R, et al. Projections in Breast and Lung Cancer Mortality among Women: A Bayesian Analysis of 52 Countries Worldwide. *Cancer Res*. 2018;78(15):4436-42.
29. Khakwani A, Rich AL, Tata LJ, Powell HA, Stanley RA, Baldwin DR, et al. The pathological confirmation rate of lung cancer in England using the NLCA database. *Lung Cancer*. 2013;79(2):125-31.
30. Brown NA, Aisner DL, Oxnard GR. Precision Medicine in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Standards in Pathology and Biomarker Interpretation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:708-15.
31. Svensk förening för patologi. Thoraxpatologi. 2021 [2021-01-24]. Available from: <https://www.svfp.se/thoraxpatologi>.
32. Coory M, Gkolia P, Yang IA, Bowman RV, Fong KM. Systematic review of multidisciplinary teams in the management of lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;60(1):14-21.

33. Stone CJL, Vaid HM, Selvam R, Ashworth A, Robinson A, Digby GC. Multidisciplinary Clinics in Lung Cancer Care: A Systematic Review. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(4):323-30 e3.
34. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):1039-49.
35. Tsao AS, Scagliotti GV, Bunn PA, Jr., Carbone DP, Warren GW, Bai C, et al. Scientific Advances in Lung Cancer 2015. *J Thorac Oncol*. 2016;11(5):613-38.
36. Foundation Medicine. FoundationOne CDx. 2021 [2021-03-23]. Available from: <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-cdx>.
37. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39.
38. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-500.
39. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2244-50.
40. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;382(1):41-50.
41. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(7):629-40.
42. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):830-8.
43. Ahn M-J, Cho JH, Sun J-M, Lee S-H, Ahn JS, Park K, et al. An open-label, multicenter, phase II single arm trial of osimertinib in non-small cell lung cancer patients with uncommon EGFR mutation (KCSG-LU15-09). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(15_suppl):9050-.
44. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015;5(9):2892-911.
45. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1711-23.
46. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2184-91.

47. Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, Horai T, Ichinose Y, Hida T, et al. Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;76(3):362-7.
48. Zhou C, Wu YL, Chen G, Liu X, Zhu Y, Lu S, et al. BEYOND: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Study of First-Line Carboplatin/Paclitaxel Plus Bevacizumab or Placebo in Chinese Patients With Advanced or Recurrent Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(19):2197-204.
49. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(24):2542-50.
50. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1227-34.
51. Chia PL, Mitchell P, Dobrovic A, John T. Prevalence and natural history of ALK positive non-small-cell lung cancer and the clinical impact of targeted therapy with ALK inhibitors. *Clin Epidemiol*. 2014;6:423-32.
52. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2251-8.
53. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2017;389(10072):917-29.
54. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(9):829-38.
55. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2027-39.
56. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(12):1654-67.
57. Gainor JF, Shaw AT. Novel targets in non-small cell lung cancer: ROS1 and RET fusions. *Oncologist*. 2013;18(7):865-75.
58. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1963-71.
59. Drilon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):261-70.
60. Wu YL, Yang JC, Kim DW, Lu S, Zhou J, Seto T, et al. Phase II Study of Crizotinib in East Asian Patients With ROS1-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1405-11.

61. Lin Q, Zhang H, Ding H, Qian J, Lizaso A, Lin J, et al. The association between BRAF mutation class and clinical features in BRAF-mutant Chinese non-small cell lung cancer patients. *J Transl Med.* 2019;17(1):298.
62. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16.
63. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHH, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-24.
64. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):9515-.
65. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9.
66. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):531-40.
67. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):271-82.
68. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, Nakazawa T, Katoh R, Kondo T. Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2018;123:76-82.
69. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, et al. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(10):944-57.
70. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020;383(10):931-43.
71. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
72. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2018;13(8):1156-70.
73. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T, Planchard D, Paz-Ares L, Vansteenkiste JF, et al. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol.* 2021.

74. Munoz-Unceta N, Burgueno I, Jimenez E, Paz-Ares L. Durvalumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918804151.
75. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-39.
76. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
77. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crino L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
78. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
79. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(21):2020-31.
80. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.
81. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2(12):1067-77.
82. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombernowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-term survival in small-cell lung cancer: posttreatment characteristics in patients surviving 5 to 18+ years--an analysis of 1,714 consecutive patients. *J Clin Oncol*. 1995;13(5):1215-20.
83. Witta S, Kelly K. Chemotherapy for small cell lung cancer. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005(Lung cancer principles and practice):657-73.
84. Lassen U, Kristjansen PE, Osterlind K, Bergman B, Sigsgaard TC, Hirsch FR, et al. Superiority of cisplatin or carboplatin in combination with teniposide and vincristine in the induction chemotherapy of small-cell lung cancer. A randomized trial with 5 years follow up. *Ann Oncol*. 1996;7(4):365-71.
85. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer*. 2007;97(2):162-9.
86. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P, Fountzilias G, Angelidou M, Palamidas P, et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*. 1994;5(7):601-7.

87. Socinski MA, Weissman C, Hart LL, Beck JT, Choksi JK, Hanson JP, et al. Randomized phase II trial of pemetrexed combined with either cisplatin or carboplatin in untreated extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(30):4840-7.
88. Hermes A, Bergman B, Bremnes R, Ek L, Fluge S, Sederholm C, et al. Irinotecan plus carboplatin versus oral etoposide plus carboplatin in extensive small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008;26(26):4261-7.
89. Shao N, Jin S, Zhu W. An updated meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):470-2.
90. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.
91. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, Fields SZ, Kleisbauer JP, Chrysson NG, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):658-67.
92. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2086-92.
93. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H, Shparyk Y, Cucevia B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5441-7.
94. Rice DP. Estimating the cost of illness. *Am J Public Health Nations Health.* 1967;57(3):424-40.
95. Byford S, Torgerson DJ, Raftery J. Economic note: cost of illness studies. *BMJ.* 2000;320(7245):1335.
96. World Health Organization. Global health estimates: Leading causes of DALYs. 2021 [2021-02-05]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/global-health-estimates-leading-causes-of-dalys>.
97. Hofmarcher T, Brådvik G, Svedman C, Lindgren P, Jönsson B, Wilking N. Comparator Report on Cancer in Europe 2019 - Disease Burden, Costs and Access to Medicines. IHE Rapport 2019:7. 2019.
98. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jonsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer.* 2020;129:41-9.
99. Hofmarcher T, Lindgren P. The Cost of Cancers of the Digestive System in Europe. IHE Rapport 2020:6. 2020.
100. Totala hälso- och sjukvårdsutgifter efter hälso- och sjukvårdsändamål (HC). År 2001 - 2018. [database on the Internet]. 2021 [cited 2021-01-25]. Available from: https://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_NR_NR0109/HC/.
101. The American Cancer Society. Lung Cancer. 2021 [2021-01-23]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer.html>.

102. Regionala Cancercentrum i samverkan. Användning av nya läkemedel - Redovisning gällande ett urval av cancerläkemedel med registrerad användning 1 jan 2019 - 30 juni 2019. 2019.
103. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Prognos av besparingar från sidoöverenskommelser helåret 2020. 2020.
104. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Sullivan R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1165-74.
105. Olofsson S, Hjalte F. Produktionsbortfall - En metodologisk genomgång och beräkningar. IHE Rapport 2020:4. 2020.
106. Försäkringskassan. Statistik och analys. 2021.
107. Statistiska Centralbyrån. Arbetskraftsundersökningen (AKU). 2019 [2020-11-24]. Available from: <http://www.scb.se/am0401/>.
108. Statistiska Centralbyrån. Genomsnittlig månadslön 2019, kronor efter sektor, Yrke (SSYK 2012), kön, ålder och år. 2019 [2020-11-24]. Available from: http://www.statistikdatabasen.scb.se/pxweb/sv/ssd/START_AM_AM0110_AM0110A/LonYrkeAlder4A/.
109. Ekonomifakta. Sociala avgifter över tid. 2019 [2020-11-24]. Available from: <http://www.ekonomifakta.se/Fakta/Skatter/Skatt-pa-arbete/Sociala-avgifter-over-tid/>
110. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, Scholten ET, Nackaerts K, Heuvelmans MA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2020;382(6):503-13.
111. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365(5):395-409.
112. Socialstyrelsen. Värden av populationsbaserad screening för bröstcancer – Hälsoekonomisk analys. 2013.
113. Socialstyrelsen. Värden av populationsbaserad screening för tjock- och ändtarmscancer – Hälsoekonomisk analys. 2013.
114. Socialstyrelsen. Värden av populationsbaserad screening för livmoderhalscancer - Hälsoekonomisk analys av HPV-test och cytologi. 2015.
115. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2017:1). 2017.
116. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för hjärtsjukvård - Hälsoekonomiskt underlag. 2018.
117. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård och stöd vid missbruk och beroende - Hälsoekonomiskt underlag. 2019.
118. Svensson M, Nilsson FO, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(11):1229-36.
119. Bjerg A. Rökning och astma. *ALLERGI I PRAKXIS* 1/2014. 2014.

120. Nationellt kvalitetsregister för lungcancer. Lungcancer - Nationell kvalitetsrapport för 2020. 2021.
121. Statistiska Centralbyrån. Befolkningsstatistik, Dödsrisk per 1 000, Riket, Ålder: 40-95+, Kön: Kvinnor, År: 2019. 2019.
122. Ekberg-Aronsson M, Nilsson PM, Nilsson JA, Lofdahl CG, Lofdahl K. Mortality risks among heavy-smokers with special reference to women: a long-term follow-up of an urban population. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(5):301-9.
123. Gram IT, Sandin S, Braaten T, Lund E, Weiderpass E. The hazards of death by smoking in middle-aged women. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(10):799-806.
124. Burström K, Rehnberg C. Health-related quality of life in Stockholm county 2002 [Hälsorelaterad livskvalitet i Stockholms län 2002]. Report 2006:1 Stockholm, Sweden: Stockholms läns landsting. 2006.
125. van den Bergh KA, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Th Scholten E, Prokop M, de Koning HJ, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer.* 2010;102(1):27-34.
126. Mazzone PJ, Obuchowski N, Fu AZ, Phillips M, Mezziane M. Quality of life and healthcare use in a randomized controlled lung cancer screening study. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(4):324-9.
127. Grutters JP, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, de Ruyscher D, Hochstenbag M, et al. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax.* 2010;65(10):903-7.
128. Region Stockholm. Samverkansnämnden Stockholm-Gotland. Referensvikter för slutenvårdsgrupper, NordDRG. . 2020.
129. sjukvårdsregionen V. Samverkansnämnden. Utomlänspriser för vårdtjänster enligt samverkansavtal om hälso- och sjukvård inom Västra sjukvårdsregionen. 2020.
130. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Keytruda (pembrolizumab) - Underlag för beslut i landstingen. 2017.
131. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Vizimpro (dakomitnib): Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. 2019.
132. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Vargatef (nintedanib): Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. 2015.
133. Nohlert E. Smoking Cessation. Treatment Intensity and Outcome in Randomized Clinical Trials. Digital Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 945. 2013.
134. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor - Rekommendationer med tillhörande kunskapsunderlag. 2018.

9. Appendix

Läkemedel	ATC	Andra indikationer	% indikation lungcancer 2019 ^a	Referens fördelning indikation
Tyrosinkinashämmare (TKIs)				
<i>ALK-fusioner</i>				
Krizotinib	L01ED01		100%	
Ceritinib	L01ED02		100%	
Alektinib	L01ED03		100%	
Brigatinib	L01ED04		100%	
Lorlatinib	L01ED05		100%	
<i>BRAF-mutationer</i>				
Dabrafenib	L01EC02	Melanom	50%	(17)
Trametinib	L01EE01	Melanom	50%	(17)
<i>EGFR-hämmare</i>				
Gefitinib	L01EB01		100%	
Erlotinib	L01EB02	Pankreascancer	77%	(17)
Afatinib	L01EB03		100%	
Osimertinib	L01EB04		100%	
Dakomitinib	L01EB07		100%	
Checkpoint-hämmare				
<i>PD1</i>				
Nivolumab	L01XC17	Bl.a. melanom, njurcancer	18%	(102)
Pembrolizumab	L01XC18	Bl.a. urinblåsecancer	63%	(102)
<i>PDL1</i>				
Atezolizumab	L01XC32	Urinblåsecancer, bröstcancer	85%	(102)
Durvalumab	L01XC28		100%	(102)
Äldre läkemedel				
Pemetrexed	L01BA04		100%	
Gemcitabin	L01BC05	Cancer i pankreas, bröst, äggstockar, urinblåsa	23%	(17)
Vinorelbin	L01CA04	Bröstcancer	31%	(17)
Etoposid	L01CB01	Cancer i testikel, äggstockar, lymfom, akut myeloisk leukemi	57%	(17)
Paklitaxel	L01CD01	Cancer i äggstockar, bröst, pankreas, kaposis sarkom	27%	(17)
Docetaxel	L01CD02	Cancer i bröst, mage, huvud- och hals, prostata	12%	(17)
Karboplatin	L01XA02	Äggstockscancer	90%	(17)

^a Information om indikation hämtad från FASS och Regionala cancercentrum i samverkan (102). Där information om fördelning på diagnos saknades antogs en fördelning utifrån cancerincidens (17).

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi grundades 1979, som det första hälsoekonomiska forskningscentret i Sverige, för att ge forskare inom ämnet hälsoekonomi en bred plattform att bedriva sin forskning utifrån. IHE har varit ett centralt nav för hälsoekonomin sedan dess och visionen, som ett oberoende och multidisciplinärt forskningsinstitut med både privata och offentliga uppdragsgivare, är att bidra till ett sunt beslutsfattande inom hälso- och sjukvården genom att överbrygga klyftan mellan akademi, industri och vårdgivare.

IHE arbetar både i Sverige och internationellt och våra uppdragsgivare består bland annat av myndigheter, vårdgivare, bransch- och patientorganisationer samt life-science industrin. Därtill samarbetar vi kontinuerligt med både hälsoekonomiska och kliniska enheter inom akademien.

En förutsättning för IHE:s aktiviteter är att personalen deltar i nationella och internationella nätverk och samarbetsprojekt. Aktiv medverkan bidrar till att utveckla IHE:s hälsoekonomiska kompetens och att identifiera aktuella frågeställningar och metodutveckling.

Sedan 2002 organiserar IHE ett nätverk för svenska hälsoekonomer med årliga möten. IHE arrangerar även en policyinriktad, tvådagars årlig konferens där hälso- och sjukvårdens aktörer såsom industrin, nationella myndigheter och hälso- och sjukvården möts och diskuterar aktuella ämnen, samt håller öppna kurser inom hälsoekonomi och hälsoekonomisk modellering.



Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi
The Swedish Institute for Health Economics
www.ihe.se