

Hälsoekonomisk bedömning av Magtrace och Sentimag

Användningsområde

Avsedd användning för Sentimag: Sensor för magnetiskt material designad för att detektera små mängder kliniskt infört magnetiskt spårämne eller markör.

Avsedd användning för Magtrace: Magnetiskt spårämne avsett och kalibrerat för att användas med Sentimag. Injiceras. Steril engångsprodukt.

Bedömningen avser användning av Magtrace och Sentimag för detektering av portvaktskörtlar vid bröstcancer

Datum för beslut av underlag: 2023-01-17

Medicinteknikuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda medicintekniska produkter som inte ingår i läkemedelsförmånerna och som upphandlas av regionerna. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

MTP-rådet initierar vilka medicintekniska produkter som TLV ska utvärdera. MTP-rådet ger sedan en rekommendation till regionerna baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Johan Stengård (utredare), Ina Schaffner (hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Klinisk expert: Camilla André kirurg på Sankt Görans sjukhus, tidigare specialistläkare på Bröstcentrum Karolinska sjukhuset i Solna. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Endomagnetics Ltd.

Diarienummer: 1195/2022

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt. Överlevnaden vid bröstcancer är mycket starkt beroende av bröstcancers stadium vid diagnos. För stadiindelning av många fall av bröstcancer är patologens bedömning av de så kallade portvaktsskörtlarna viktig information. Portvaktsskörtlarna tas ut vid ett kirurgiskt ingrepp kallat portvaktsskörtelbiopsi. Därefter bedöms portvaktsskörtlarna av en patolog.
- Magtrace och Sentimag används för att lokalisera portvaktsskörtlarna så att de kan tas ut under portvaktsskörtelbiopsin. Magtrace är en vätska som innehåller ett magnetiskt spårämne. Sentimag är en sensor framtagen för att detektera produkten Magtrace.
- Magtrace injiceras i bröstet med cancer innan portvaktsskörtelbiopsin. Magtrace ansamlas därefter i portvaktsskörtlarna som kirurgen under portvaktsskörtelbiopsin lokaliserar med Sentimag och opererar ut. Portvaktsskörtlarna färgas även bruna av Magtrace vilket kan hjälpa kirurgen.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till metoden Magtrace och Sentimag för lokalisering av portvaktsskörtlar är metoden radioaktiv isotop i kombination med blå färg.
- Metaanalyser av kliniska studier visar hög samstämmighet mellan metoderna Magtrace och Sentimag och radioaktiv isotop och blå färg för lokalisering av portvaktsskörtlar vid bröstcancer.
- TLV bedömer att metoden Magtrace och Sentimag sannolikt inte är underlägsen metoden radioaktiv isotop och blå färg för identifiering av portvaktsskörtlar vid bröstcancerkirurgi.
- Mot bakgrund av detta baseras den hälsoekonomiska bedömningen på en kostnadsjämförelse mellan dessa metoder.
- Viktiga faktorer i kostnadsjämförelsen är antaganden kring
 - hur stor andel av patienterna som får radioaktiv isotop samma dag som operationen respektive dagen före
 - kostnaden för inköp och administrering av radioaktiv isotop
- Företagets pris för Magtrace som används i kostnadsjämförelsen är 2 541 kronor per flaska, vilket motsvarar dosen för en patient. Sentimag tillhandahålls enligt företaget kostnadsfritt vid köp av minst 100 förbrukningsvaror per år.
- Osäkerheten i resultatet bedöms som hög och ligger främst i antagandena om kostnader och tidsåtgång för administrering av Magtrace samt kostnaden för inköp och administrering av radioaktiv isotop.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för användning av Magtrace och Sentimag är cirka 1 000 kronor högre jämfört med radioaktiv isotop i kombination med blå färg.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
1.1	Beställningens omfattning och avgränsningar	1
1.2	Begrepp och förkortningar.....	1
2	Portvaktskörtelbiopsi vid bröstcancer.....	2
2.1	Introduktion och epidemiologi.....	2
2.2	Portvaktskörtelbiopsi	2
2.3	Relevant jämförelsealternativ	3
3	Magtrace och Sentimag	4
3.1	Teknisk beskrivning	4
3.2	Avsedd användning.....	4
3.3	Patientunderlag i Sverige	5
3.4	Lansering och användning i Sverige.....	5
3.5	Organisatoriska och logistiska aspekter	5
4	Klinisk effekt och patientnytta av Magtrace och Sentimag.....	6
4.1	Företagets underlag	6
4.2	NICE bedömning.....	7
4.3	CADTHs bedömning.....	10
4.4	Några medicinska noteringar.....	11
5	Hälsoekonomi	13
5.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	13
6	Resultat	16
6.1	Företagets kostnadsjämförelse	17
6.2	TLV:s kostnadsjämförelse	17
6.3	Budgetpåverkan.....	18
6.4	Samlad bedömning av resultatet.....	19
	Referenser	20

1 Bakgrund

1.1 Beställningens omfattning och avgränsningar

Den 8 april 2022 fick TLV i uppdrag från Medicintekniska produktrådet, MTP-rådet, att genomföra en hälsoekonomisk bedömning av produkterna Magtrace och Sentimag från företaget Endomagnetics Ltd (UK), härafter benämnt företaget.

MTP-rådets önskade PICO:

- Patientgrupp: Kvinnor med bröstcancer där undersökning av portvaktskörteln är indicerad i samband med operation. Detta hos kliniskt nodnegativa patienter eventuellt efter preoperativ behandling.
- Intervention: Magtrace och Sentimag.
- Relevant jämförelsealternativ: Radioaktiv isotop, TE 99E, och blå färg.
- Utfall: ”Diagnostisk precision förutsetts vara likvärdig och TLV bör därför fokusera på metodkostnader och logistik i regionerna vid användning av metoderna.”

TLV har kontaktat företaget som den 16 augusti 2022 inkom med sin hälsoekonomiska analys av Magtrace och Sentimag för användning i svensk vård. TLV har för sin hälsoekonomiska bedömning utgått ifrån denna analys samt från information tillgänglig i publika källor. En klinisk expert inom bröstkirurgi har även konsulterats.

1.2 Begrepp och förkortningar

Axill	Annat ord för armhåla
CADTH	Canada´s Drug and Health Technology Agency
IR	Identification rate
NCR	Nodal Concordance rate
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NKBC	Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer
NN	Number of nodes
Nodnegativ	Patienten har inga regionala lymfkörtelmetastaser
NRR	Nodal Retrieval Rate
PICO	Förkortning för population, intervention, jämförelsealternativ (comparator) och utfall (outcome)
SPIO	Supraparamagnetisk järnoxid. Magtrace är en SPIO produkt med indikation portvaktskörtelbiopsi vid bröstcancer.

2 Portvaktskörtelbiopsi vid bröstcancer

2.1 Introduktion och epidemiologi

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i Sverige såväl som globalt. I Sverige rapporterades 10 893 bröstcancerdiagnoser år 2020, varav 64 män och 1 395 individer avled i bröstcancer, varav 10 män. 10-årsöverlevnaden för bröstcancer i Sverige har från 1960-talet ökat från knappt 50 till drygt 80 procent. Överlevnaden vid bröstcancer är mycket starkt beroende av bröstcancers stadium vid diagnos. (1)

Bröstcancer kan ge flera olika symtom varav det vanligaste är en knöl i bröstet. Andra symtom förekommer till exempel indragen hud, indragen bröstvårta, asymmetri och knöl i armhålan. Diagnostik av bröstförändringar baseras på klinisk undersökning, bilddiagnostik samt cytologi och/eller vävnadsbiopsi. Den kliniska undersökningen omfattar inspektion av bröst samt att känna igenom bröst och regionala lymfkörtelstationer med händerna (palpation). I undersökningen ingår även att ta upp anamnes¹ gällande de aktuella symtomen, ärftlighet, menstruationsstatus, tidigare bröstoperationer, eventuell endokrin behandling och tidigare besvär. (1)

För stadiindelning av många fall av bröstcancer är patologens bedömning av de så kallade portvaktskörtlarna viktig information. Portvaktskörtlar beskrivs närmare under avsnitt 2.2. Vävnad för patologens bedömning av portvaktskörtlarna tas vid ett kirurgiskt ingrepp kallat portvaktskörtelbiopsi. Företagets produkter Magtrace och Sentimag används för att lokalisera portvaktskörtlarna under portvaktskörtelbiopsiingreppet.

Enligt statistik från Nationellt Kvalitetsregister för Bröstcancer (NKBC) genomfördes 6 219 portvaktskörtelbiopsier i Sverige under 2021. (2)

2.2 Portvaktskörtelbiopsi

Portvaktskörtlar är de lymfkörtlar som lymfvätskan ifrån bröstet först dräneras till och i regel sitter de i armhålan. Det har viktig prognostisk betydelse att avgöra om bröstcanceren har spridit sig till någon av portvaktskörtlarna. (1)

Det senaste decenniet har diagnostiken av bröstcancers spridning till lymfkörtlarna förfinats med tekniken portvaktskörtelbiopsi. Vid portvaktskörtelbiopsier opereras endast de lymfkörtlar som lymfvätskan från bröstet först dräneras till ut. Jämfört med så kallad axillutrymning² resulterar portvaktskörtelbiopsi i minskad risk för armsvullnad efter ingreppet. Tekniken portvaktskörtelbiopsi har utvärderats i studier som visat hög sensitivitet, låg armsjuklighet och låg incidens av axillåterfall³. (1)

Enligt det nationella vårdprogrammet för bröstcancer är portvaktskörtelbiopsi i samband med operation av kliniskt nodnegativ invasiv bröstcancer standardförfarande för stadiindelning av axillens lymfkörtlar. Vid preoperativ behandling av patienter utan kända axillmetastaser rekommenderas att portvaktskörtelbiopsi utförs efter den behandlingen. (1)

Vid portvaktskörtelbiopsier kan, enligt vårdprogrammet, antingen radioaktiv isotop och blå färg eller supraparamagnetisk järnoxid (SPIO) användas för att identifiera portvaktskörtlarna. I vårdprogrammet framgår inte att någon av dessa två metoder föredras framför den andra. (1)

Enligt TLV:s kliniska expert är standardmetoden för att identifiera portvaktskörtlar kombinationen radioaktiv isotop och blå färg. Enligt samma expert har i studier två spårämnen använts efter preoperativ behandling för att undvika falskt negativa portvaktskörtelbiopsier. Experten uppskattar andelen av portvaktskörtelbiopsipatienterna som behandlas preoperativt till 11,6

¹ Inhämta information om patienten.

² En axillutrymning innebär att man avlägsnar ett 10-tal lymfknutor från axillen.

³ Återfall av bröstcancer i axillen.

procent. Experten uppger att i Uppsala men inte i Göteborg används radioaktiv isotop i tillägg till Magtrace för dessa patienter.

När radioaktiv isotop och blå färg används för att hitta portvaktskörtlar injiceras den radioaktiva isotopen i bröstet innan operationen. Enligt TLV:s kliniska expert får merparten av patienterna isotopinjektionen på operationsdagen, men uppskattningsvis 20 procent får injektionen (i dubbel dos⁴) dagen före operationen. Detta för att inte fördröja operationsstarten ifall patienten ska opereras tidigt på dagen. Under operationen injicerar man även en blå färg i bröstet. Den blå färgen och den radioaktiva isotopen färdas med lymfvätskan till portvaktskörtlarna. Under operationen identifierar kirurgen portvaktskörtlarna dels med en prob för radioaktiv strålning, dels visuellt då portvaktskörtlarna färgas blå.

När Magtrace (Magtrace är en vätska som innehåller SPIO) och Sentimag används för identifiering av portvaktskörtlar injiceras Magtrace i bröstet innan eller under operationen. Enligt TLV:s kliniska expert ges injektionen med Magtrace oftast vid cancerbeskedet på bröstmottagningen. Magtrace färdas med lymfvätskan till portvaktskörtlarna. Experten har klinisk erfarenhet av att operationen underlättas om Magtrace ges senast dagen för operationen. Detta för att portvaktskörtlarna då hunnit bli maximalt laddade med Magtrace. Genom att under operationen använda instrumentet Sentimag identifierar kirurgen portvaktskörtlarna.

2.3 Relevant jämförelsealternativ

Företaget uppger att relevant jämförelsealternativ till Magtrace och Sentimag för identifiering av portvaktskörtlar är den radioaktiva isotopen teknetium-99m (TC-99m) i kombination med blå färg.

I det nationella vårdprogrammet för bröstcancer framgår att stadieindelning av axillens lymfkörtlar med portvaktskörtelbiopsi är standardförfarande vid kliniskt nodnegativ bröstcancer. Portvaktskörtelbiopsi rekommenderas även efter preoperativ behandling av patienter utan kända axillmetastaser. Detta har starkt vetenskapligt underlag respektive måttligt starkt vetenskapligt underlag enligt nationella vårdprogrammet för bröstcancer. (1)

Enligt samma vårdprogram kan följande metoder användas för identifiering av portvaktskörtlar. (1)

- Radioaktiv isotop i kombination med blå färg
- SPIO (Magtrace är en vätska som innehåller SPIO)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till metoden Magtrace och Sentimag för identifiering av portvaktskörtlar är metoden radioaktiv isotop i kombination med blå färg eftersom båda dessa metoder rekommenderas i nationella vårdprogrammet för bröstcancer.

⁴ Dubbel dos kompenserar för den relativt långa tiden till operation. Detta behövs eftersom den radioaktiva isotopen har kort halveringstid. Med anledning av halveringstiden kan man inte injicera den radioaktiva isotopen tidigare än 24 timmar innan portvaktskörtelbiopsin utförs.

3 Magtrace och Sentimag

3.1 Teknisk beskrivning

3.1.1 Magtrace

Magtrace är en vätska innehållande ett magnetiskt spårämne som användas för att detektera portvaktskörtlar hos patienter med bröstcancer. Magtrace är en svartbrun, steril, vattensuspension av superparamagnetiska järnoxidpartiklar inkapslade i karboxidextran. Partikelstorleken är mycket exakt och möjliggör snabbt upptag till lymfvätskan med mekanisk filtrering vid den första dränerande lymfkörteln (portvaktskörteln). Magtracesuspensionen levereras i aseptiska engångsflaskor som innehåller cirka 2,2 ml. En milliliter Magtrace innehåller cirka 28 milligram järn. (3)

För detektering av portvaktskörtlar vid bröstcancer kan Magtrace injiceras antingen intraoperativt eller upp till 30 dagar preoperativt. Vid användning intraoperativt injiceras Magtrace antingen subareolärt⁵ eller peritumoralt varefter injektionsstället masseras kraftigt i fem minuter. Kirurgen bör därefter vänta minst 20 minuter innan transkutan mätning (med Sentimag) i armhålan utförs om Magtrace har injicerats subareolärt (peritumoral injektion kan kräva längre väntetid). Vid injicering preoperativt, dvs minst en dag före operationstillfället, krävs ingen massage efter injektionen. Injektionsflaskan med Magtrace måste kasseras efter att nödvändig volym dragits från injektionsflaskan. (3)

3.1.2 Sentimag

Sentimag är en sensor framtagen för att detektera produkten Magtrace. Sentimag är designad för användning under kirurgi. Sentimag består av en eldriven basenhet med en avtagbar handhållen prob som kopplas till basenheten med en flexibel, över två meter lång sladd. Sentimag har också en avtagbar fotpedal.

Portvaktskörtlar i vilka Magtrace ansamlats lokaliseras med Sentimag. Sentimag inducerar paramagnetiska egenskaper hos Magtrace och Sentimag guidar genom visuell och audiell feedback kirurgen till portvaktskörtlarna. Under dissektionsarbetet kan kirurgen även hjälpas av att lymfkörtlarna färgas bruna av Magtrace.

3.2 Avsedd användning

3.2.1 CE-märkning

Magtrace och Sentimag är CE-märkta enligt direktiv 93/42/EEG om medicintekniska produkter, bilaga 2. Ursprunglig registrering var i december 2010.

Sentimag som helhet klassificeras som klass IIa men delar av systemet har olika klassificering. Den avsedda användningen är enligt CE-märkningen: Sensor för magnetiskt material designad för att detektera små mängder kliniskt infört magnetiskt spårämne eller markör.

Magtrace klassificeras som klass IIa. Den avsedda användningen är enligt CE-märkningen: Magnetiskt spårämne avsett och kalibrerat för att användas med Sentimag. Injiceras. Steril engångsprodukt.

3.2.2 Indikationer enligt företaget

Magtrace och Sentimag är enligt företaget indicerat för patienter med invasiv bröstcancer, eller patienter med duktal cancer in situ⁶, som bedöms lämpliga för portvaktskörtelbiopsi.

⁵ Under bröstvärtan

⁶ En typ av bröstcancer som är begränsad till enbart bröstet och som har mycket god prognos.

3.2.3 Kontraindikationer enligt företaget

Kontraindikationer till Magtrace är överkänslighet mot sammansättningar med järnoxid eller dextran, järnöverskott samt metallimplantat nära den förmodade portvaktskörteln. För användning av Sentimag på patienter med pacemaker gäller särskilda försiktighetsåtgärder. (3)

3.3 Patientunderlag i Sverige

Företaget uppskattar att portvaktskörtelbiopsi görs hos ca 70 procent av patienterna diagnostiserade med bröstcancer i Sverige. Genom att multiplicera antalet nya registrerade bröstcancerfall under år 2021 med denna andel får företaget antalet patienter aktuella för företagets produkt till 6 670.

3.4 Lansering och användning i Sverige

Metoden SPIO (Magtrace är en vätska som innehåller SPIO) är i det nationella vårdprogrammet för bröstcancer en alternativ metod för identifiering av portvaktskörtlar. I nuläget används Magtrace och Sentimag på vissa sjukhus i Sverige. I arbetet med denna hälsoekonomiska bedömning har TLV inte utrett hur pass utbredd användningen av Magtrace och Sentimag är i Sverige.

3.5 Organisatoriska och logistiska aspekter

Företaget framför att användandet av Magtrace och Sentimag ger logistiska och/eller organisatoriska fördelar jämfört med radioaktiv isotop i kombination med blå färg.

Företaget framför att för hantering och administrering av den radioaktiva isotopen behöver enheten som utför portvaktskörtelbiopsier samarbeta med en nuklearmedicinsk enhet samt ha tillgång till radiofarmaci. Vidare framför företaget att eftersom den radioaktiva isotopen har relativt kort halveringstid (6 timmar) så behöver injektionen med den ske tidsmässigt nära utförandet av portvaktskörtelbiopsin. Den radioaktiva isotopen kan tidigast ges 24 timmar innan ingreppet (4). Företaget framför även att den radioaktiva isotop som används vid portvaktskörtelbiopsier framställs lokalt av Molybden 99. Molybden 99 är radioaktivt och har en halveringstid på 2,75 dygn vilket omöjliggör långvarig lagring av Molybden 99. Detta ställer krav på regelbundna leveranser av Molybden 99 vilket kan öka risken för bristsituationer.

Företaget framför att Magtrace har följande organisatoriska/logistiska fördelar:

- Magtrace kan användas utan vare sig nuklearmedicin eller radiofarmaci.
- Magtrace kan injiceras upp till 30 dygn före portvaktskörtelbiopsin.
- Magtrace kan lagras långvarigt.

Företaget framför också att blå färg för identifiering av portvaktskörtlar behöver injiceras under operationen på grund av att färgen är allergen och kan ge systemiska allergiska reaktioner. Företaget skriver dock att allvarlig anafylaktisk reaktion är ovanligt med en incidens runt 0,01 procent.

4 Klinisk effekt och patientnytta av Magtrace och Sentimag

I Sverige är portvaktsskörtelbiopsi standardförfarande vid stadiindelning av klinisk nodnegativ bröstcancer och rekommenderas även efter preoperativ behandling av bröstcancerpatienter utan kända axillmetastaser (1). För att identifiera portvaktsskörtlarna rekommenderas i nationella vårdprogrammet för bröstcancer att antingen radioaktiv isotop och blå färg används eller SPIO (Magtrace är en vätska som innehåller SPIO) (1).

Medicintekniska produktrådet har i sin beställning av en hälsoekonomisk bedömning av Magtrace och Sentimag önskat att systemet ställs mot jämförelsealternativet radioaktiv isotop och blå färg och skrivit att ”Diagnostisk precision förutsetts vara likvärdig”. Magtrace och Sentimag har utvärderats i ett stort antal studier. Ofta har studierna haft upplägget att påvisa att metoden Magtrace och Sentimag inte är underlägsen att använda radioaktiv isotop, eventuellt i kombination med blå färg, för identifiering av portvaktsskörtlar. Företaget hävdar att metoden Magtrace och Sentimag för att identifiera portvaktsskörtlarna inte är underlägsen standardmetoden att använda radioaktiv isotop och blå färg.

4.1 Företagets underlag

Företaget har gjort en genomgång av befintlig litteratur om den kliniska effekten hos Magtrace och Sentimag. I den genomgången identifierade företaget 22 referentgranskade källor. Baserat på dessa källor har företaget utfört metaanalyser över ett antal utfallsmått (se Tabell 1):

Identification rate (IR), vilket är den andel av de utförda operationerna för portvaktsskörtelbiopsier i vilka en eller flera portvaktsskörtlar hittades och resekerades⁷.

Number of nodes (NN), vilket är genomsnittligt antal portvaktsskörtlar som identifierats och resekerats vid portvaktsskörtelbiopsierna.

Sentimag versus gamma nodal retrieval rate (NRR), vilket är skillnaden mellan proportionen av de resekerade körtlarna som hittats med Magtrace och Sentimag och proportionen av de resekerade körtlarna som hittats med radioaktiv isotop och gammaprob.

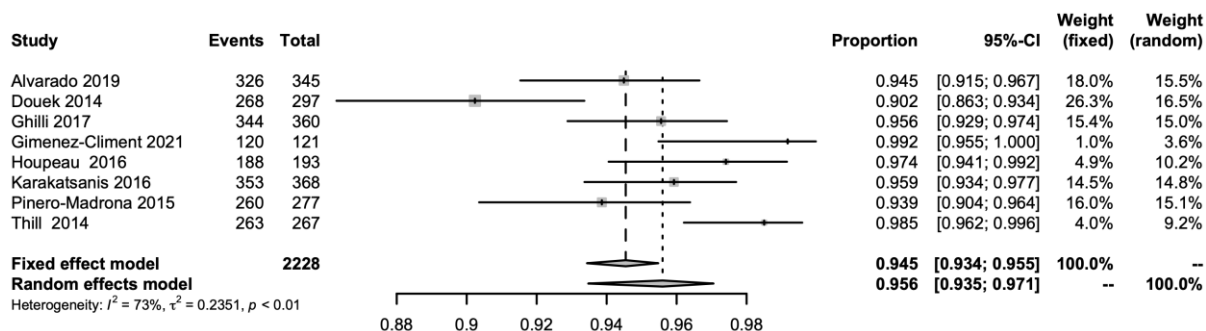
Sentimag to gamma nodal concordance rate (NCR), vilket är andelen av portvaktsskörtlarna som hittats med radioaktiv isotop och gammaprob som också hittades med Magtrace och Sentimag (se Figur 1).

Tabell 1 Resultat av metaanalyser gjorda av företaget

	# studier	Värde	95% KI
IR	21	97%	96-98%
NN	17	2,0 st	1,7-2,5 st
NRR	9	0,05	0,02-0,07
NCR	8	96%	94-97%

IR = identification rate. NN = number of nodes. NRR = nodal retrieval rate. NCR = nodal concordance rate. KI = konfidensintervall.

⁷ Opererades ut



Figur 1 Företagets nodal concordance rate

Med stöd från dessa metaanalyser menar företaget att det är statistiskt visat att metoden Magtrace och Sentimag inte är underlägsen metoden radioaktiv isotop och blå färg.

4.2 NICE bedömning

The National Institute for Health and Care Excellence, NICE, i Storbritannien har under år 2022 utvärderat Magtrace och Sentimag. NICE jämförde metoderna Magtrace och Sentimag med radioaktiv isotop och blå färg för identifiering av portvaktscörtlar vid bröstcancer. Metaanalyserna som företaget framfört till TLV gjordes ursprungligen av företaget för NICE utvärdering.

NICE har uppdragit en oberoende extern part (External Assessment Centre, EAC) att kritiskt granska och gå igenom det kliniska och ekonomiska material som företaget framlagt till NICE. EAC har i sin oberoende rapport gjort ytterligare analyser och gjort ett annat studieurval än företaget. (5)

Företaget hade identifierat 31 studier i sitt material till NICE. Tio av dessa studier exkluderades av EAC men i sin oberoende systematiska litteraturoversikt identifierade EAC ytterligare 15 studier som inte identifierats av företaget. Totalt inkluderade EAC 36 studier av vilka 18 var icke-randomiserade kontrollerade studier, 16 var kohortstudier, en var en prospektiv parad jämförelsestudie och en var en valideringsstudie. Ur dessa 36 studier valde EAC ut studier till metaanalyser av ett antal utfallsmått (se Tabell 2): (5)

EAC inkluderade inte identification rate, IR, i sina metaanalyser av flera anledningar. EAC anser att en metaanalys av IR inte bidrar med information på ett meningsfullt sätt och i värsta fall kan vara vilseledande. (5) Även avseende nodal retrieval rate NRR gör EAC av flera anledningar bedömningen att en metaanalys inte bidrar med information på ett meningsfullt sätt och i värsta fall kan vara vilseledande. (5)

Gällande number of nodes, NN, utförde EAC metaanalyser dels av NN för Magtrace och Sentimag (NN M&S i Tabell 2), dels för jämförelsealternativet (NN RI/BF i Tabell 2). Värt att notera är NN för jämförelsealternativet kunde vara mätt med något av radioaktiv isotop och blå färg, bara radioaktiv isotop eller en mix av dessa. EAC studerade även i en metaanalys skillnaden mellan NN för Magtrace och Sentimag och jämförelsealternativet för respektive studie (NN skillnad i Tabell 2). Enligt EAC finns det lite som talar för att NN skiljer sig mellan metoderna. (5)

Gällande nodal concordance rate, NCR, har EAC i sina metaanalyser som jämförelsealternativ radioisotop och blå färg, bara radioisotop och en mix av dessa. När EAC mätte NCR på samma sätt som företaget (NCR typ 1) gav metaanalysen ett resultat snarlikt det som företaget presenterat (se Tabell 2 och Figur 2). EAC bedömde det värdefullt att även analysera andelen av portvaktscörtlarna hittade med Magtrace och Sentimag vilka också hittades med jämförelsealternativet (NCR typ 2). NCR typ 2 var något lägre än NCR typ 1 (se Tabell 2 och Figur 3). Utöver detta jämförde EAC parvis NCR typ 1 med NCR typ 2 för respektive studie och

gjorde 2 metaanalyser av detta. Den första av dessa metaanalyser (NCR pair 1) inkluderade alla 11 studierna i NCR typ 1 och 2 metaanalyserna (se Tabell 2 och Figur 4). Resultatet för NCR pair 1 antydde att Magtrace och Sentimag identifierar fyra procent fler lymfkörtlar än jämförelsealternativet (som dock i vissa fall var radioaktiv isotop utan blå färg). I den andra av dessa metaanalyser (NCR pair 2) inkluderade EAC endast de tre studier (6-8) i vilka Magtrace och Sentimag jämfördes med radioaktiv isotop och blå färg. Resultatet för NCR pair 2 var att Magtrace och Sentimag identifierar två procent fler lymfkörtlar än jämförelsealternativet och denna skillnad var inte statistiskt signifikant (se Tabell 2 och Figur 5). (5)

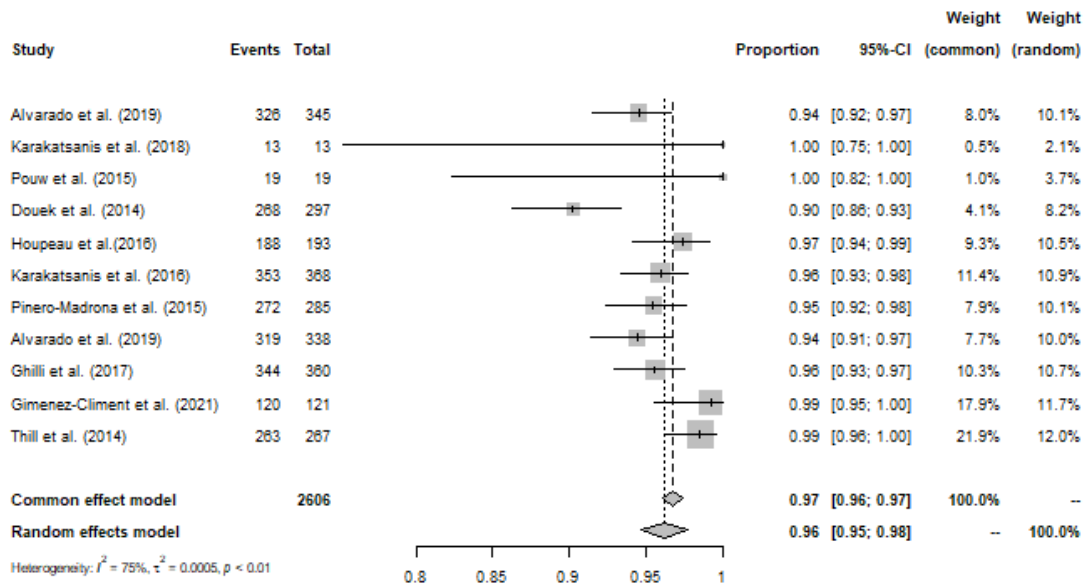
De 11 studierna som EAC inkluderade i metaanalyserna av NCR utfördes i Frankrike, Danmark (7, 9), Italien, Nederländerna, Polen, Schweiz, Spanien, Storbritannien, Sverige (9), Tyskland och USA. Studien av Karakatsanis et al. från 2016 (9) var en större studie som till stor del utfördes i Sverige (studien gjordes på sju sjukhus varav fem svenska och två danska). Det var en prospektiv icke randomiserad studie med följande inklusionskriterier: ålder över 18 år, diagnosticerad bröstcancer eller duktal cancer in situ, kliniskt eller ultraljudsmässigt nod-negativ axill och inbokad portvaktskörtelbiopsi. Studien omfattande 206 patienter med medelålder 61,7 år och median BMI⁸ 25,4. I studien identifierades portvaktskörtlar både med SPIO och radioaktiv isotop och, hos 62 procent av patienterna, även med blå färg. Totalt opererade man ut 403 portvaktskörtlar av vilka 68 var maligna. Av dessa identifierades 353 med både SPIO och standardmetoden, 368 identifierades med standardmetoden och 376 identifierades med SPIO. I denna studie blev NCR typ 1 96 procent (95 procent CI: 93 - 98) och NCR typ 2 94 procent (95 procent CI: 91 - 96). NCR i denna, huvudsakligen svenska, studie ligger således i linje med resultaten av EAC:s metaanalyser. Studien av Karakatsanis et al. från 2018 (7) var en liten svensk studie som inkluderades med liten vikt i EAC:s metaanalys av NCR pair 2.

Tabell 2 Resultat av metaanalyser gjorda av företaget respektive av EAC

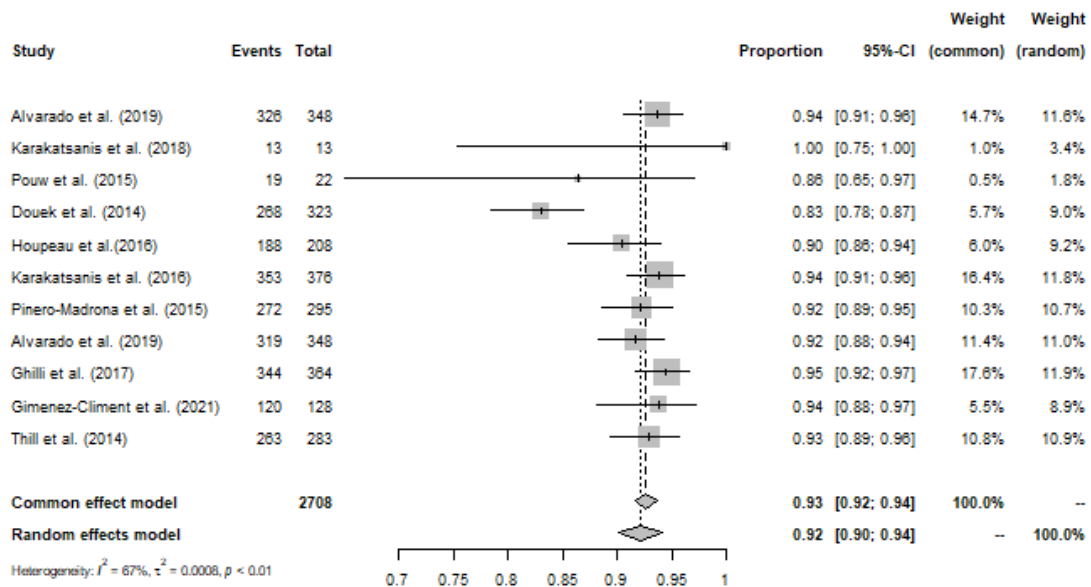
	Metaanalyser av företaget			Metaanalyser av EAC		
	# studier	Värde	95% KI	# studier	Värde	95% KI
IR	21	97%	96-98%	es	es	es
NN M&S	17	2,0 st	1,7-2,5 st	6	2,0 st	1,5-2,5 st
NN RI/BF	es	es	es	6	1,8 st	1,4-2,2 st
NN skillnad	es	es	es	6	0,02 st	-0,2-0,2
NRR	9	0,05	0,02-0,07	es	es	es
NCR typ 1	8	96%	94-97%	11	96%	95-98%
NCR typ 2	es	es	es	11	92%	90-94%
NCR pair 1	es	es	es	11	1,04	1,02-1,05
NCR pair 2	es	es	es	3	1,02	0,97-1,06

IR = identification rate. NN M&S = number of nodes för Magtrace och Sentimag. NN RI/BF = number of nodes för radioaktiv isotop eventuellt även blå färg. NN skillnad = skillnad i number of nodes för M&A och RI/BF i respektive studie. NRR = nodal retrieval rate. NCR = nodal concordance rate. es = ej studerat. KI = konfidensintervall.

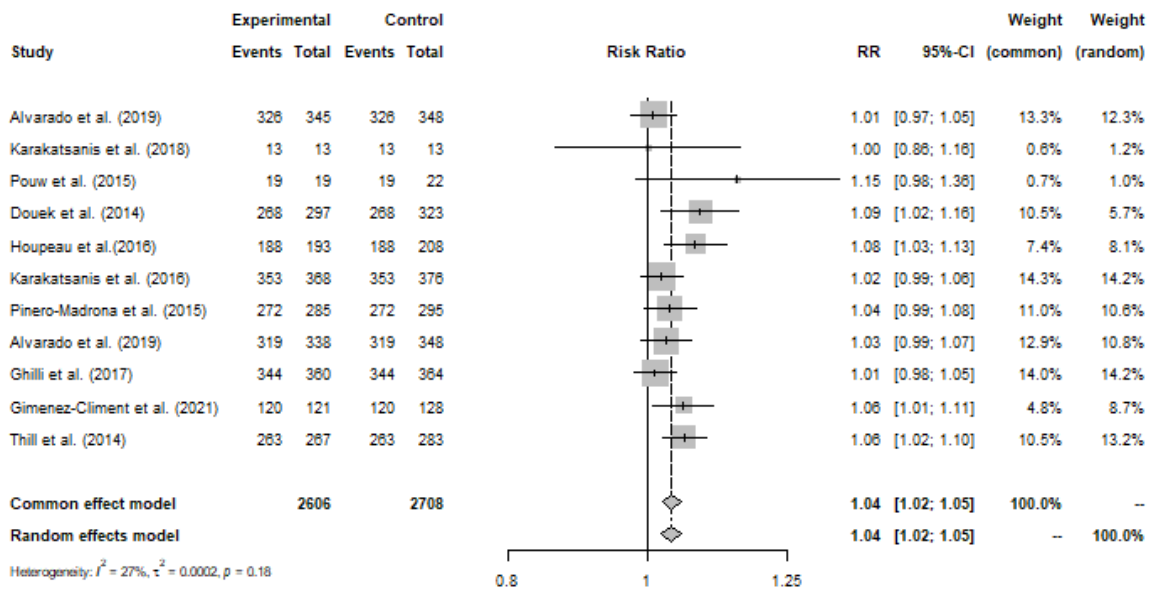
⁸ Body mass index, enhet kilogram per meter².



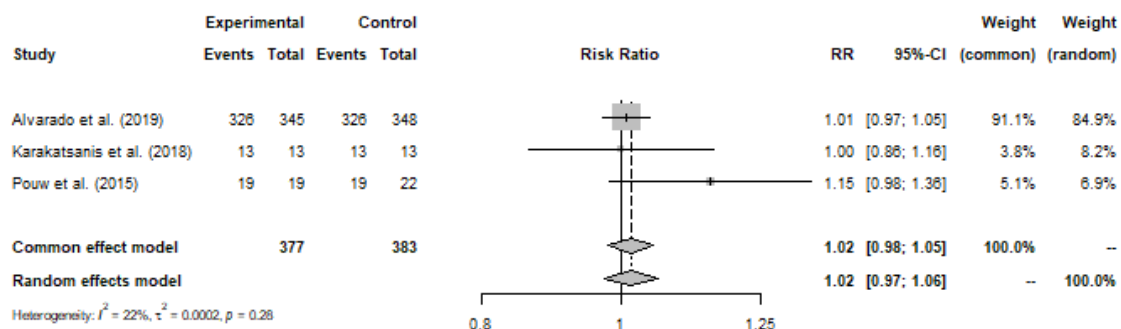
Figur 2 NICE nodal concordance rate typ 1



Figur 3 NICE nodal concordance rate typ 2



Figur 4 NICE nodal concordance rate pair 1



Figur 5 NICE nodal concordance rate pair 2

EAC bedömer att evidensen stöder att metoden Magtrace och Sentimag inte är underlägsen metoden radioaktiv isotop och blå färg för detektion av portvaktskörtlar. (5) Enligt NICE visar evidens att metoden Magtrace och Sentimag sannolikt är lika effektiv som metoden radioaktiv isotop och blå färg för att identifiera portvaktskörtlar. (4)

NICE rekommenderar följande gällande Magtrace och Sentimag: (4)

1. För sjukhus med begränsad eller ingen tillgång till radiofarmaci rekommenderas Magtrace och Sentimag som ett alternativ för att lokalisera portvaktskörtlar vid bröstcancer.
2. Ytterligare insamling av data gällande antalet extra lymfkörtelbiopsier gjorda på sjukhus som infört Magtrace och Sentimag i klinisk praxis rekommenderas.

4.3 CADTHs bedömning

Canada's Drug and Health Technology Agency, CADTH, är en oberoende och icke vinstdriven organisation som förser beslutsfattare i Kanadas hälso- och sjukvård med objektiva material som används vid beslut om optimal användning av läkemedel och medicinteknik.

CADTH har år 2020 gjort en genomgång av att använda magnetisk modalitet för portvaktskörtelbiopsier. En av frågeställningarna var vilken diagnostisk precision som magnetisk identifiering av portvaktskörtlar för patienter med bröstcancer har. CADTH gjorde en

genomgång av tillgänglig litteratur och inkluderade fyra studier i sin rapport. Dessa studier var en metaanalys och tre icke randomiserade studier. CADTH bedömde att resultaten av dessa studier talar för att detektionsfrekvensen av portvaktscörtlar för magnetisk modalitet är liknande den för radioaktiv isotop med eller utan blå färg. (10)

4.4 Några medicinska noteringar

4.4.1 Magnetkameraundersökning efter injektion med Magtrace

Företaget beskriver att det är medicinskt säkert med magnetkameraundersökningar efter injektion med Magtrace. Företaget framför att Magtrace kan förändra bilder från magnetkameraundersökningar av platsen för injektionen och dit den dräneras och att denna påverkan på magnetkamerabilder kan kvarstå lång tid efter injektionen med Magtrace. Även EAC har noterat att magnetkamerabilder av platsen för Magtraceinjektionen och dit den dräneras mer eller mindre kan påverkas av artefakter flera år efter injektionen. (4) Med anledning av detta uppmanar företaget kirurger att från fall till fall överväga om Magtrace är lämpligt.

NICE har ställt företaget frågan om rester av Magtrace kan spridas till andra delar av kroppen och där påverka bilddiagnostik. Företaget har klargjort för NICE att partiklar av Magtrace utanför bröstvävnaden skulle bli uppslukade av makrofager och utsöndrade. (4)

Enligt TLV:s kliniska expert leder risken för artefakter undantagsvis till att bröstkirurger avstår från att använda metoden Magtrace och Sentimag. Experten uppskattar att detta sker för klart under fem procent av fallen, eventuellt hos en till två procent.

4.4.2 Missfärgningar

Magtrace färgar portvaktscörtlarna bruna vilket ger visuellt stöd för kirurgen under portvaktscörtelbiopsin. Företaget framför att Magtrace som biverkan kan ge missfärgning av huden men att detta kan hända även med blå färg. Företaget framför att missfärgning av huden eventuellt försvinner med tiden. De flesta patienter rapporterar att missfärgning av huden är en mindre fråga om det alls är en fråga (11). Företaget presenterar data som indikerar att andelen patienter med hudmissfärgning efter injektion med Magtrace inte är högre än andelen med hudmissfärgning efter injektion med blå färg.

När EAC gick igenom studier noterades att missfärgning av huden var vanligare om injektionen gavs under bröstvärtan än om den gavs kring tumören och att hudmissfärgning var vanligare vid lumpektomi än vid mastektomi. NICE konkluderade att hudmissfärgning är en fråga även när radioaktiv isotop och blå färg används och att hudmissfärgning inte är ett betydande bekymmer för patienter som får injektion med Magtrace. (4)

TLV:s diskussion

Företaget har presenterat metaanalyser av studier där metoden Magtrace och Sentimag jämförs med metoden radioaktiv isotop samt ibland även blå färg. Företaget anser att Magtrace visats statistiskt inte underlägsen metoden radioaktiv isotop och blå färg. NICE har utvärderat systemet Magtrace och Sentimag under år 2022. Av NICE anlita EAC gjorde egna metaanalyser av det material som EAC inkluderade och NICE bedömer att gällande evidens visar att metoden Magtrace och Sentimag sannolikt är lika effektiv som metoden radioaktiv isotop och blå färg för att hitta portvaktscörtlar.

Resultat från företagens och NICE:s metaanalyser presenteras ovan och TLV anser att dessa visar hög samstämmighet mellan de två metoderna för identifiering av portvaktscörtlar vid bröstcancer. Framförallt anser TLV att EAC:s metaanalyser av effektmått NCR typ 1, typ 2, pair 1 och pair 2 har visat på hög samstämmighet mellan metoderna.

TLV:s bedömning: Sammantaget bedömer TLV att metoden Magtrace och Sentimag sannolikt inte är underlägsen metoden radioaktiv isotop och blå färg för identifiering av portvaktskörtlar vid bröstkirurgi.

5 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse av Magtrace och Sentimag jämfört med radioaktiv isotop i kombination med blå färg. Patientpopulationen som undersöks är kvinnor med bröstcancer som ska genomgå portvaktskörtelbiopsi.

I företagets analys ingår kostnader för portvaktskörtelbiopsi, inköp av blå färg, Magtrace och radioaktiv isotop (Tc-99m), administrering av Magtrace respektive radioaktiv isotop samt en så kallad alternativkostnad vid användning av radioaktiv isotop.

I sin kostnadsjämförelse utgår företaget ifrån att samtliga patienter får den radioaktiva isotopen injicerad samma dag som operationen är planerad. Även ett alternativt scenario presenteras där samtliga patienter får den radioaktiva isotopen injicerad dagen före operationen. Företaget anger att det mest realistiska scenariot är en kombination av dessa två där 70 procent av patienterna får den radioaktiva isotopen injicerad på operationsdagen och 30 procent får injektionen i ett separat öppenvårdsbesök dagen före operationen. Det är detta tredje scenario som kommer att presenteras i underlaget som företagets huvudanalys. Företagets övriga scenarion presenteras som känslighetsanalyser. Enligt företagets kostnadsjämförelse är Magtrace och Sentimag kostnadsbesparande.

TLV:s bedömning: Utifrån att metoden Magtrace och Sentimag inte bedöms underlägsna metoden radioaktiv isotop och blå färg utgår TLV ifrån en kostnadsjämförelse som hälsoekonomisk bedömning.

5.1 Kostnader och resursutnyttjande

5.1.1 Kostnader för den medicintekniska produkten

Företagets pris för Magtrace är 2 541 kronor per flaska, vilket är den avsedda dosen per behandling. För Sentimag uppges inget pris då den enligt företaget tillhandahålls kostnadsfritt under förutsättning att man köper minst 100 förbrukningsvaror per år under två till tre år. Företaget menar att det dessutom finns många sjukhus som redan har en Sentimag då den även används tillsammans med en annan produkt som företaget marknadsför (Magseed).

För den radioaktiva isotopen uppgav företaget initialt en materialkostnad om 1 010 kronor som är baserad på en svensk studie (11) och inkluderar transport, kylprodukter, apotekspersonalens tid, overheadkostnader och förbrukningsvaror. Eftersom studien är publicerad år 2017 inflationsjusterades priset med 1,63 procent per år för att motsvara 2022 års prisnivå. Under ärendets gång uppdaterade företaget materialkostnaden som används i analysen till 4 183 kronor per patient. Uppgiften har hämtats från den nuklearmedicinska avdelningen på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. Enligt företaget innefattas inte administreringen av isotopen i priset. Blå färg, som används i kombination med isotopen, kostar enligt företagets kliniska expert 280 kronor för en behandling. En översikt över materialkostnader per patient i företagets analys presenteras i Tabell 3.

Tabell 3 Materialkostnad per patient

Magtrace & Sentimag		Radioaktiv isotop & blå färg	
Magtrace	2 541 kr	Radioaktiv isotop	4 183 kr
Sentimag	-	Blå färg	280 kr
Kostnad per behandling	2 541 kr	Kostnad per behandling	4 463 kr

5.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

Företaget inkluderar kostnader för administrering i sin analys. I företagets kostnadsjämförelse antas att injektionen av Magtrace tar 15 minuter och ges av en sjuksköterska under ett rutinbesök 30 dagar till 20 minuter före operationen. Kostnaden för detta uppskattar företaget till 453 kronor, vilket motsvarar hälften av kostnaden för ett öppenvårdsbesök hos en sjuksköterska på en onkologisk avdelning.

Vad gäller administrering av radioaktiv isotop på operationsdagen antar företaget att två sjuksköterskor på en nuklearmedicinsk avdelning under 30 minuter var förbereder och injicerar isotopen, genomför bilddiagnostik, dokumenterar och tar hand om det radioaktiva avfallet. Vid injektion av isotop dagen före operationen utgår företaget ifrån en annan typ av öppenvårdsbesök till en högre kostnad med argumentationen att det rör sig om ett separat besök.

Kostnader för administrering hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2022⁹ och redovisas i Tabell 4.

Tabell 4 Administreringskostnader per behandling

	Enhetskostnad	Frekvens	Källa ¹
Injektion av Magtrace	453 kr	15 min öppenvårdsbesök	BSVB01: Besök annan HS-personal (onkologi); 905 kr*
Injektion av radioaktiv isotop samma dag som operation	1 810 kr	2*30 min öppenvårdsbesök	BSVB01: Besök annan HS-personal (onkologi); 905 kr*
Injektion av radioaktiv isotop dagen före operation	3 012 kr	Öppenvårdsbesök	BLOCK: Blockader/ injektioner i genomlysning (ortopedi); 3 012 kr

* Ett vanligt öppenvårdsbesök hos en sjuksköterska antas ta 30 minuter.

Kostnader för operation

Företaget har även inkluderat kostnader för operation. I analysen antar företaget en viktad kostnad för fyra koder av diagnosrelaterade grupper som vanligtvis används vid portvaktskörteloperationer. Dessa kostnader presenteras i Tabell 5. Priserna för diagnoskoderna hämtas från Södra sjukvårdsregionens prislista 2022.

Tabell 5 Operationskostnad per behandling

	Enhetskostnad	Andel	Källa*
Operationskostnad inom öppenvård	38 337 kr	55%	K04O: Subtot mastekt malign tumor (öppenvård)
	45 781 kr	25%	K02O: Tot mastekt malign tumor (öppenvård)
Operationskostnad inom slutenvård	64 984 kr	10%	K04N: Subtot mastekt malign tumor (sluten vård)
	73 473 kr	10%	K02N: Tot mastekt malign tumor (sluten vård)
Summa	222 575 kr	100%	
Viktat genomsnitt	46 376 kr		

* Kod med beskrivning hämtade från Södra sjukvårdsregionens prislista

I analysen drar företaget av kostnaderna för inköp av radioaktiv isotop och blå färg samt administrering av isotopen från behandlingskostnaden för att inte dubbelräkna dessa poster. Beräkningen av denna kostnad per operation redovisas i Tabell 6.

Tabell 6 Operationskostnad per behandling

	Kostnad
Viktad kostnad per operation	46 376 kr
Injektion av radioaktiv isotop	- 1 810 kr
Inköp radioaktiv isotop	- 4 183 kr
Inköp blå färg	- 280 kr
Total kostnad per operation	40 103 kr

TLV:s diskussion

Pris för radioaktiv isotop

TLV har inhämtat prisuppgifter för injektion med radioaktiv isotop från Skånes universitetssjukhus i Malmö samt Sankt Görans sjukhus i Stockholm. Enligt dessa är priset för en injektion med radioaktiv isotop per patient 1 839 respektive 1 961 kronor och inkluderar både kostnaden för hantering, material och administrering. I TLV:s kostnadsjämförelse används genomsnittet av dessa två priser, vilket är 1 900 kronor. TLV utgår ifrån att priset är detsamma oavsett om injektionen ges på operationsdagen eller dagen före. Priset varierar dessutom i känslighetsanalyser för att belysa osäkerheten kopplad till uppgiften.

Dosering av radioaktiv isotop

Enligt TLV:s kliniska expert används radioaktiv isotop utöver Magtrace på vissa sjukhus hos patienter som har fått preoperativ behandling, men inte på andra. TLV antar i sin kostnadsjämförelse att dubbla spårämnen används hos patienter som fått preoperativ behandling, vilket är aktuellt hos runt 12 procent av patienterna. Detta är ett konservativt antagande som varierar i TLV:s känslighetsanalyser för att belysa vilken påverkan denna osäkerhet har på resultaten.

Tidsåtgång för administrering Magtrace

Enligt TLV:s kliniska expert ges injektionen med Magtrace av en läkare, snarare än en sjuksköterska, som företaget uppger. Detta sker enligt experten vanligtvis under ett mottagningsbesök och i högst 10 procent av fallen under ett sjuksköterskebesök som läkaren kommer till. Tidsåtgången för administrering av Magtrace ligger på 5 minuter vid ett mottagningsbesök och 15 minuter när läkaren kommer till ett sjuksköterskebesök. TLV utgår i sin analys ifrån dessa antaganden, baserade på den kliniska expertens uppskattningar. Eftersom antagandena är förknippade med osäkerheter testas deras påverkan på resultatet i TLV:s känslighetsanalyser.

Produktkostnad Magtrace och Sentimag

Enligt CE-märkningen är en flaska Magtrace avsedd för behandling av en patient. TLV:s kliniska expert uppger att det är möjligt att spara resterande innehåll av en flaska Magtrace och använda den till fler patienter. TLV väljer att inte räkna med att flaskor kan delas mellan patienter då detta inte är i enlighet med den avsedda användningen enligt CE-märkningen som säkerställer grundläggande hälso-, miljö- och säkerhetskrav. Ett scenario där en flaska Magtrace används till två patienter presenteras dock i TLV:s känslighetsanalyser.

MTP-rådets kliniska expert och MTP-rådets inköpsfunktion har informerat om att flera kliniker i Sverige använder två Sentimag, en på mottagningen och en i operationssalen. TLV:s kliniska expert menar dock att det ytterst sällan behövs Sentimag på mottagningen, och att den i så fall kan flyttas dit från operationsavdelningen. Kliniker som önskar använda flera Sentimags behöver bekosta alla utom den första till ett pris om 25 000 Euro enligt företagets uppgift. TLV beaktar inte eventuellt behov av två Sentimags i sin kostnadsjämförelse.

Aspekter som inte inkluderas i kostnadsjämförelsen

Företaget har framfört att den ökade flexibiliteten som Magtrace ger jämfört med radioaktiv isotop är en central fördel som inte fullt ut har inkluderats i analysen. Det stora tidsspannet mellan injektion och möjlig operation kan till exempel underlätta om tiden för operationen behöver ändras. Vidare anför företaget att patienter som får injektion med radioaktiv isotop på ett annat sjukhus än det de opereras på kan behöva förflytta sig långt, vilket kan medföra kostnader och förlust av fritid för patienten. Slutligen kan det enligt företaget förekomma problem med leverans av radioaktiv isotop.

En nackdel vid användningen av Magtrace och Sentimag är att järnoxidspår kan störa magnetkamerabilder. Enligt TLV:s kliniska expert leder detta till att kliniker avstår från att använda Magtrace och Sentimag, men att det sker i uppskattningsvis endast en till fem procent av fallen i den utvärderade patientpopulationen. TLV bedömer att detta påverkar kostnadsjämförelsen mycket lite varför TLV inte analyserat detta närmare.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att medelvärdet av prisuppgifterna från Malmö och Stockholm för radioaktiv isotop, 1 900 kronor, är ett rimligt antagande för kostnaden av radioaktiv isotop inklusive administrering av injektionen.

TLV bedömer vidare, i likhet med företaget, att en flaska Magtrace inte delas mellan flera patienter. Hos patienter som får preoperativ behandling används radioaktiv isotop utöver Magtrace vid portvaktskörtelbiopsi.

Kostnaden per portvaktskörteloperation har ingen påverkan på resultatet i analysen då den är samma i båda jämförelsearmarna. Den inkluderas därför inte i TLV:s analys.

5.1.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderar i sin analys en alternativkostnad för den tiden på måndagsmorgnar då ingen portvaktskörteloperation kan genomföras. För att värdera den uteblivna operationen använder företaget den viktade kostnaden för portvaktskörteloperationer, som beskrivs under avsnitt 5.1 i *Tabell 6*.

Vid standardmetoden behöver den radioaktiva isotopen injiceras och sprida sig till lymfkörtlarna. Detta tar enligt företaget 60-90 minuter och behöver göras nära inpå operationen. Företaget argumenterar att inga bröstoperationer kan genomföras före klockan 10.30 på måndagar eftersom radioaktiv isotop inte injiceras på helgen. Andra veckodagar kan isotopen däremot administreras kvällen före så att operationen kan äga rum tidigt på morgonen därpå. Vid operationer som är planerade senare på dagen injiceras den radioaktiva isotopen tidigare under samma dag.

Företaget anger att användningen av Magtrace möjliggör en extra portvaktskörtelbiopsi per vecka men att denna möjlighet bara nyttjas i 30 procent av fallen. Företaget räknar dessutom med att det genomförs fem portvaktskörtelbiopsier per vecka vid användning av standardmetoden. Givet dessa antaganden uppgår alternativkostnaden i företagets analys till 1 948 kronor per patient.

TLV:s diskussion

TLV betraktar det som osannolikt att en alternativkostnad till följd av väntetiden på måndagsmorgnar som företaget beskriver skulle realiseras. Bedömningen görs med stöd från TLV:s kliniska expert som anger att operationssalen ändå alltid utnyttjas och att tiden kan användas för att utföra andra operationer än portvaktskörtelbiopsier.

TLV:s bedömning: Kostnaden för uteblivna portvaktskörteloperationer har stor påverkan på resultatet i företagets analys. TLV inkluderar inte en sådan kostnad i sin kostnadsjämförelse då detta inte bedöms vara aktuellt i svensk klinisk praxis.

6 Resultat

Enligt företagets kostnadsjämförelse är Magtrace och Sentimag kostnadsbesparande med cirka 5 600 kronor jämfört med kostnaden för radioaktiv isotop.

Enligt TLV:s kostnadsjämförelse är kostnaden för användningen av Magtrace och Sentimag cirka 1 000 kronor högre i jämförelse med radioaktiv isotop och blå färg.

Företagets kostnadsjämförelse redovisas i stycke 6.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 6.1.3.

TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i stycke 6.2 och TLV:s känslighetsanalyserna redovisas i stycke 6.2.3.

6.1 Företagets kostnadsjämförelse

6.1.1 Antaganden i företagets analys

- 70 procent av patienterna får injektionen med radioaktiv isotop på operationsdagen, 30 procent dagen före
- Materialkostnaden för radioaktiv isotop är 4 183 kronor per patient.
- En alternativkostnad för den tiden på måndagsmorgnar då ingen portvaktskörteloperation kan genomföras inkluderas
- Tidsåtgång för administrering med en injektion med Magtrace respektive radioaktiv isotop antas vara ett 15 minuter långt besök hos en sjuksköterska respektive ett 30 minuter långt besök hos två sjuksköterskor (totalt 60 minuter).

6.1.2 Resultatet i företagets analys

Enligt företagets kostnadsjämförelse skattas kostnaden för Magtrace och Sentimag till cirka 5 500 kronor lägre än kostnaden för radioaktiv isotop. Resultaten redovisas i Tabell 7.

Tabell 7 Resultatet i företagets kostnadsjämförelse

	Magtrace + Sentimag	Radioaktiv isotop + blå färg
Magtrace	2 541 kr	
Radioaktiv isotop		4 183 kr
Blå färg		280 kr
Administrering	453 kr	2 171 kr
Portvaktskörtelbiopsi	40 103 kr	40 103 kr
Alternativkostnad		1 948 kr
Summa totalt	43 097 kr	48 684 kr
Skillnad		-5 587 kr

6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har kommit in med alternativa beräkningar för när samtliga patienter får radioaktiv isotop dagen före operationen respektive samma dag som operationen. Resultaten av dessa känslighetsanalyser visar att kostnaden för användningen av Magtrace och Sentimag i båda fallen understiger den för radioaktiv isotop och blå färg, se Tabell 8.

Tabell 8 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser	Magtrace + Sentimag	Radioaktiv isotop + blå färg	Skillnad
Samtliga patienter får radioaktiv isotop dagen före operationen	43 097 kr	49 159 kr	- 6 062 kr
Samtliga patienter får radioaktiv isotop samma dag som operationen	43 097 kr	47 578 kr	- 4 482 kr

6.2 TLV:s kostnadsjämförelse

6.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

TLV har i sina beräkningar valt att utgå från nedanstående antaganden som skiljer sig från företagets analys.

- Kostnaden för material och administrering av radioaktiv isotop är 1 900 kronor per patient.

- Injektionen med Magtrace ges av en läkare och tar 5 minuter i 90 procent och 15 minuter i 10 procent av fallen, beroende på under vilket besök administreringen sker.
- Patienter som behandlats preoperativt antas få radioaktiv isotop utöver Magtrace.
- Ingen alternativkostnad inkluderas vid användning av radioaktiv isotop då andra operationer kan utföras under eventuell väntetid.

6.2.2 Resultatet i TLV:s analyser

TLV:s kostnadsjämförelse visar att den totala kostnaden för användningen av Magtrace och Sentimag är cirka 1 000 kronor högre i jämförelse med radioaktiv isotop i kombination med blå färg. Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 9.

Tabell 9 Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse

	Magtrace + Sentimag	Radioaktiv isotop + blå färg	Skillnad
Magtrace	2 541 kr	-	2 541 kr
Radioaktiv isotop	274 kr	1 900 kr	- 1 627 kr
Blå färg	-	280 kr	- 280 kr
Administrering Magtrace	501 kr		501 kr
Summa totalt	3 270 kr	2 180 kr	1 090 kr

6.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört deterministiska känslighetsanalyser där en parameter justeras i taget för att illustrera vilken påverkan dessa har för resultatet. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 10.

Känslighetsanalyserna visar att resultatet är stabilt vid de flesta av variationerna, det vill säga kostnaden för användning av Magtrace och Sentimag är högre jämfört med radioaktiv isotop i kombination med blå färg. I ett scenario då en flaska Magtrace används till behandling av två patienter i stället för en blir kostnaden för Magtrace och Sentimag lägre än för radioaktiv isotop.

Tabell 10 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Magtrace + Sentimag	Radioaktiv isotop + blå färg	Skillnad
Administreringskostnad Magtrace (501 kr)	+ 100 %	3 772 kr	2 180 kr	1 592 kr
	0	2 769 kr	2 180 kr	589 kr
Material- och administreringskostnad för radioaktiv isotop (1 900 kr)	+ 50%	3 384 kr	3 130 kr	254 kr
	- 50 %	3 156 kr	1 230 kr	1 926 kr
Andel patienter som får radioaktiv isotop utöver Magtrace (12 %)	0 %	3 042 kr	2 180 kr	862 kr
	20 %	3 422 kr	2 180 kr	1 242 kr
Antal patienter en flaska Magtrace används till (1)	2	2 000 kr	2 180 kr	- 180 kr

6.3.4 Osäkerhet i resultatet

Osäkerheten i resultatet bedöms som hög och ligger främst i antagandena om kostnader och tidsåtgång för administrering av Magtrace samt kostnaden för inköp och administrering av radioaktiv isotop.

6.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [-----] patienter årligen kan vara aktuella för behandling med Magtrace och Sentimag, se avsnitt 3.3.

Enligt statistik från det Nationella Kvalitetsregister för Bröstcancer, NKBC, genomfördes 6 219 portvaktskörtelbiopsier under 2021.¹⁰

TLV:s bedömning: TLV bedömer, med stöd av NKBC, att drygt 6 000 utgör en rimlig uppskattning för antalet patienter som kan vara aktuella för metoden Magtrace och Sentimag. Metoden ersätter befintlig metod och förväntas därför ta andelar från befintlig marknad.

6.4 Samlad bedömning av resultatet

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för användningen av Magtrace och Sentimag är högre än kostnaden för användningen av radioaktiv isotop i kombination med blå färg. Beräkningarna i TLV:s kostnadsjämförelse har gjorts under antagandet att en Sentimag tillhandahålls kostnadsfritt vid köp av minst 100 förbrukningsvaror per år under två till tre år. Osäkerheten i resultatet bedöms som hög och ligger främst i antagandena om kostnader och tidsåtgång för administrering av Magtrace samt kostnaden för inköp och administrering av radioaktiv isotop.

TLV:s känslighetsanalyser visar att resultatet är stabilt vid variationer av antagandena. Den parametern som har störst påverkan på resultatet är om en flaska Magtrace delas mellan två patienter.

Företaget har framfört ett antal potentiella fördelar med Magtrace och Sentimag som inte är kvantifierade eller inkluderade i deras analys. En central sådan är den ökade flexibiliteten som Magtrace ger jämfört med radioaktiv isotop vad gäller tiden mellan injektion och operation. Detta kan till exempel underlätta om tiden för operationen behöver ändras. Vidare kan det enligt företaget förekomma problem med leverans av radioaktiv isotop.

I varken TLV:s eller företagets analys kvantifieras att patienter som får injektion med radioaktiv isotop på ett annat sjukhus än det de opereras på kan behöva förflytta sig långt, vilket kan medföra kostnader och förlust av fritid för patienten.

En nackdel vid användningen av Magtrace och Sentimag är att järnoxidspår kan störa magnetkamerabilder. Enligt TLV:s kliniska expert leder detta till att kliniker avstår från att använda Magtrace och Sentimag, men att det sker i endast en till fem procent av fallen i den utvärderade patientpopulationen. TLV bedömer att detta påverkar kostnadsjämförelsen mycket lite varför TLV inte analyserat detta närmare.

¹⁰ <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>

Referenser

1. Bröstcancer. Nationellt vårdprogram. Version: 4.2. Fastställt av Regionala cancercentrum i samverkan 2022-08-23. Available: <https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/brostcancer/varldprogram/>.
2. Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC). (2022-10-10). Available: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>.
3. Magtrace(R) för användning med Sentimag (R). Instructions for Use 4.0, 12th Jan 2022. Available: www.endomag.com.
4. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2022, 2022-10-07). Magtrace and Sentimag system for locating sentinel lymph nodes for breast cancer. Medical technologies guidance. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg72> [
5. National Institute For Health And Care Excellence, NICE. (2022, 2022-10-07). Medical technology consultation: GID-MT568. Magtrace and Sentimag for locating sentinel lymph nodes. Supporting documentation – Committee papers. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg72/documents/supporting-documentation> [
6. Alvarado MD, Mittendorf EA, Teshome M, Thompson AM, Bold RJ, Gittleman MA, et al. SentimagIC: A Non-inferiority Trial Comparing Superparamagnetic Iron Oxide Versus Technetium-99m and Blue Dye in the Detection of Axillary Sentinel Nodes in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(11):3510-6.
7. Karakatsanis A, Olofsson H, Stalberg P, Bergkvist L, Abdsaleh S, Warnberg F. Simplifying Logistics and Avoiding the Unnecessary in Patients With Breast Cancer Undergoing Sentinel Node Biopsy. A Prospective Feasibility Trial of the Preoperative Injection of Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles. *Scand J Surg*. 2018;107(2):130-7.
8. Pouw JJ, Grootendorst MR, Bezooijen R, Klazen CA, De Bruin WI, Klaase JM, et al. Pre-operative sentinel lymph node localization in breast cancer with superparamagnetic iron oxide MRI: the SentiMAG Multicentre Trial imaging subprotocol. *Br J Radiol*. 2015;88(1056):20150634.
9. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, Hedin C, Pistioli L, Sund M, et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157(2):281-94.
10. Canada's Drug and Health Technology Agency, CADTH. (2020, 2022-10-05). Magnetic Localization System for Sentinel Lymph Node Biopsy: A Review of the Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines. Available: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1249%20Magtrace%20Final.pdf>.
11. Karakatsanis A, Daskalakis K, Stalberg P, Olofsson H, Andersson Y, Eriksson S, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as the sole method for sentinel node biopsy detection in patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2017;104(12):1675-85.