

Hälsoekonomisk bedömning av Prosigna

Användningsområde

Genexpressionsanalys av bröstcercertumörer som beslutsstöd inför eventuell cytostatikabehandling

Datum för beslut av underlag: 2021-06-02

Medicinteknikuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda medicintekniska produkter. 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: Fredrik Tamsen (medicinsk utredare), Maria Kinderås (hälsoekonom) och Shirin Daneshgari Nejad (jurist)

Kliniska experter: Johan Hartman överläkare och docent, Antonios Valachis överläkare och docent, Barbro Linderholm överläkare och docent, Anders Edsjö överläkare och medicine doktor. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Veracyte

Diarienummer: 2716/2020

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, 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 tumörsjukdomen hos kvinnor, en av tio kvinnor drabbas under sin livstid.
- Behandlingen består normalt av operation samt olika tilläggsbehandlingar.
- En viktig tilläggsbehandling för bröstcancer med hög risk för återfall är cytostatika.
- Beslutet huruvida cytostatika behövs vilar traditionellt på en klinisk-patologisk riskbedömning av olika patient- och sjukdomsfaktorer. Klinisk-patologisk riskbedömning är en sammantagen bedömning av bland annat tumörens biologiska egenskaper, eventuell tumörspridning i kroppen och patientens ålder.
- Prosigna är ett molekyldiagnostiskt test som är baserat på algoritmen PAM50 och som genom genexpressionsanalys av tumörvävnaden uppskattar risken för att utveckla fjärrmetastaser. Prosigna klassificerar även tumören i molekyllära subtyper (uppdelning av tumörerna utifrån biologiska egenskaper).
- Prosigna är avsett att utgöra ett komplement till den klinisk-patologiska riskbedömningen för att förbättra urvalet av dem som har kliniskt signifikant nytta av cytostatika.
- Företaget uppger att det relevanta jämförelsealternativet är klinisk-patologisk riskbedömning utan tillägg av genexpressionsanalys. TLV bedömer också att detta är det relevanta jämförelsealternativet.
- Prosigna har utvärderats i retrospektiva studier men inte i någon prospektiv randomiserad studie.
- I det svenska vårdprogrammet för bröstcancer rekommenderas genexpressionsanalys för kvinnor över 50 år utan lymfkörtelmetastaser med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering inför val av cytostatikabehandling. I vårdprogrammet bedöms denna rekommendation vila på måttligt starkt vetenskapligt underlag. Prosigna ingår i den grupp genexpressionsanalyser som vårdprogrammet tar upp.
- Patientpopulationen i TLV:s grundscenari är vald för att avspegla rekommendationen i vårdprogrammet så nära som möjligt och består av kvinnliga patienter över 50 år utan lymfkörtelmetastaser med tumörer som är ER-positiva, HER2-negativa, har grad 2 samt är större än 10 mm.
- Kostnadseffektiviteten av att använda Prosigna bedöms utifrån en kostnadsnyttoanalys
- TLV:s samlade bedömning utgår från produktens förmåga att öka precisionen vid beslut om cytostatika.
- Resultaten drivs i hög grad av produktens förmåga att adressera underbehandling av cytostatika och de vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) som genereras.
- Företagets produktpriser som använts i den hälsoekonomiska modellen är [---] kronor per test (exklusive moms).
- Osäkerheterna i resultaten är medelhög och ligger främst i fördelningen mellan olika genomiska riskklasser samt andelen patienter i respektive riskklass som förväntas få cytostatika.
- Kostnaden per vunnet QALY för Prosigna bedöms vara i genomsnitt 206 846 kronor jämfört med enbart klinisk-patologisk bedömning.

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

Innehållsförteckning

| | | |
|----------|----------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Bakgrund..... | 1 |
| 1.1 | Beställningens omfattning och avgränsningar | 1 |
| 1.2 | Begrepp och förkortningar..... | 2 |
| 2 | Bröstcancer | 3 |
| 2.1 | Epidemiologi | 3 |
| 2.2 | Diagnostik | 3 |
| 2.3 | Behandling | 7 |
| 2.4 | Genexpressionsanalys..... | 7 |
| 2.5 | TLV:s diskussion | 9 |
| 3 | Den medicintekniska produkten Prosigna..... | 11 |
| 3.1 | Teknisk beskrivning | 11 |
| 3.2 | Avsedd användning..... | 11 |
| 3.3 | Organisatoriska aspekter | 12 |
| 3.4 | Juridiska aspekter | 12 |
| 3.5 | TLV:s diskussion | 12 |
| 4 | Klinisk effekt och patientnytta..... | 14 |
| 4.1 | Kliniska studier | 14 |
| 4.2 | Andra utvärderingar | 16 |
| 4.3 | TLV:s diskussion | 16 |
| 5 | Hälsoekonomi | 17 |
| 5.1 | Effektått | 18 |
| 5.2 | Kostnader och resursutnyttjande..... | 22 |
| 6 | Resultat | 25 |
| 6.1 | Företagets grundscenario..... | 25 |
| 6.2 | TLV:s grundscenario | 27 |
| 6.3 | Budgetpåverkan..... | 29 |
| 6.4 | Samlad bedömning av resultaten | 30 |
| 7 | Uppföljning | 31 |
| 8 | Referenser..... | 32 |

1 Bakgrund

1.1 Beställningens omfattning och avgränsningar

Den 1 september 2020 fick TLV i uppdrag från Medicintekniska produktrådet (MTP-rådet) att genomföra hälsoekonomiska utvärderingar av produktgruppen prognostiska plattformar inom bröstcancerområdet. I beställningen nominerades fyra produkter inom denna produktgrupp: MammaPrint (Agendia), Oncotype DX (Exact Sciences), PAM50/Prosigna (Veracyte) och EndoPredict (Myriad Genetics). Beställningen från MTP-rådet var framtagen i samråd med Nationella arbetsgruppen för cancerläkemedel (NAC) och Nationellt programområde (NPO) medicinsk diagnostik inom det nationella kunskapsstyrningssystemet för hälso- och sjukvård [1].

TLV har under arbetet varit i kontakt med samtliga ovannämnda företag för att inhämta underlag. Myriad Genetics avböjde att medverka och TLV har därför inte utfört någon hälsoekonomisk bedömning av deras produkt. Övriga företag valde att inkomma med underlag och TLV har därför gått vidare med att utföra hälsoekonomiska bedömningar av dessa produkter.

Prognostiska plattformar är avsedda att användas som ett komplement till konventionell klinisk-patologisk bedömning för att uppskatta risken för metastaser hos bröstcancerpatienter, inför beslut om cytostatikabehandling. Syftet är generellt att undvika över- respektive underbehandling med cytostatika [1]. De olika produkterna har dock delvis olika egenskaper vilket gör att vissa användningsområden kan skilja sig åt. Detta framgår av respektive produkts utvärdering.

Två av dessa produkter (Prosigna och MammaPrint) ger även en så kallad molekylär subtypning som delar in tumörerna i olika undergrupper (se avsnitt 2.2.1). Molekylär subtypning är kliniskt relevant men har inte inkluderats i de hälsoekonomiska modellerna från företagen och omfattas därför inte av TLV:s hälsoekonomiska utvärdering. En av produkterna (Oncotype DX) uppges även kunna förutsäga den relativa nyttan av kemoterapi (prediktiv förmåga).

Utöver underlag från företagen har även publika källor använts som underlag till rapporten. Kliniska experter inom onkologi (Antonios Valachis och Barbro Linderholm) och klinisk patologi (Johan Hartman och Anders Edsjö) har konsulterats.

1.2 Begrepp och förkortningar

| | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adjuvant behandling | Tilläggsbehandling som ges efter operation |
| ER | Östrogenreceptor |
| ER-positiv/ER+ | Tumören uttrycker östrogenreceptorer (över en viss gräns) |
| Fjärrmetastas | Tumörspridning till andra ställen än de regionala lymfkörtlarna |
| HER2 | Human epidermal growth factor receptor 2 |
| HER2-negativ/HER2- | Tumören har inget överuttryck av HER2 |
| HR | Hormonreceptor, dvs både ER och PR |
| HR-positiv/HR+ | Tumören uttrycker ER och/eller PR. I praktiken synonymt med ER-positiv då i princip alla tumörer som är uttrycker PR också uttrycker ER. |
| Neoadjuvant behandling | Tilläggsbehandling som ges före operation |
| NHG | <i>Nottingham Histologic Grade</i> – histopatologisk bedömning av tumörens grad som 1, 2 eller 3 |
| NKBC | Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer |
| Nodnegativ/No | Patienten har inga regionala lymfkörtelmetastaser (ordet kommer från engelskans <i>lymph node</i>) |
| Nodpositiv/N+ | Patienten har regionala lymfkörtelmetastaser |
| PR | Progesteronreceptor |
| Prognostisk faktor | Avser sannolikt utfall (till exempel risk för fjärrmetastas) |
| Prediktiv faktor | Avser sannolik effekt av en viss behandling (till exempel relativ nytta av kemoterapi) |
| Regionala lymfkörtlar | Lymfkörtlar belägna i närheten av brösttumören: i armhåla/axill samt vid nyckelbenet och längs med bröstbenet |
| ROR-poäng | <i>Risk of Recurrence score</i> : Riskpoäng mellan 0 och 100 som erhålls med Prosigna och används för att prognosticera risken för framtida fjärrmetastas |

2 Bröstcancer

2.1 Epidemiologi

Bröstcancer är den vanligaste tumörsjukdomen hos kvinnor och en av de vanligaste dödsorsakerna hos medelålders kvinnor [2]. bröstcancer svarar för cirka 30 procent av alla cancerfall hos kvinnor i Sverige och var tionde kvinna utvecklar bröstcancer under sin livstid. Medianåldern för insjuknande är 65 år [3, 4]. I Sverige diagnosticerades 7 558 kvinnor och 58 män med bröstcancer år 2016 och 1 404 individer avled i sjukdomen samma år [2]. Den relativa tioårsöverlevnaden för bröstcancer i Sverige är drygt 80 procent men varierar stort beroende på hur avancerad sjukdomen är vid diagnos [5].

2.2 Diagnostik

2.2.1 Klinisk-patologisk bedömning

Innan operation

Misstänkt bröstcancer utreds med så kallad trippeldiagnostik: klinisk undersökning, bilddiagnostik samt vävnadsprovtagning [5]. Syftet med trippeldiagnostiken är att minimera risken att inte upptäcka cancer, men också att undvika onödiga operationer av godartade förändringar.

Den kliniska undersökningen omfattar sjukdomshistoria med bland annat frågor om ärftlighet samt fysisk undersökning med inspektion och genomkänning av bröst och regionala lymfkörtelstationer. Regionala lymfkörtlar är belägna i närheten av tumören: armhåla/axill samt vid nyckelbenet och längs med bröstbenet [5].

Bilddiagnostiken utgörs vanligen av mammografiundersökning och Socialstyrelsen rekommenderar att alla kvinnor mellan 40–74 år erbjuds mammografi med ett intervall på 1,5–2 år. Ungefär hälften av alla bröstcancer i Sverige upptäcks genom mammografihälsokontrollerna. I vissa fall kan kompletterande metoder som ultraljud och magnetkameraundersökning bli aktuella [5].

Vävnadsprovtagning innan operation görs antingen med vävnadsbiopsi eller finnålspunktion. Vävnadsbiopsi utförs med nål och ger en kolv med sammanhängande vävnad, där inte bara de enskilda cellerna utan även vävnadsstrukturen och gränsen mellan eventuell tumör och omgivande vävnad kan studeras. På så sätt kan man bedöma om en cancer infiltrerar omgivande vävnad, det vill säga växer *invasivt*, eller om den inte gör det, det vill säga växer *in-situ*. Om man i stället gör en finnålspunktion får man ut vävnadsfragment och enskilda celler, så kallat cytologiskt preparat. Eftersom vävnadsstrukturen går sönder vid sådan provtagning är det i princip omöjligt att avgöra om en cancer växer *invasivt* eller *in-situ* [5].

Efter operation

När tumören opererats bort ska den undersökas av en patolog. Snabb hantering av brösttumören direkt efter operation är avgörande för histopatologisk diagnostik, tumörgradering och korrekt immunhistokemisk analys [5]. När en kirurg opererat bort en brösttumör skickas därför operationspreparatet omgående till ett patologilaboratorium, där det hanteras av personalen och därefter läggs i formalin för fixering. Tiden från att tumören avlägsnas från patienten till dess att den läggs i formalin bör understiga en timme. Fixeringstiden i formalin ska optimalt vara mellan 24–72 timmar [6].

Efter formalinfixering väljer en patolog ut relevanta vävnadsbitar från operationspreparatet som sedan processas och bäddas in i paraffinklossar. Från paraffinklossarna snittas sedan tunna skikt av vävnaden för histologisk och immunhistokemisk diagnostik.

För att bestämma fortsatt klinisk handläggning och behandling beaktas både egenskaper hos patienten (såsom ålder, ärftlighet, samsjuklighet och allmäntillstånd) samt egenskaper hos bröstcancer: stadium, grad och tumörens molekyllära subtyp [5].


Stadium beskriver hur avancerad en cancer är och utgör för bröstcancer en av de starkaste prognostiska faktorerna för återfallsrisk och överlevnad [5]. Stadiet bestäms av parametrarna i WHO:s *TNM-system*: tumörens storlek (T), spridning till regionala lymfkörtlar (N) och spridning till andra lokaler, s.k. fjärrmetastaser (M). När bedömningen av T och N baseras på den patologiska undersökningen (till skillnad från den kliniska undersökningen) ska bokstaven egentligen ha prefixet 'p', det vill säga pT respektive pN. I olika publikationer är det dock vanligt att prefixet 'p' inte används trots att man syftar på resultatet av den patologiska undersökningen. I föreliggande rapport syftar T och N till resultatet av den patologiska undersökningen om inget annat anges.

Tumörens storlek, antal regionala lymfkörtelmetastaser samt huruvida det förekommer fjärrmetastaser, anges med en siffra efter respektive bokstav, tex T2N1M0. Den specifika kombinationen av TNM avgör sedan tumörens stadium som anges från 0 till IV. Överlevnaden är starkt beroende på stadium vid diagnos och femårsöverlevnaden är cirka 100 procent för stadium 0-I, 80 procent för stadium II, 60 procent för stadium III och 20 procent för stadium IV [5]. En viktig del av tumörstadiet är huruvida patienten har lymfkörtelmetastaser. Begreppet *nodnegativ* innebär att patienten inte har några regionala lymfkörtelmetastaser, medan *nodpositiv* betyder att sådana finns.

I figur 1 beskrivs vad olika värdena på T, N och M betyder. Förteckningen är inte komplett, det finns ytterligare understadier för en mer precis beskrivning [3, 7].

Figur 1 Beskrivning av olika värden för T, N och M samt tumörstadium som olika kombinationer ger.

| T – Tumörstorlek | |
|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1: | ≤ 20 mm |
| T2: | 21-50 mm |
| T3: | > 50 mm |
| T4: | alla storlekar med inväxt i bröstkorgsvägg eller hud |
| N – Lymfkörtelstatus (regionalt) | |
| N0: | inga lymfkörtelmetastaser |
| N1: | 1–3 lymfkörtelmetastaser |
| N2: | 4–9 lymfkörtelmetastaser |
| N3: | > 9 lymfkörtelmetastaser eller spridning till lymfkörtlar vid bröstbenet eller nyckelbenet |
| M – Fjärrmetastaser | |
| M0: | inga fjärrmetastaser |
| M1: | fjärrmetastaser |



| Stadium | TNM |
|-------------|--------------|
| Stadium I | T1 N0 M0 |
| Stadium II | T2-3 N0 M0 |
| | T1-2 N1 M0 |
| Stadium III | T3 N1 M0 |
| | T1-3 N2 M0 |
| | T4 N0-2 M0 |
| | T1-4 N3 M0 |
| Stadium IV | T1-4 N0-3 M1 |

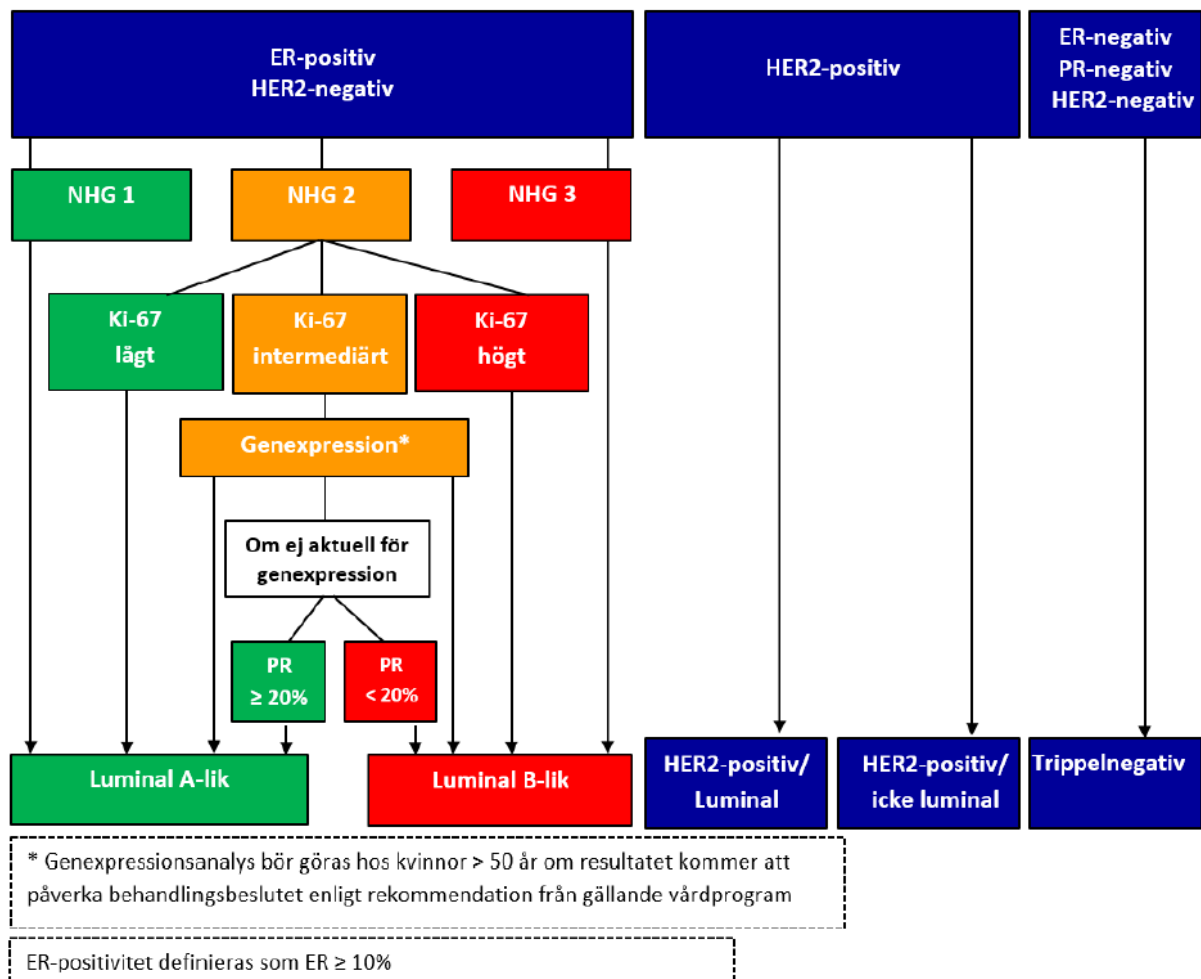
Grad beskriver tumörens utseende vid mikroskopisk undersökning. Baserat på i vilken utsträckning tumören bildar körtelstrukturer, hur avvikande cellkärnorna är, samt mängden celldelningar (mitoser), tilldelas tumören en gradering från 1 till 3 enligt Nottingham Histologic Grade (NHG). Ju högre grad tumören har, desto mer aggressiv är den [6].

Biomarkörer: Immunhistokemiska biomarkörer används vid den histologiska undersökningen för att karaktärisera tumörens egenskaper: östrogenreceptor (ER), progesteronreceptor (PR), *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) samt proliferationsmarkören Ki67. Förekomsten av receptorer kvantifieras visuellt, och utifrån fastställda gränsvärden klassificeras tumören som positiv eller negativ för respektive markör, tex ER-positiv och HER2-negativ. För proliferationsmarkören Ki67 anges dels en procentsats för hur stor andel av tumörcellerna som uttrycker den, dels om nivån är låg, intermediär eller hög utifrån fastställda gränsvärden som kan variera mellan olika patologilaboratorier [6]. Ibland förekommer

förkortningen HR som står för hormonreceptor och man avser då både ER och PR. Enligt TLV:s kliniska expert (JH) är HR-positiva tumörer i princip alltid ER-positiva.

Subtyp: Genom storskalig analys av genexpression på RNA-nivå har man i studier kunnat kategorisera bröstcancer i *molekylära subtyper: luminal A, luminal B, HER2-berikad och basallik* [5]. En tumörs molekylära subtyp har klinisk relevans då subtyperna skiljer sig åt vad gäller prognos [8]. Eftersom storskaliga molekylära analyser inte är rutin i Sverige i dag använder man vanligen i stället immunhistokemiska biomarkörer för att dela in tumörerna i *immunhistokemiska subtyper: luminal A-lik, luminal B-lik, HER2-positiv/luminal, HER2-positiv/icke-luminal och trippelnegativ* (se figur 2) [5]. Den immunhistokemiska indelningen kan enligt vårdprogrammet användas som surrogat för den molekylära [5]. En studie som jämfört molekylär subtypning med olika surrogatmarkörer visade dock på en begränsad överensstämmelse [9]. När det gäller den molekylära subtypen basallik och den immunhistokemiska subtypen trippelnegativ så är de inte synonyma, även om majoriteten av basallika tumörer är trippelnegativa och vice versa [10]. Inte heller den molekylära subtypen HER2-berikade tumörer är helt överensstämmande med den immunhistokemiska subtypen HER2-positiva tumörer [11].

Figur 2 Indelning av bröstcancer i molekylära subtyper, återgiven från Vårdprogrammet med tillstånd.



Tumörerna fördelar sig i de olika immunhistokemiska subtyperna ungefär enligt följande [3]:

- Luminal A-lik 40%
- Luminal B-lik 35–40%
- HER2-positiv knappt 15%
- Trippelnegativ knappt 10%

Många studier på genexpressionsanalyser omfattar gruppen tumörer som är ER-positiva och HER2-negativa. För att underlätta jämförelse av dessa studiers populationer med den svenska populationen redovisas i tabell 1 en sammanställning från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) för åren 2018–2019 (registerutdrag NKBC). Populationen inkluderar kvinnor 35–75 år med invasiv ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer och upp till nio positiva lymfkörtlar men utan fjärrmetastas vid diagnos.

Tabell 1 Utdrag från NKBC: Kvinnor 35–75 år med invasiv ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer och upp till nio positiva lymfkörtlar men utan fjärrmetastas vid diagnos.

| | | |
|-------------------------|----------------------|-------|
| Antal fall | 2018–2019 | 7 984 |
| Ålder | 35–50 år | 16% |
| | 51–75 år | 84% |
| | Median | 64 år |
| Tumörstorlek | ≤10 mm | 29% |
| | 11–20 mm | 46% |
| | 21–50 mm | 21% |
| | >50 mm | 3% |
| | Uppgift saknas | 1% |
| Lymfkörtelstatus | N0 | 77% |
| | N1 (mikrometastaser) | 5% |
| | N1 | 15% |
| | N2 | 3% |
| Tumörgrad | 1 | 26% |
| | 2 | 59% |
| | 3 | 15% |
| | Uppgift saknas | 0% |
| Molekylär subtyp | Luminal A-lik | 63% |
| | Luminal B-lik | 36% |
| | Uppgift saknas | 1% |

Prognostiska och prediktiva markörer: Val av behandling kan påverkas av prognostiska och prediktiva markörer [12]. *Prognostiska markörer* avser förväntat utfall oavsett behandling. Till exempel är proliferationsmarkören Ki-67 prognostisk för framtida återfall (ju högre proliferation desto större risk). *Prediktiva markörer* avser effekt av en specifik behandling. Till exempel är positivitet för ER prediktivt för effekt av endokrin tilläggsbehandling (vid ER-positiva tumörer är det indicerat med endokrin behandling, annars inte).

Även om prognostiska markörer inte förutsäger effekten av en specifik behandling såsom cytostatika, kan de ändå styra vilken behandling som sätts in. En stor metaanalys kom till slutsatsen att oavsett en specifik bröstcancers prognos på basen av klinisk-patologisk bedömning, så minskar användandet av cytostatika dödligheten med ungefär en tredjedel i genomsnitt [13]. Med andra ord är den *relativa* överlevnadsvinsten av behandlingen likvärdig på gruppnivå oavsett prognos. Men då den *absoluta* överlevnadsvinsten i genomsnitt blir större för tumörer med dålig prognos kan det göra att man behandlar dessa med cytostatika, medan man avstår vid tumörer med god prognos eftersom biverkningar av cytostatika i det senare fallet i genomsnitt väger tyngre än den absoluta överlevnadsvinsten. Om man har en *prediktiv* markör för den relativa nyttan med kemoterapi, innebär det däremot att man kan separera grupper som har en större relativ nytta från dem som har mindre relativ nytta. För att avgöra om en markör är prediktiv måste den studeras i en randomiserad studie där man jämför behandlingseffekten (till exempel överlevnadsvinst) dels för patienter som är markörpositiva, dels för dem som är

markörnegativa. Den relativa effekten för markörpositiva jämförs sedan med den relativa effekten för markörnegativa, för att se om det föreligger en statistiskt signifikant skillnad [12].

Tidig bröstcancer: Tidig bröstcancer definieras som att tumören är begränsad till bröstet med eller utan regionala lymfkörtelmetastaser samt frånvaro av fjärrmetastaser. Det innebär att den är potentiellt botbar [14]. Enligt TLV:s kliniska expert (JH) är över 90 procent av alla nydiagnostiserade bröstcancerar i tidigt stadium. I Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) kan man utläsa att 3 procent av nyinsjuknade under femårsperioden 2015-2019 hade fjärrmetastaserad sjukdom [15].

2.3 Behandling

Det nationella vårdprogrammet för bröstcancer bygger på upprepade evidensbaserade genomgångar av kunskapsläget utförda av Svenska Bröstcancergruppen och har utarbetats på uppdrag av Regionala Cancercentrum (RCC) i samverkan [5, 16]. Enligt vårdprogrammet står det i tydlig samklang med Socialstyrelsens nationella riktlinjer som publicerades 2014. Målet med vårdprogrammet är evidensbaserade rekommendationer av diagnostik och behandling för att skapa en högkvalitativ bröstcancervård över hela landet [5].

Behandling av bröstcancer består av kirurgi, ofta tillsammans med andra tilläggsbehandlingar [17]. Kirurgin syftar till att avlägsna tumören i bröstet samt eventuella regionala lymfkörtelmetastaser. Tilläggsbehandling kan ges före kirurgin (neoadjuvant) eller efter kirurgin (adjuvant) och syftar till att minska risken för lokala återfall, metastaser och död. Vilken typ av tilläggsbehandling som är aktuell varierar beroende på sjukdomens stadium, tumörens subtyp och patientkaraktäristika, men kan involvera strålbehandling, hormonell behandling, cytostatika och annan medicinsk behandling [5].

Över en femårsperiod (2014–2018) fick i snitt 40% av alla patienter med invasiv bröstcancer utan fjärrmetastaser cytostatika, med variationer mellan regionerna från 30% till 60%. Om man tittar på subgruppen nodnegativa patienter med luminala tumörer så fick 24% cytostatika: 1,6% enbart preoperativt, 0,5% både pre- och postoperativt samt 21,9% enbart postoperativt. För kvinnor >50 år i samma subgrupp så fick 19% cytostatika med fördelning på de tre grupperna enligt 1%, 0,3% och 17,9%. Bland alla invasiva fall 2014–2018 utgjordes 75% av luminal subtyp, bland kvinnor över 50 år var motsvarande siffra 77% [15].

Bedömningen huruvida cytostatika är aktuellt avgörs framför allt av tumörens immunhistokemiska subtyp, storlek och lymfkörtelstatus samt patientens ålder [18]. Om denna klinisk-patologiska bedömning talar för en tillräckligt dålig prognos rekommenderas cytostatika, medan patienter med en bättre prognos kan avstå då en eventuell överlevnadsvinst inte bedöms väga upp de negativa biverkningar som cytostatika medför. Vid osäkerhet i den klinisk-patologiska riskbedömningen rekommenderas i vårdprogrammet genexpressionsanalys för vissa patienter (se avsnitt 2.4.1).

Vid bröstcancer ges ofta en kombination av antracyclin och taxanbaserad cytostatika vilka kan orsaka en lång rad biverkningar [5, 19]. Antracycliner ger håravfall, benmärgspåverkan och kan påverka hjärtat negativt på både kort och lång sikt. Taxaner kan skada de perifera nerverna. Dessutom ger cytostatikabehandling ofta en trötthet som kan kvarstå under längre tid efter avslutad behandling. Cytostatika kan utlösa en prematur menopaus, vilket i sin tur kan öka risken för benskörhet [5, 20, 21]. Antracyclin, särskilt i kombination med cyklofosamid, medför mindre än 1 procent ökad risk att utveckla akut myeloisk leukemi (AML)/myelodysplastiskt syndrom [5].

2.4 Genexpressionsanalys

Genexpressionsanalys vid bröstcancer innebär att tumörvävnaden analyseras med avseende på olika kombinationer av genuttryck, så kallade genexpressionssignaturer. Tekniken bygger på analys av typ och mängd av mRNA-molekyler (messenger RNA). Detta är i sin tur associerat

med cellernas proteinuttryck och därmed egenskaper hos tumören [5, 22]. Enligt TLV:s kliniska expert (JH) ger genexpressionsanalyser ingen information om eventuella genmutationer hos patienten och säger därför inget om ärftlighet eller behov av genetisk utredning. Olika varianter av genexpressionsanalys vid bröstcancer använder olika kombinationer av gener och olika algoritmer. Metoderna syftar generellt till att prognostisera risken för återfall. Vissa metoder ger även information om molekyllär subtyp eller predicerar den relativa nyttan av kemo-terapi. Som nämnts inledningsvis omfattas inte förmågan till molekyllär subtypning av TLV:s hälsoekonomiska utvärdering.

Även om olika metoder för genexpressionsanalys har visat förmåga att på gruppnivå kategorisera patienter utifrån prognos, skiljer de sig ibland åt på individnivå. I en studie analyserades ER-positiva, HER2-negativa tumörer från drygt 300 kvinnor med sex olika tester för riskbedömningen, inklusive de tre genexpressionsanalyser som ingår i TLV:s utvärderingar [23]. Bland dessa tre tester varierade andelen tumörer som klassificerades som hög risk mellan 18–39%. Studien tittade även på tre testers molekyllära subtypning, varav två av testerna ingår i TLV:s utvärdering. Samtliga tre tester klassificerade 60–62% av tumörerna som luminal A, men endast 40% av tumörerna klassificerades som luminal A i alla tre.

Samtliga metoder för genexpressionsanalys som ingår i TLV:s utvärderingar kan utföra analysen på formalinfixerad, paraffinbäddad vävnad. Detta är den form på vilken vävnad rutinmässigt tas om hand på patologlaboratorier i samband med konventionell diagnostik. Det krävs därför ingen specialhantering av tumörvävnaden eller extra provtagning för patienten för att möjliggöra analyserna. Enligt TLV:s kliniska expert (JH) utförs genexpressionsanalys i Sverige på tumörvävnad som har avlägsnats vid operation och inte på de biopsier som tas innan operation.

2.4.1 Vårdprogrammets indikation för genexpressionsanalys

I det svenska vårdprogrammet anges att det finns flera kommersiella metoder för genexpressionsanalys [5]. I vårdprogrammet (publicerat 2020-10-22) diskuteras även de genexpressionsanalyser som enligt dem har bäst evidens och som är kommersiellt tillgängliga i Europa: Oncotype Dx, MammaPrint, Prosigna (benämns ”PAM50” i vårdprogrammet) och EndoPredict. Avsnittet sammanfattas så här (där ’No’ står för nodnegativ):

”Sammanfattningsvis verkar alla kommersiella genexpressionsanalyser ha en prognostisk betydelse för patienter med ER-positiv, HER2-negativ sjukdom. För Oncotype Dx och MammaPrint är prognostiska betydelsen validerad i prospektiva studier medan validering av prognostiska rollen av PAM50 och EndoPredict baseras på retrospektiva analyser av prospektiva studier. Metodernas prediktiva värde är dock mer tveksam och är studerat mest för No sjukdom och för Oncotype Dx. Den enda metoden som ger möjlighet till att kategorisera tumörer till luminal A eller B utifrån genexpressionsanalys är PAM50 vilken kan på sikt ha betydelse på behandlingsval i klinisk praxis.”

Av vårdprogrammet framgår att **genexpressionsanalys bör utföras hos kvinnor som är över 50 år med nodnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer, där det finns osäkerhet kring tumörens riskkategorisering** inför val av cytostatikabehandling (se figur 2). I enlighet med vårdprogrammet innebär det att enbart tumörer större än 10 mm är aktuella för genexpressionsanalys. Vidare anges i vårdprogrammet att det inte finns vetenskaplig evidens för att använda genexpressionsanalys som prognostisk markör vid bröstcancer med lymfkörtelmetastaser. Enligt TLV:s kliniska expert (AV) inkluderas inte män i vårdprogrammets rekommendation för genexpressionsanalys då det saknas evidens för dess användning hos män.

2.4.2 Antal berörda patienter och användning i Sverige

Cirka en tredjedel av Sveriges regioner använder idag genexpressionsanalys i varierande omfattning, enligt en av TLV:s kliniska experter (AV). Antalet patienter för vilka genexpressionsanalys är indicerad utifrån vårdprogrammets kriterier är enligt TLV:s kliniska experter (AV, BL) svår att uppskatta, men innefattar troligen runt 500 patienter per år. Enligt dessa experter är Prosigna den dominerande kommersiella metoden som används i Sverige idag. Prosignas metod finns uppsatt på tre sjukhus och vissa andra regioner skickar sina prover till dessa centra för analys. En av TLV:s kliniska experter (JH) uppger att även Oncotype används sporadiskt men oklart vilken omfattning, samt att genexpressionsanalyser började användas i Sverige för ungefär fem år sedan men i större omfattning först 2020.

2.4.3 Cytostatikabehandling i genexpressionsgruppen

Som beskrivs i avsnitt 2.4.1 är det enligt det svenska vårdprogrammet aktuellt med genexpressionsanalys för kvinnor över 50 år med nodnegativ, ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer, där det finns en osäkerhet kring tumörens riskkategorisering. För att värdera hur genexpressionsanalys påverkar cytostatikaanvändningen är det därför relevant att jämföra med hur denna grupp behandlas när genexpressionsanalys *inte* används som stöd inför beslut om cytostatikabehandling.

I en sammanställning från NKBC för åren 2018–2019 kan man få fram data för den grupp där genexpressionsanalys är indicerad enligt det svenska vårdprogrammet (registerutdrag NKBC). Enligt TLV:s kliniska expert (JH) användes genexpressionsanalys i så pass liten utsträckning under dessa år att det inte bör ha påverkat siffrorna nämnvärt. Experten menar också att rapporteringen av Ki67-nivåer som låg, intermediär och hög har kvalitetsbrister i registret. Därför bedömer TLV det som osäkert att beakta den indelningen vid subgruppsanalysen.

Den subgrupp som ligger närmast vårdprogrammets indikation och som man kan få fram tillförlitliga siffror för blir därför **kvinnliga nodnegativa patienter med tumörer som är större än 10 mm, ER-positiva, HER2-negativa samt grad 2**. I denna grupp (ålder 51–75 år i utdraget från NKBC) fick 17,4% cytostatika, se tabell 2.

Tabell 2 Kvinnliga nodnegativa patienter 51-75 år med ER-positiv, HER2-negativ invasiv bröstcancer, tumörstorlek > 10mm, tumörgrad 2, utan fjärrmetastas vid diagnos.

| | | |
|------------------------|----------|----------|
| Antal fall (2018-2019) | | 2 123 |
| Ålder | Min-max | 51-75 år |
| | Medel | 65 år |
| | Median | 66 år |
| Tumör | 11-20 mm | 72% |
| | 21-50 mm | 26% |
| | >50 mm | 2% |
| Adjuvant cytostatika | | 17,4% |

2.5 TLV:s diskussion

Det nationella vårdprogrammet för bröstcancer uppdaterades senast i oktober 2020 och innehåller en rekommendation för användande av genexpressionsanalys i Sverige [5]. I vårdprogrammet beskrivs de genexpressionsanalyser som utvärderas av TLV, tillsammans med ställningstagande kring produkternas kliniska evidens. Enligt vårdprogrammet finns måttligt starkt vetenskapligt underlag för att använda genexpressionsanalys för patientgruppen som beskrivs i avsnitt 2.4.1. Eftersom professionen på detta sätt tagit ställning till evidensen utgår TLV från att produkternas medicinska värde för sjukvården är klarlagt. TLV:s utvärdering av det vetenskapliga underlaget kommer därför att begränsas till de studier som är av vikt för att bedöma antaganden i respektive hälsoekonomisk modell.

Som beskrivs i avsnitt 2.4.3 är det av praktiska skäl svårt att få fram cytostatikaanvändningen i den exakta subpopulation som definieras i vårdprogrammet och TLV har därför valt en

subpopulation som ligger så nära som möjligt. Att inte inkludera Ki67 i gruppens definition underlättar också jämförelse med internationella studier eftersom Ki67 inte används i alla länder och därmed ofta saknas i internationella studier.

TLV:s kliniska experter (AV, BL) uppskattade gruppen som kan bli aktuell för genexpressionsanalys till cirka 500 individer per år. När man räknar på den något vidare populationen som TLV antar i sitt grundscenario blir antalet ungefär 1000 individer per år.

TLV:s bedömning:

Eftersom de aktuella genexpressionsanalyserna rekommenderas för vissa patienter i det svenska vårdprogrammet (med evidensbedömningen ”måttligt starkt vetenskapligt underlag”), utgår TLV från att metoderna har tillräcklig evidens för att användas i den kliniska vardagen. Som grundscenario i den hälsoekonomiska analysen väljer TLV att så nära som möjligt följa det svenska vårdprogrammet. Detta innebär att den relevanta subpopulationen utgörs av nodnegativa kvinnor över 50 år som har ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer med tumörer större än 10 mm och tumörgrad 2.

3 Den medicintekniska produkten Prosigna

Företaget som tillhandahåller Prosigna är Veracyte, härefter benämnt företaget.

3.1 Teknisk beskrivning

Prosigna baseras på genexpressionsanalys med en algoritm som ursprungligen hette PAM50 och kan analyseras lokalt i ett laboratorium på svenska sjukhus [24, 25]. Genanalysen är avsedd att dels uppskatta en patients risk för återfall inom tio år, dels ge information om molekyllär subtyp av bröstcancer.

Prosignaanalysen utförs på RNA som extraheras från formalinfixerad paraffinbäddad tumörvävnad. En patolog undersöker tumören i mikroskop på ett hematoxylin-eosinfärgat (HE) glas och markerar området med invasiv bröstcancer, mäter dess area samt uppskattar tumör-cellhalten inom det markerade området. Med hjälp av tumörmarkeringen utförs sedan en så kallad makrodissektion av motsvarande område på ofärgade snitt, det vill säga att vävnaden i tumörområdet separeras från övrig vävnad varefter RNA extraheras från tumörvävnaden. Företaget uppger i sin dokumentation att testet kräver minst 10 procent tumörcellhalt och minst 4 mm² tumörområde (samtidigt uppges att tumörer med mindre area än 20 mm² sannolikt inte kommer gå att analysera). Totalt behövs minst 100 mm² tumörarea, vilket kan uppnås genom att flera glas med mindre tumörarea makrodissekeras och samlas ihop [24].

Extraherat RNA analyseras med företagets NanoString nCounter Dx Analysis System som beräknar *Risk of Recurrence score* (ROR-poäng) mellan 0-100, riskkategori och molekyllär subtyp (se avsnitt 3.2.2). Vid beräkning av ROR-poäng jämförs expressionsprofilen hos 46 gener i tumörvävnaden med förväntade profiler i de fyra molekyllära subtyperna. På så sätt erhålls fyra korrelationsvärden. Dessa värden kombineras sedan med ett proliferationsvärde och tumörens storlek för att beräkna ROR-PT, där P står för proliferation och T för tumör. Proliferationsvärdet baseras på en subgrupp av PAM50-generna som är associerade med proliferation. Det har funnits olika varianter av ROR, men det som används av företaget idag är ROR-PT. I företagets underlag och TLV:s utvärdering avser ROR just ROR-PT om inget annat anges.

3.2 Avsedd användning

3.2.1 CE-märkning

Prosigna är CE-märkt enligt direktiv 98/79/EG för medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDD) från och med den 30 mars 2020, ursprunglig registrering 2012. Företaget uppger att de planerar att Prosignaanalysen kommer att uppfylla kraven enligt den nya EU-förordningen 2017/746 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDR). IVDR ersätter IVDD och kommer att börja tillämpas den 26 maj 2022.

3.2.2 Indikationer enligt företaget

Prosigna är indicerat för kvinnliga bröstcancerpatienter som genomgått kirurgi i kombination med lokoregional behandling enligt klinisk praxis som antingen:

1. En prognostisk indikator för fjärrmetastafri tioårsöverlevnad hos postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), lymfkörtelnegativ (nodnegativ) bröstcancer i stadium I eller II som ska behandlas med enbart adjuvant endokrin terapi, när den används tillsammans med andra kliniska och patologiska faktorer.

eller

2. En prognostisk indikator för fjärrmetastafri tioårsöverlevnad hos postmenopausala kvinnor med hormonreceptorpositiv (HR-positiv), lymfkörtelpositiv (1-3 positiva lymfkörtlar, eller 4 eller fler positiva lymfkörtlar) bröstcancer i stadium II eller IIIA som ska

behandlas med enbart adjuvant endokrin terapi, när den används tillsammans med andra kliniska och patologiska faktorer.

Tabell 3 Patient- och tumörkaraktäristika för vilka Prosigna är avsett

| Ålder | T-stadium | N-stadium | M-stadium | Receptorstatus |
|----------------|-----------|-----------|-----------|----------------|
| Postmenopausal | 1-3 | 0-3 | 0 | ER+, HER2- |

Prosigna klassificerar tumören i fyra molekylära subtyper: luminal A, luminal B, HER2-positiv och basallik.

Utifrån ROR och lymfkörtelstatus erhålls sedan riskklassificeringen enligt tabell 4. [24] Gränsvärdena för de olika riskklasserna har enligt företaget tagits fram på basen av TransATAC-studien (se avsnitt 4.1.1).

Tabell 4 Riskklassificering utifrån ROR och nodstatus

| Nodstatus | ROR | Riskklass |
|------------------------|--------|-------------|
| Nodnegativ | 0-40 | Låg |
| | 41-60 | Intermediär |
| | 61-100 | Hög |
| Nodpositiv (1-3 noder) | 0-15 | Låg |
| | 16-40 | Intermediär |
| | 41-100 | Hög |
| Nodpositiv (≥4 noder) | 0-100 | Hög |

3.2.3 Jämförelsealternativ enligt företaget

Företaget anger att det relevanta jämförelsealternativet är nuvarande svensk klinisk praxis för riskvärdering, utan användande av genexpressionsanalys [5].

3.2.4 Lansering och användning i Sverige

Enligt TLV:s kliniska experter (JH, AV, BL) finns NanoString nCounter Dx Analysis System uppsatt på tre sjukhus i Sverige, dit även andra sjukhus skickar prover för analys. Uppskattningsvis använder en tredjedel av Sveriges regioner Prosigna i varierande omfattning idag.

3.3 Organisatoriska aspekter

För patologisk rutindiagnostik bäddas formalinfixerad vävnad in i paraffinklossar som sedan snittas, läggs på objektglas och färgas inför den mikroskopiska undersökningen. Från dessa paraffinklossar tas även materialet vid en eventuell genexpressionsanalys. I enlighet med beskrivning i avsnitt 3.1 producerar man då ofärgade snitt från vilka tumörvävnad tas för extraktion av RNA. För att använda Prosignas analys behöver därför laboratoriet en process för att på detta sätt isolera RNA från tumörvävnad. En detaljerad kravbeskrivning finns på företagets hemsida [24].

Vid införande av en lokal analys som är externt validerad krävs enligt TLV:s kliniska expert (AE) en verifieringsprocess som uppskattningsvis tar runt två-tre månader. Företaget uppger dock att det tar cirka fyra-sex veckor att få Prosignasystemet i rutindrift.

3.4 Juridiska aspekter

Eftersom analysen utförs lokalt på svenska laboratorier så skickas varken provmaterial eller personuppgifter utanför landets gränser. Däremot blir sjukhus utan Prosignas apparatur tvungna att skicka provmaterial och personuppgifter inom landet för analys.

3.5 TLV:s diskussion

Företaget uppger en bredare indikation för analysen än vad som rekommenderas i det svenska vårdprogrammet. Eftersom TLV utvärderar produkten för svenska förhållanden kommer fokus att ligga på vårdprogrammets indikation i den hälsoekonomiska analysen.

Analysen utförs på tumörvävnad som tillvaratas inom rutindiagnostik av bröstcancer. Metoden kräver därför ingen extra provtagning och innebär inga extra moment för patienten. Däremot krävs en extra arbetsinsats i form av snittning av tumörvävnad, RNA-extraktion och hantering av företagets analysinstrument på de sjukhus som sätter upp NanoString nCounter Analysis System. För sjukhus som i stället skickar vävnad till andra sjukhus inom landet för analys, krävs att ofärgade snitt för produceras och skickas alternativt att hela vävnadsklossen skickas.

Analysens krav på en tumörcellshalt om minst 10 procent brukar enligt TLV:s kliniska expert (JH) inte vara svårt att uppnå.

TLV:s bedömning:

Den indikation för genexpressionsanalys som företaget anger är bredare än den som rekommenderas i det svenska vårdprogrammet. TLV bedömer därför att den patientgrupp som är mest relevant för svenska förhållanden är mindre än vad företaget anger. TLV bedömer att klinisk-patologisk bedömning utan tillägg av genexpressionsanalys utgör det relevanta jämförelsealternativet. På sjukhus som utför Prosignaanalysen krävs extra arbetsinsatser i form av extra snittning, RNA-extrahering och hantering av analysapparaten. På sjukhus som skickar prover till andra sjukhus för analys kan extra arbetsinsats i form av snittning krävas om inte hela vävnadsklossen skickas.

4 Klinisk effekt och patientnytta

Prosigna har utvärderats i flera studier. Nedan återges endast dem som företaget lyfter som mest centrala samt en systematisk översiktsartikel som studerat flera olika genexpressionsanalyser inklusive Prosigna. Även företagets sammanställning av de två studierna TransATAC och ABCSG-8 redovisas.

4.1 Kliniska studier

4.1.1 Retrospektiv analys av tumörvävnad från TransATAC

Figur 3 Sammanfattning

| | | |
|-------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sestak et al. 2018 [26] | Design | Retrospektiv analys av tumörvävnad från en randomiserad kontrollerad studie av endokrin behandling vid bröstcancer |
| | Syfte | Utvärdera den prognostiska förmågan hos olika genexpressionsanalyser (inklusive Prosigna) |
| | Population | N = 774 Ålder: postmenopausala, medelålder 64 Nodstatus: 76% NO Receptorstatus: HR+, HER2- Tumörstorlek: medel 19 mm Tumörgrad: 1 – 23%, 2 – 59%, 3 – 18% |
| | Intervention | Ingen |
| | Kontroll | Ingen |
| | Utfallsmått | Primärt: Tid till fjärrmetastas och att jämföra det prognostiska värdet för olika genexpressions-signaturer |
| | | |

ATAC-studien var en randomiserad kontrollerad studie som jämförde effekten av tre varianter av endokrin behandling (anastrozole, tamoxifen eller en kombination av dessa) på postmenopausala kvinnor med tidig bröstcancer [27]. I TransATAC-projektet samlades arkiverad vävnad in från ATAC-patienter som var ER- och/eller PR-positiva och som erhållit monoterapi (n = 1 856) [27].

Vävnad från TransATAC användes i en retrospektiv analys för att studera det prognostiska värdet hos olika genexpressionsanalyser inklusive Prosignas ROR-poäng [26]. Man använde tumörmaterial från de HR-positiva, HER2-negativa patienterna som inte fått kemoterapi och som hade maximalt tre lymfkörtelmetastaser. Sammanlagt 774 patienter inkluderades varav 591 var nodnegativa. Bland de nodnegativa patienterna hade 54% låg risk enligt ROR och i den gruppen var den 10-åriga risken för fjärrmetastas 3,0% (95% konfidensintervall, KI 1,6-5,8). Cirka 30% hade intermediär risk med 14,1% (95% KI 9,4-20,8) risk för fjärrmetastas, och 16% var högrisk med 32,4% (95% KI 23,4-43,8) återfallsrisk. Bland de nodpositiva patienterna hade 8% låg risk enligt ROR och i den gruppen var den 10-åriga risken för fjärrmetastas 0%, 32% hade intermediär risk med 20,7% (95% KI 12,0-34,4) risk för fjärrmetastas, och 60% var högrisk med 30,7% (95% KI 22,2-41,3) fjärrmetastaserisk. Man konstaterade att ROR bidrog med ytterligare prognostisk information jämfört med enbart Clinical Treatment Score (CTS) som baseras på nodstatus, tumörens grad och storlek, patientens ålder samt typ av endokrin behandling.

4.1.2 Retrospektiv analys av tumörvävnad från ABCSG-8

Figur 4 Sammanfattning

| | | |
|------------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gnant et al. 2014 [28] | Design | Retrospektiv analys av tumörvävnad från en randomiserad kontrollerad studie på endokrin behandling |
| | Syfte | Utvärdera den prognostiska förmågan hos PAM50/ROR |
| | Population | N = 1 478 Ålder: postmenopausala, medianålder 63 år (41-79 år) Nodstatus: 71% N0, 26% N1, 3% N2 (en patient N3) Receptorstatus: ER+, 95% HER2- Tumörstorlek: 70% T1, 29% T2, 1% T3 Tumörgrad: 18% grad 1, 78% grad 2, 4% okänd grad |
| | Intervention | Ingen |
| | Kontroll | Ingen |
| | Utfallsmått | Primärt: Fjärrmetastafri överlevnad |

I en retrospektiv analys av ABCSG-8-studien samlades tumörmaterial in från en vävnadsbank för att analyseras med PAM50/ROR [28]. Kvinnorna i ABCSG-8-studien var postmenopausala och hade tidig, HR-positiv bröstcancer med tumörgrad 1 eller 2 [29]. De hade randomiserats till två varianter av endokrin behandling.

Sammanlagt 1 478 patienter inkluderades i Gnant et al. [28]. Studiens primära utfallsmått var fjärrmetastafri överlevnad. Bland nodnegativa patienter med ER-positiva, HER2-negativa tumörer klassificerade ROR 48% som låg risk, 32% som intermediär risk och 20% som hög risk. För dessa patienter var tioårig fjärrmetastafri överlevnad 96,5% (95% KI 94,3-97,9) i lågriskgruppen, 90,0% (95% KI 85,6-93,1) i intermediärgruppen och 84,7% (95% KI 78,4-89,3) för dem med hög risk. Bland nodpositiva patienter med ER-positiva, HER2-negativa tumörer klassificerade ROR 4% som låg risk, 34% som intermediär risk och 62% som hög risk. För dessa patienter var tioårig fjärrmetastafri överlevnad 100% i lågriskgruppen, 93,6% (95% KI 86,8-96,9) i intermediärgruppen och 76,2% (69,8-81,4) för dem med hög risk. Man konstaterade att ROR tillförde signifikant prognostiskt värde jämfört med enbart klinisk-patologisk bedömning.

4.1.3 Företagets sammanställning av retrospektiva analyser på tumörvävnad från TransATAC och ABCSG-8

Med referens till TransATAC och ABCSG-8 redovisar företaget följande risker för fjärrmetastas i de olika riskgrupperna samt för de molekylära subtyperna luminal A och B [24]:

Tabell 5 Risk för fjärrmetastas efter 10 år utifrån riskgrupp och nodstatus

| Nodstatus | Riskgrupp | Tioårig risk för fjärrmetastas | 95% Konfidensintervall |
|------------------------|-------------|--------------------------------|------------------------|
| Nodnegativ | Låg | 4% | 3-5% |
| | Intermediär | 11% | 8-14% |
| | Hög | 22% | 18-27% |
| | Luminal A | 5% | 4-7% |
| | Luminal B | 18% | 15-22% |
| Nodpositiv (1-3 noder) | Låg | 8% | 2-29% |
| | Intermediär | 10% | 6-15% |
| | Hög | 28% | 23-34% |
| | Luminal A | 12% | 9-17% |
| | Luminal B | 32% | 25-40% |
| Nodpositiv (≥4 noder) | Hög | 43% | 33-54% |

4.2 Andra utvärderingar

4.2.1 Systematisk översiktsartikel, Harnan et al.

I en systematisk översiktsartikel av Harnan et al. publicerad 2019 på uppdrag av National Institute for Care and Health Excellence (NICE), analyserades flera plattformar för genexpressionsanalys inklusive Prosigna [22]. Litteratursökningen som översiktsartikeln bygger på utfördes i februari 2017. Nedan följer en kort sammanfattning av några konklusioner kring det vetenskapliga underlaget för Prosigna som görs i översiktsartikeln.

Det *prognostiska värdet* av ROR bedömdes på basen av åtta dataset som inkluderade sex reanalyser av randomiserade kontrollerade studier, två retrospektiva analyser av prospektiva kohorter och två analyser av ytterligare en kohort. Man konstaterade att ROR var statistiskt signifikant prognostiskt för tioårig fjärrmetastasfri överlevnad och fjärrmetastastfritt intervall, oavsett lymfkörtelstatus. Efter justering av klinisk-patologiska parametrar adderade ROR prognostisk information statistiskt signifikant för nodnegativa patienter och signifikant eller gränsfallssignifikant för nodpositiva. Bland nodnegativa klassificerades ca 50% som låg risk, 30% som intermediär risk och 15-20% som hög risk. Bland nodpositiva var 4-25% låg risk, 27-56% intermediär risk och 26-62% hög risk.

Företaget hävdar inte att Prosigna har ett *prediktivt värde* avseende den relativa nyttan av kemoterapi, varför denna aspekt inte bedöms i översiktsartikeln.

Klinisk nytta definieras i översiktsartikeln som den påverkan ett test har på patientutfall (såsom återfall eller överlevnad) när det används prospektivt som ett stöd i behandlingsbeslut. Enligt författarna finns inga sådana studier för Prosigna.

4.3 TLV:s diskussion

Den retrospektiva analysen av TransATAC inkluderar en population med tumörkaraktistika och nodstatus som är relativt lika den svenska som beskrivs i tabell 1. I ABCSG-8 fanns inga tumörer med grad 3 representerade och endast 1 procent var större än 5 cm, vilket avviker från den svenska ER-positiva och HER2-negativa populationen. Inverkan av testets användning på utfallsmått i form av återfall och överlevnad har inte studerats prospektivt. I vårdprogrammet tas Prosigna upp som en av de genexpressionsanalyser som rekommenderas för den subpopulation av bröstcancerpatienter som beskrivs i avsnitt 2.4.1.

Eftersom företaget inte inkluderat produktens molekylära subtypning i sin hälsoekonomiska modell har TLV inte beaktat denna egenskap i den hälsoekonomiska utvärderingen. Det bör dock noteras att det i vårdprogrammet framgår att molekylär subtypning är kliniskt relevant och att den i Sverige rekommenderade molekylära subtypningen utgörs av PAM50 (på vilken Prosigna är baserad) [5].

TLV:s bedömning:

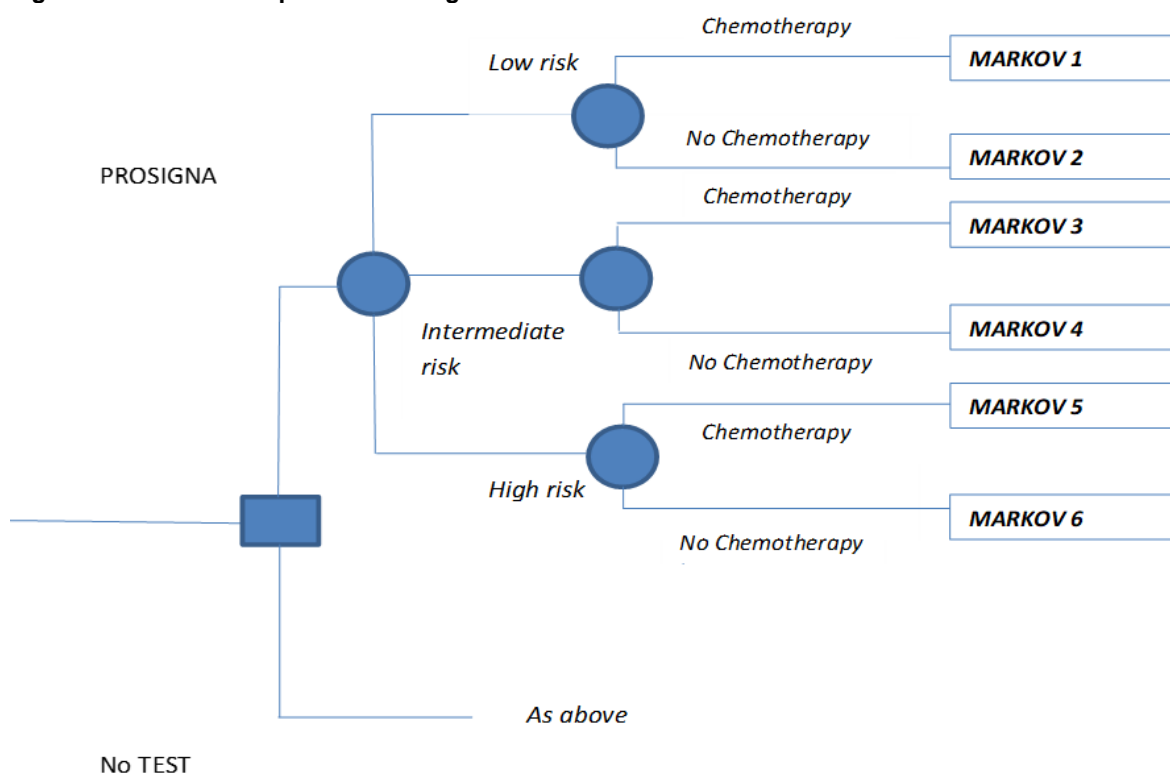
Det vetenskapliga stödet för modellen är grundligt utrett i en nyligen publicerad systematisk översikt som gjordes i samband med en NICE-utvärdering. I det svenska vårdprogrammet tas Prosigna upp som en av de kommersiella genexpressionsanalyserna som rekommenderas.

5 Hälsoekonomi

Prosigna är en genexpressionsanalys som är tänkt att användas som tillägg till dagens klinisk-patologiska riskbedömning. Patienter kan då även klassificeras utifrån en genomisk risk som enligt företagets antagande kan avgöra huruvida patienter bör erhålla kemoterapibehandling som tillägg till endokrinbehandling alternativt kan avstå kemoterapibehandling. Genexpressionsanalysen förväntas således bidra till en högre precision i riskklassificering och får till följd en ökad användning av kemoterapi.

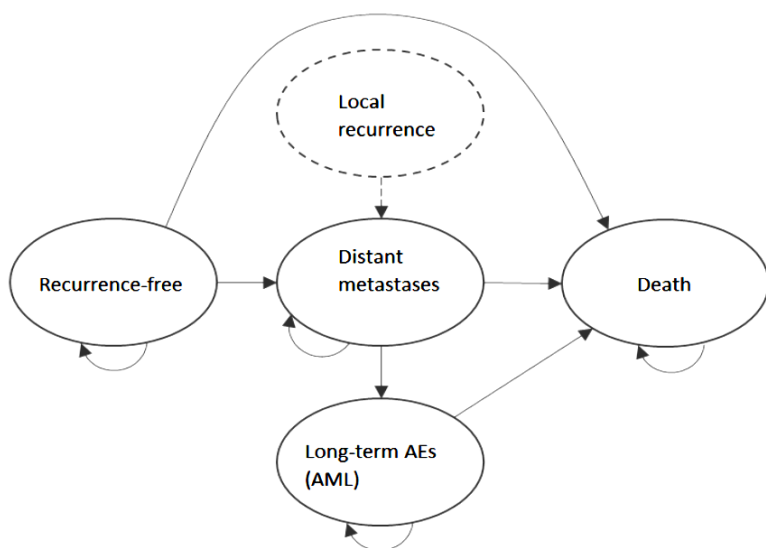
Företaget har kommit in med en Markovmodell som är kopplad till en beslutsträdskomponent för att studera skillnaderna i effekt och kostnader mellan användning av Prosigna i kombination med klinisk-patologisk riskbedömning jämfört med enbart klinisk-patologisk riskbedömning. I beslutsträdskomponenten klassificeras patienterna i de båda grupperna i hög, intermediär och låg risk, baserat på resultaten av testet, samt med vilken sannolikhet de får kemoterapi som tillägg till endokrin terapi, se figur 5.

Figur 5 Beslutsträdskomponent i företagets modell



Patienterna i varje arm av beslutsträdet rör sig sedan mellan fyra hälsostadier i Markovmodellen; fri från återfall, fjärrmetastas, långsiktiga biverkningar i form av akut myeloisk leukemi (AML) och död (figur 6). Hälsostadierna är kopplade till kostnader och livskvalitetsvikter. En andel av de patienter som får fjärrmetastaser antas även få ett lokalt återfall. Företaget tillämpar därför en kostnad och livskvalitetsförluster under en cykel för patienter i hälsostadiet fjärrmetastas. Cykellängden är [-----] och tidshorisonten sträcker sig över patienternas livstid som antas uppgå till en maxålder på 100 år.

Figur 6 Hälsostadier i företagets Markovmodell



Populationen som utvärderas i grundscenariot i företagets modell är postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer i ett tidigt stadiet utan lymfkörtelmetastaser. En subanalys görs även för gruppen med luminal B-lik pT1c-pT2 pNO cancer. Patienter i modellen har en genomsnittlig startålder på [-] år, vilket baseras på ett expertutlåtande.

TLV:s diskussion

Det svenska vårdprogrammet rekommenderar genexpressionsanalys för kvinnor över 50 år utan lymfkörtelmetastaser (NO) med ER-positiv, HER2-negativ tumör och där riskbedömningen är osäker (tumörgrad 2). Då populationen som utvärderas i grundscenariot i företagets modell även inkluderar kvinnor med tumörgrad 1–3, bedömer TLV att företagets population är bredare än den som presenteras i det svenska vårdprogrammet. TLV har därförbett företaget att inkomma med en anpassad modell.

TLV:s bedömning:

Då företaget ej inkommit med en anpassad modell introduceras en viss osäkerhet i analysens resultat. Patientpopulationen inkluderar således patienter utöver tumörgrad 2. Då detta innefattar patienter med både en högre och lägre tumörgrad (1 och 3), är det svårt att bedöma huruvida osäkerheten leder till en över- eller underskattning av analysens resultat.

5.1 Effektmått

5.1.1 Klinisk effekt

Nedan beskrivs övergångssannolikheter och kliniska effektmått som inkluderas i modellen.

Riskklassificering av patienter

Klassificeringen av patienter i olika riskgrupper utifrån genexpressionsanalys baseras på uppskattningar från en svensk klinisk expert som anlitas av företaget. I modellen kan alternativt väljas riskklassificering enligt TransATAC studien, se tabell 6.

Tabell 6 Andelen patienter i olika riskklasser enligt TransATAC-studien respektive klinisk expert

| Patientgrupp | TransATAC-studien | | | Uppskattning från klinisk expert | | |
|------------------------------------------|-------------------|--------|-------|----------------------------------|--------|-------|
| | Låg | Mellan | Hög | Låg | Mellan | Hög |
| Lymfnegativa patienter (huvudpopulation) | 55,1% | 29,6% | 15,4% | 50,0% | 30,0% | 20,0% |

Kemoterapianvändning

Andelen patienter i modellen som får kemoterapi med respektive utan att genexpressionsanalys har utförts framgår av tabell 7. Företaget antar att denna andel är densamma oavsett riskgrupp vid användning av enbart klinisk riskbedömning och baserar andelen på Ward et al. [30]. Antaganden för patienter i Prosigna-armen baseras på en uppskattning av svensk klinisk expert som anlitas av företaget. I genomsnitt ökar andelen patienter som får kemoterapi i jämförelse- och Prosigna-armen med 63 procent (10 procentenheter).

Alla patienter (oavsett riskklass) antas ha samma relativa effekt/nytta av kemoterapi.

Tabell 7 Andelen patienter som får kemoterapi, uppdelat i riskklasser

| Patientgrupp | Klinisk riskbedömning | | | | Prosigna | | | |
|------------------------------------------|-----------------------|--------|--------|--------|----------|--------|--------|--------|
| | Låg | Mellan | Hög | Snitt | Låg | Mellan | Hög | Snitt |
| Lymfnegativa patienter (huvudpopulation) | 15,7 % | 15,7 % | 15,7 % | 15,7 % | 2,0 % | 20,0 % | 95,0 % | 26,0 % |

Risk för fjärrmetastaser

Risken att utveckla fjärrmetastaser i modellen baseras på sannolikheten att vara metastasfri under ett tioårsintervall som uppmättes i TransATAC-studien. Företaget antar en konstant risk över tid för att beräkna risken att utveckla fjärrmetastaser över en sexmånadersperiod [-----], se tabell 8. Samma sexmånadersrisk tillämpas över hela tidshorisonten i modellen.

Tabell 8 Risk att utveckla fjärrmetastaser per riskgrupp över en sexmånadersperiod med respektive utan kemoterapi

| Patientgrupp | Riskklass | Sexmånadersrisk (utan kemoterapi) | Sexmånadersrisk (med kemoterapi) |
|------------------------------------------|-----------|-----------------------------------|----------------------------------|
| Lymfnegativa patienter (huvudpopulation) | Låg | 0,002 | 0,0014 |
| | Mellan | 0,006 | 0,0046 |
| | Hög | 0,021 | 0,0141 |

Effekt av kemoterapi på utveckling av fjärrmetastaser

Den relativa risken att utveckla fjärrmetastaser med kemoterapi i förhållande till utan kemoterapi antas vara 0,73. Detta baseras på en metaanalys som utfördes av EBCTCG 2012 [13].

Förekomst av lokala återfall

Av de patienter som utvecklar fjärrmetastaser antas 10,5 procent även ha fått ett lokalt återfall tidigare. Detta baseras på studien de Bock et al. [31]. Företaget tillämpar en kostnad och ett livskvalitetsavdrag vid första cykeln i modellens hälsostadie fjärrmetastas.

Övergångssannolikheter

I tabell 9 nedan redovisas övergångssannolikheter som avgör hur patienterna rör sig mellan olika hälsostadier i modellen.

Dödlighet efter fjärrmetastas

Företaget antar att sannolikheten för en patient med fjärrmetastaser att dö till 0,0986 per sexmånadsperiod, baserat på Thomas et al. [32]. Dödligheten till följd av fjärrmetastaser antas vara densamma för båda subgruppsanalyser och samtliga riskgrupper i modellen.

Akut myeloisk leukemi, AML

Företaget utgår från att sannolikheten att få akut myeloisk leukemi till följd av kemoterapi är 0,00025 per sexmånadsperiod. Detta baseras på tioårsrisken som rapporteras i Wolff et al under antagandet att risken är konstant över tid [33]. Sannolikheten att avlida till följd av akut myeloisk leukemi per sexmånadsperiod uppskattas till 0,53 utifrån en NICE rapport av Miller et al. [34].

Tabell 9 Övergångssannolikheter i företagets modell

| Hälsostadie | | Till | | | |
|-------------|-----------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| | | Återfallsfri | Fjärrmetastas | Akut myeloisk leukemi | Död |
| Från | Återfallsfri | = 1 - summa av övergångar från stadiet | Based on DMFS, along with RRR and DMFS taper applied | 0,025% | Dynamiskt beroende på ålder (baseras på life table från SCB) |
| | Fjärrmetastas | 0,00% | = 1 - summa av övergångar från stadiet | 0,025% | 9,86% |
| | Akut myeloisk leukemi | 0,00% | 0,00% | = 1 - summa av övergångar från stadiet | 52,76% |
| | Död | 0,00% | 0,00% | 0,00% | 100,00% |

TLV:s diskussion

Andelen patienter som bedöms ha låg, intermediär samt hög risk är baserat på TransATAC-studien som utgår från en bredare population än vad som är angivet i det svenska vårdprogrammet. Framst är det förekomst av tumörer med grad 1 och 3 som skiljer sig från TLV:s grundscenario. I studien redovisas inte den genomiska riskfördelningen för olika tumörgrader. Cirka 59 procent av tumörerna i TransATAC utgörs av grad 2. Detta bidrar till en viss osäkerhet i fördelningen mellan riskklasser för TLV:s grundscenario. Uppskattningen av riskfördelning på basen av företagets kliniska expert bedöms ha hög osäkerhet. TLV bedömer att den mest tillförlitliga källan är TransATAC.

Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på riskklassifikation) med respektive utan Prosigna baseras på uppskattningar från en av företaget anlita svensk klinisk expert respektive ett underlag som baseras på Ward et al. [30]. För bedömning av andel patienter som får kemoterapi med test bedömer TLV att en svensk klinisk expert utgör det mest relevanta tillgängliga underlaget. Med anledning av osäkerhet kring detta antagande, har TLV stämt av med sina anlitate kliniska experter (AV, BL). Även om andelen som får kemoterapi med test skiljer sig mellan de olika experterna så påverkas ej resultaten i någon större utsträckning och denna osäkerhet hanteras därför i TLV:s känslighetsanalys. Det utgör dock en osäkerhet att inte kunna stödja sig på ett studieresultat, då detta får en viss påverkan på analysens slutresultat. För bedömning av andel patienter som får kemoterapi utan test bedömer TLV att registerutdrag från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC) för populationen i TLV:s grundscenario är det relevanta. Enligt utdrag från NKBC får 17,5 procent kemoterapi i subgruppen som ingår i TLV:s grundscenario (registerutdrag NKBC).

Risk för fjärrmetastas presenteras som en relativ risk utifrån den relativa effekten av kemoterapi, och baseras på underlag från EBCTCG. Studien av EBCTCG är stor (metaanalys av 123 studier, 100 000 individer) och man drar i den slutsatsen att patientens ålder, nodstatus och tumörkaraktäristika har liten påverkan på den relativa effekten på återfall och överlevnad vid behandling med kemoterapi jämfört med ingen kemoterapi. Underlaget bedöms därför ha en låg grad av osäkerhet, med en liten påverkan på analysens slutresultat [13]. Däremot påverkas slutresultatet av att risk för fjärrmetastas antas vara konstant över hela tidshorisonten. Enligt TLV:s kliniska experter (AV, BL) är risken för ER-positiva tumörer generellt större de första fem åren och därefter blir risken mindre, men finns fortsatt kvar även mer än tio år efter operation. I en studie som följde patienter under 24 år (n=4 105, rekryterade år 1978-1985) var risken för nodnegativa patienter med ER-positiva tumörer successivt sjunkande under de första tio åren och därefter låg risken relativt stabilt under studiens uppföljningstid. TLV bedömer att ett mer relevant och konservativt antagande är att risken för fjärrmetastas minskar med tiden och väljer att i enlighet med Ward et al. att reducera risken över tid [30]. TLV kommer i sitt grundscenario att anta en konstant risk under de första tio åren, en halverad risk de följande fem åren och därefter antas risken vara noll.

Risk för mortalitet vid fjärrmetastas baseras på Thomas et al., som anger en medianöverlevnad på 3,3 år [32]. Studien inkluderade 77 patienter varav 44 procent var nodpositiva vid diagnos

och bland tumörerna var 55 procent ER-negativa och 21 procent HER2-positiva. Studien är således relativt liten och avviker mycket från TLV:s utvärderade population. Av den anledningen kommer TLV i stället att utgå från en metaanalys som TLV:s kliniska experter (AV, BL) refererat till (Caswell-Jin et al.) och som uppskattade medianöverlevnadstiden vid metastatisk ER-positiv bröstcancer till 4,75 år [35].

TLV:s bedömning:

Andelen patienter som bedöms ha låg, intermediär samt hög risk har antagits utifrån en av företaget anlita klinisk expert. TLV bedömer att en säkrare källa är TransATAC-studien och antar därför dess fördelning av riskklasser i sitt grundscenario. Då TransATAC har utgått från en patientpopulation som även inkluderar tumörgrad 1 och 3 kvarstår dock en viss osäkerhet. I jämförelse med uppskattningen av företaget kliniska expert är uppskattningen baserad på studien potentiellt en underskattning av analysens resultat.

TLV bedömer att andelen patienter som får kemoterapi utan Prosigna representeras bättre av registerutdrag från Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC). TLV antar därför en andel om 17,5 procent i sitt grundscenario. För andelen patienter som får kemoterapi med Prosigna, bedömer TLV att det utgör en betydande osäkerhet att företaget inte kan stödja sig på ett studieresultat utan i stället baserar sitt antagande på en utav företaget anlita svensk klinisk expert. Denna osäkerhet får en viss påverkan på analysens slutresultat.

Med anledning av att TLV bedömer att det finns en betydande osäkerhet kring att risk för fjärrmetastas antas vara konstant över hela tidshorisonten kommer TLV applicera en avtagande risk i enlighet med Ward, et. al.

TLV bedömer även att den svenska patientpopulationens risk för mortalitet vid fjärrmetastas inte optimalt representeras av studien Thomas et. al. Den svenska patientpopulationen förväntas ha en längre medianöverlevnad och TLV kommer därför att anta underlag från Caswell-Jin et al. i sitt grundscenario.

5.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitetsvikterna som tillämpas vid olika hälsostadier och händelser i modellen framgår i tabell 10.

Tabell 10 Livskvalitetsvikter företagets hälsoekonomiska modell

| Hälsostadie/händelse | Tillämpningslängd i modellen | Livskvalitetsvikt | Källa |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------|----------------------|
| Fri från återfall | Obegränsad | 0,824 | Lidgren et al. [36] |
| Fjärrmetastas | Obegränsad | 0,685 | |
| Lokalt återfall | Engångsavdrag, vid övergång till fjärrmetastasstadiet | -0,108 | Campbell et al. [37] |
| Biverkningar till följd av kemoterapi | Sex månader | -0,038 | |
| Akut myeloisk leukemi | Obegränsad | 0,26 | Younis 2009 [38] |

TLV:s diskussion

Livskvalitetsvikterna som är hämtade från Lidgren et al. utgår från ett svenskt studieunderlag baserat på 361 kvinnor med en medianålder på 57 år. Studien publicerades 2005 och baserades på EQ-5D, TTO och använde sig av ett värdeset av Dolan et al.

Livskvalitetsviktsavdrag som är hämtade från Campbell et al. baseras på TACT- och ABC-studierna. De är utvalda då de bäst representerar svensk kemoterapiregim.

Den systematiska översikten och hälsoekonomiska utvärderingen som gjordes av NICE 2019 inkluderade ovannämnda livskvalitetsvikter [22].

TLV:s bedömning:

TLV bedömer att företagets antagna livskvalitetsvikter är rimliga utifrån svenska förhållanden. Livskvalitetsvikterna har därutöver ingen större påverkan på modellens slutresultat.

5.2 Kostnader och resursutnyttjande

5.2.1 Kostnader för den medicintekniska produkten

Företaget uppger en kostnad om [----] kronor inklusive moms per analys av en tumör med Prosigna. I kostnaden ingår RNA-extraktion (Roche), Prosignatestkitet, kostnader för laborpersonal (patolog och tekniker) samt hyra för nCounter systemet, se tabell 11. Hyran baseras på en ungefärlig kostnad om [-----] kronor för nCounter-systemet som har en uppskattad livstid på 2 500 analyser.

Tabell 11 Sammansättning av kostnader för Prosigna

| | Kostnad |
|-----------------------------------------|----------------|
| Prosigna testkit (inkl. RNA extraktion) | [--] kr |
| Personalkostnad | 2 718 kr |
| nCounter hyra | [--] kr |
| Total | [--] kr |

5.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kemoterapi

Företagets antaganden kring andelar av olika kemoterapiregimen och därmed förknippade kostnader framgår i tabell 12. Uppskattningar om andelar är baserade på ett utlåtande från en av företaget anlita svensk klinisk expert. Läkemedelspriserna är baserade på uppgifter från apoteket.se. Läkemedelsåtgången beräknas utifrån en uppskattad genomsnittlig kroppsyta om 1,73 kvadratmeter och kostnader för läkemedelskassation inkluderas.

Företaget antar dessutom en kostnad om 1 025 kronor för uppföljning av patienter som genomgår kemoterapi. Kostnaden inkluderar ett besök hos sköterska samt blodundersökning i samband med varje kemoterapiadministration. Enhetskostnader är baserade på Södra sjukvårdsregionens regionala prislista 2017.

Tabell 12 Kemoterapiregimen och kostnader i företagets modell

| Läkemedel | Andelar | Behandlingscykler | Läkemedelskostnad per patient | Administrationskostnad per patient (viktad)* | Uppföljningskostnad per patient (viktad) | Totalkostnad per patient (viktad) |
|---------------------------------------------------|---------|-------------------|-------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------|
| Epirubicin + Cyclophosphamide (EC) | 25% | 6 | 10 161 kr | 4 366 kr | 1 025 kr | 16 007 kr |
| Docetaxel + Cyclophosphamide (TC) | 15% | 4 | 4 718 kr | | | |
| Epirubicin + Cyclophosphamide + Docetaxel (EC-T) | 30% | 6 | 12 279 kr | | | |
| Epirubicin + Cyclophosphamide + Paklitaxel (EC-P) | 30% | 6 | 12 279 kr | | | |

*766 kronor per cykel med intravenös administration (Södra regionens prislista 2017, specialistsköterska, inflationskorrigerat till 2019)

Utöver det antar företaget att 80 procent av patienterna som får kemoterapi behandlas med G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) i 4,5 cykler. Första dosen antas administreras av vårdpersonal (till en kostnad om 772 kronor), resterande doser tas av patienten själv. Företaget antar en sammanlagd kostnad (läkemedel och administration) för behandling med G-

CSF om 1 656 kronor. Modellen inkluderar även ett antagande om att alla patienter erhåller hormonbehandling till en snittkostnad på 197 kronor per patient och cykel i nio år.

Kostnader per hälsostadie

I tabell 13 nedan redovisas kostnaderna som tillämpas för olika hälsostadier i företagets modell. Kostnaden för behandling av fjärrmetastaser antas vara 49 880 kronor per sexmånadsperiod, [-----] som en patient befinner sig i motsvarande hälsostadie i modellen. 10,5 procent av patienterna som utvecklar fjärrmetastaser antas även få ett lokalt återfall. För dessa tillämpar företaget en engångskostnad om 172 687 kronor under en cykel i modellen. För patienter som utvecklar en akut myeloisk leukemi till följd av kemoterapi tillämpas en engångskostnad om 140 525 kronor i modellen.

Tabell 13 Kostnader per hälsostadie i företagets modell

| Hälsostadie/händelse | Kostnad | Källa |
|-----------------------------------------------|------------|--------------------|
| Fjärrmetastaser (kostnad per sexmånadsperiod) | 49 880 kr | Thomas et al. [32] |
| Lokalt återfall (engångskostnad) | 172 687 kr | Karnon et al. [39] |
| Akut myeloisk leukemi (engångskostnad) | 140 525 kr | Ward et al. [30] |

TLV:s diskussion:

Produktkostnaden innefattar hyra av nCounter, testkit och personalkostnader. Företagets produktpriser inkluderar svensk skatt som uppgår till [---] kronor för testkit, 913 kronor för personalkostnader och [---] kronor för nCounter hyra. Då TLV tar ett samhällsekonomiskt perspektiv i sitt grundscenario kommer TLV exkludera denna skatt enligt tabell 14.

Tabell 14 Sammansättning av kostnader för Prosigna

| | Kostnad (inklusive moms) | Kostnad (exklusive moms) |
|----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Prosignatestkit (inkl. RNA-extraktion) | [---] kr | [---] kr |
| Laboratoriepersonal | 2 718 kr | 1 805 kr |
| nCounter hyra | [---] kr | [---] kr |
| Total | [---] kr | [---] kr |

För medicintekniska produkter kan det finnas relevans att beakta produktens kostnad i relation till en inlärningskurva. I Prosignas fall bör det ske en verifieringsprocess på plats i det lokala labbet efter installation. Utifrån information från TLV:s kliniska expert (AE) har det gjorts ett antagande om att det skulle röra sig om cirka en heltidsveckas laborietid för en biomedicinsk analytiker, en molekylärbiolog samt en projektledare. Utifrån genomsnittslöner inhämtade från SACO har en genomsnittslön för dessa tre yrkeskategorier antagits motsvara 27 829 kronor (netto). Då leverantören ofta står för testkit och system under en verifieringsperiod antas det inte uppstå några övriga kostnader utöver personalkostnader. Således genererar inlärningskurvan en genomsnittlig personalkostnad på 13 914 kronor (3 x 27 829, per fem arbetsdagar). Denna kostnad utslagen på 2 500 tester (produktens livscykel) genererar en extra kostnad av 5,6 kronor per test. Detta leder inte till någon påverkan på analysens slutresultat. TLV bedömer därför att det inte finns relevans för att inkludera kostnader för inlärningskurvan i detta fall.

Resursutnyttjande för kemoterapibehandling inkluderar administration och uppföljningsbesök där företaget har antagit en ersättningsmodell som räknar utifrån enskilda vårdbesök. Då denna typ av vård ersätts via DRG-ersättning bedömer TLV det som rimligt att i stället utgå från en kostnad som baseras på DRG 2019, Södra sjukvårdsregionens prislista. Snittkostnaden för administration och uppföljning blir således 25 974 kronor respektive 40 050 kronor.

TLV:s bedömning:

Då TLV tar ett samhällsekonomiskt perspektiv antas kostnaden per analys vara [-----] kronor (testkostnad exklusive moms) i TLV:s grundscenario.

TLV bedömer ersättning via DRG som mer rimlig för svenska förhållanden än de enskilda vårdbesök som företaget har antagit. I sitt grundscenario justerar TLV därför till DRG 2021, Södra sjukvårdsregionens prislista.

5.2.3 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader inkluderas i företagets analys.

6 Resultat

I företagets analyser utvärderas Prosigna i kombination med klinisk-patologisk riskbedömning jämfört med enbart klinisk-patologisk riskbedömning. Populationen som utvärderas är postmenopausala kvinnor med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer i ett tidigt stadie utan lymfkörtelmetastaser. En subanalys görs även för gruppen luminal B lik pT1c-pT2 pNO. Företagets grundscenario redovisas i stycke 6.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 6.1.3. I företagets grundscenario uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till cirka 155 025 kronor samt cirka 194 047 kronor i företagets subanalys (luminal B lik pT1c-pT2 pNO).

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 6.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 6.2.3. TLV uppskattar att kostnaden per vunnet QALY för Prosigna är 206 846 kronor.

6.1 Företagets grundscenario

6.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Nedan presenteras de viktigaste antagandena i företagets grundscenario. Resterande antaganden presenteras i stycke 5 (hälsoekonomi).

- Andelen patienter som bedöms ha låg, intermediär samt hög risk är baserat på ett material som utgår från en bredare indikation än vad som är angivet i det svenska vårdprogrammet.
- Andelen patienter som bedöms ha låg och hög genomisk risk för återfall baseras på uppskattningar från en svensk klinisk expert som anlitas av företaget.
- Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på riskklassifikation) baseras på en bredare indikation än vad som har angivits i det svenska vårdprogrammet.
- Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på riskklassifikation) med och utan Prosigna baseras på uppskattningar från en av företaget anlita svensk klinisk expert respektive en studie av Ward et al. [30].
- Risk för fjärrmetastas antas vara konstant över hela tidshorisonten.
- Risk för mortalitet vid fjärrmetastas baseras på Thomas et al., som anger en medianöverlevnad på 3,3 år. [32].
- Produktkostnaden (hyra av system, kit och personalkostnader) inkluderar svensk moms.
- Kostnader för administrering och kemoterapiuppföljning baserar sig på enskilt uppskattad resursåtgång samt kostnad för dessa.

Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med tre procent om inget annat står angivet.

6.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företaget uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för huvudpopulationen till cirka 155 025 kronor vid användning av Prosigna i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning. I grundscenariot vinner patienter 0,11 QALYs till en inkrementell kostnad på [---] kr, se tabell 15. **I analysen för subgruppen (luminal B lik pT1c-pT2 pNO) är motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterade levnadsår 194 047 kronor. I subanalysen vinner patienter 0,09 QALYs till en inkrementell kostnad på [---] kronor, se tabell 16.**

Resultaten drivs av produktens förmåga att adressera underbehandling av kemoterapi och de vunna kvalitetsjusterade levnadsår som genereras.

Tabell 15 Resultat i huvudanalysen i företagets grundscenario

| | Prosigna | Enbart klinisk-patologisk bedömning | Skillnad (ökning/minskning) |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Testkostnad | [-----] kr | 0 kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | | | - |
| Kostnader, totalt | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Levnadsår (LY) | 19,85 | 19,66 | 0,20 |
| QALYs | 11,76 | 11,65 | 0,11 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Prosigna | | | 82 454 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Prosigna | | | 155 025 kr |

Tabell 16 Resultat i subgruppsanalysen i företagets grundscenario (luminal B lik pT1c-pT2 pNO)

| | Prosigna | Enbart klinisk-patologisk bedömning | Skillnad (ökning/minskning) |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Testkostnad | [-----] kr | 0 kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | | | - |
| Kostnader, totalt | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Levnadsår (LY) | 18,74 | 18,58 | 0,16 |
| QALYs | 11,15 | 11,06 | 0,09 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Prosigna | | | 105 234 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Prosigna | | | 194 047 kr |

6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har varierat enskilda parametrar i deterministiska känslighetsanalyser och har även och har även inkommit med ett flertal scenarioanalyser vilka redovisas i tabell 17. Företaget uppskattar i scenarioanalyserna att kostnaden per vunnet QALY varierar från att vara dominant till 371 988 kronor per QALY i jämförelse med enbart klinisk-patologisk bedömning.

Tabell 17 Företagets känslighetsanalyser för grundscenariot

| Känslighetsanalyser | | Kostnad/QALY (kr) | Skillnad mot grundscenariot |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Grundscenariot (ICER) | | 155 025 | - |
| Diskonteringsränta | kostnader och hälsovinster 0% | 76 243 | -78 782 |
| | Kostnader 3%, hälsovinster 0% | 94 301 | -60 725 |
| | Kostnader och hälsovinster 5% | 227 990 | 72 965 |
| Tidshorisont | 25 år | 176 871 | 21 846 |
| | 10 år | 371 988 | 216 963 |
| Riskklassificering | TransATAC | 212 715 | 57 690 |
| Kemoterapianvändning | UKBCG survey | 149 786 | -5 239 |
| Risk för fjärrmetastas | Reduceras med 50% vid 10 år, upphör efter 15 år | 183 072 | 28 047 |
| Kassation | exkluderad | 153 337 | -1 688 |
| G-CSF administrationskostnader | inkluderade | 174 275 | 19 250 |
| Kostnad per hälsostadie | svensk litteratur | Dominant | |
| Kemoterapi livskvalitetsvikt | Halverad | 152 218 | -2 807 |
| | Dubblerad | 160 961 | 5 936 |
| Relativ risk kemoterapi | 0,70 | 130 974 | -24 051 |
| | 0,80 | 241 552 | 86 527 |
| Mortalitet fjärrmetastas | Dubblerad | 153 396 | -1 629 |
| | Halverad | 159 320 | -4 295 |
| Risk för AML | Exkluderad | 149 136 | -5 889 |
| Kostnad kemoterapi | Dubblerad | 169 386 | 14 361 |
| | Halverad | 147 844 | -7 181 |
| Kostnad återfall (lokalt och fjärrmetastas) | Dubblerad | 81 186 | -73 839 |
| | Halverad | 191 945 | -36 920 |

6.2 TLV:s grundscenariot

TLV presenterar sitt grundscenariot utifrån den indikation som har antagits av det svenska vårdprogrammet (tabell 18). TLV:s grundscenariot bygger dock på underlaget från företaget som har utgått från en bredare indikation, vilket medför ett visst mått av osäkerhet. Vidare har företaget även inkommit med en subgruppsanalys (luminal B lik pT1c-pT2 pNO), TLV presenterar därför även detta som en subgruppsanalys (tabell 19).

6.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot:

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets:

- Andelen patienter som bedöms ha låg och hög genomisk risk för återfall baseras på uppskattningar från en svensk klinisk expert som anlitas av företaget. TLV bedömer att detta medför en hög osäkerhet och utgår istället från data baserade på TransATAC-studien.
- Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på riskklassifikation) baseras på svenska registerdata (NKBC), utifrån den patientpopulation som anges i det svenska vårdprogrammet.
- Risk för fjärrmetastas antas vara en konstant risk under de första tio åren, en halverad risk de följande fem åren och därefter antas risken vara noll.
- Risk för mortalitet vid fjärrmetastas baseras på Caswell-Jin et al., som anger en medianöverlevnad på 4,75 år, i syfte att representera den patientpopulation som beskrivs i det svenska vårdprogrammet.
- Produktkostnaden (hyra av system, kit och personalkostnader) exkluderar svensk moms.

- Kostnader för administrering och kemoterapiuppföljning baseras på DRG 2019, Södra sjukvårdsregionens prislista.

6.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV uppskattar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i grundscenariot till cirka 206 846 kronor vid användning av Prosigna i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning. I grundscenariot vinner patienter 0,06 QALYs till en inkrementell kostnad på [-----] kronor, se tabell 18. I analysen för subgruppen (luminal B-lik pT1c-pT2 pNO) är motsvarande kostnad per vunnet kvalitetsjusterade levnadsår 216 155 kronor, se tabell 19.

Tabell 18 Resultat i TLV:s grundscenario (No, alla)

| | Prosigna | Enbart klinisk-patologisk bedömning | Skillnad (ökning/minskning) |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Testkostnad | [-----] kr | 0 kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | | | - |
| Kostnader, totalt | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Levnadsår (LY) | 20,44 | 20,33 | 0,11 |
| QALYs | 12,06 | 11,99 | 0,06 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Prosigna | | | 120 927 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Prosigna | | | 206 846 kr |

Tabell 19 Resultat subgruppsanalysen i TLV:s grundscenario (luminal B lik pT1c-pT2 pNO)

| | Prosigna | Enbart klinisk-patologisk bedömning | Skillnad (ökning/minskning) |
|---------------------------------------------|------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Testkostnad | [-----] kr | 0 kr | [-----] kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Övriga direkta kostnader | | | - |
| Indirekta kostnader | | | - |
| Kostnader, totalt | [-----] kr | [-----] kr | [-----] kr |
| Levnadsår (LY) | 19,50 | 19,41 | 0,09 |
| QALYs | 11,51 | 11,46 | 0,05 |
| Kostnad per vunnet levnadsår för Prosigna | | | 128 189 kr |
| Kostnad per vunnet QALY för Prosigna | | | 216 155 kr |

6.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har varierat enskilda parametrar i ett flertal scenarioanalyser vilka redovisas i tabell 20. I scenarioanalyserna uppskattas kostnaden per vunnet QALY variera från 106 564 kronor till 1 092 334 kronor i jämförelse med enbart klinisk-patologisk bedömning.

Tabell 20 Känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser | | Kostnad/QALY (kr) | Skillnad mot grundscenariot |
|---------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Grundscenariot (ICER) | | 206 846 | - |
| Diskonteringsränta | kostnader och hälsovinst 0% | 106 564 | -100 282 |
| | Kostnader 3%, hälsovinst 0% | 127 809 | -79 037 |
| | Kostnader och hälsovinst 5% | 298 604 | 91 758 |
| Tidshorisont | 25 år | 230 725 | 23 979 |
| | 10 år | 1 092 334 | 885 488 |
| Risiklassificering | Swedish clinical opinion | 175 001 | -31 845 |
| Kemoterapianvändning | UKBCG survey | 256 671 | 49 825 |
| | TLV:s kliniska experter (0%,10%,80%) | 214 045 | -7 199 |
| | TLV:s kliniska experter (0%,30%,70%) | 280 129 | -73 283 |
| Risk för fjärrmetastas | Konstant hela tids-horisonten | 176 496 | -30 350 |
| G-CSF administrationskostnader | inkluderade | 219 469 | 12 623 |
| Relativ risk kemoterapi | 0,70 | 176 534 | -30 312 |
| | 0,80 | 314 615 | 107 769 |
| Risk för AML | Exkluderad | 202 971 | -3 875 |
| Kostnad återfall (lokalt och fjärrmetastas) | Dubblrad | 112 594 | -94 252 |
| | Halverad | 253 972 | 47 126 |

6.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att de största osäkerheterna i företagets antaganden är risiklassificering av genomisk risk samt andelen patienter som får kemoterapi. Andelen patienter som bedöms ha låg, intermediär samt hög risk har i TLV:s grundscenariot antagits från TransATAC-studien. Då TransATAC har utgått från en patientpopulation som även inkluderar tumörgrad 1 och 3 kvarstår dock en låg osäkerhet. I jämförelse med klinisk expert är detta antagande en underskattning av analysens slutresultat och kan således anses vara ett konservativt antagande.

Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på risiklassifikation) med Prosigna baseras på uppskattningar från en av företaget anlita svensk klinisk expert. Även om denna uppskattning bedöms vara det mest relevanta tillgängliga underlaget medför det dock en medelhög osäkerhet i avsaknad av studieresultat. Denna medelhöga osäkerhet får en viss påverkan på analysens slutresultat, dock inte i tillräcklig utsträckning för att förändra en sammanvägd bedömning. Osäkerheterna bör alltså kunna accepteras.

6.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att [---] patienter kan vara aktuella för genexpressionsanalys med Prosigna inom gruppen av alla nodenonnegativa kvinnor. Företaget uppskattar att runt [-] procent av patienterna i den analyserade populationen (No) kommer att testas med Prosigna år 2026. Detta motsvarar en omsättning om [--] miljoner kronor per år.

TLV:s bedömning:

Utifrån patientpopulationen som beskrivs i det svenska vårdprogrammet bedömer TLV att företagets patientunderlag är överskattat. Utdrag från NKBC visar att TLV:s grundscenariot omfattar cirka 1 000 patienter per år. [-----]

-----]

6.4 Samlad bedömning av resultaten

Den samlade bedömningen utgår från produktens förmåga att öka precisionen vid beslut om kemoterapi. Patientpopulationen består av kvinnliga bröstcancerpatienter utan lymfkörtelmetastaser med tumörer som är större än 10 mm, ER-positiva, HER2-negativa samt har tumörgrad 2.

TLV presenterar ett resultat där kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för grundscenariot är cirka 206 846 kronor vid användning av Prosigna jämfört med enbart klinisk-patologisk bedömning.

TLV bedömer att osäkerheten i det hälsoekonomiska resultatet är medelhögt, vilket får en viss påverkan på analysens slutresultat. Dessa osäkerheter är dock inte så stora att de påverkar slutsatsen kring produktens kostnadseffektivitet.

7 Uppföljning

TLV bedömer att det ur ett hälsoekonomiskt perspektiv vore värdefullt att följa upp framtida användning av genexpressionsanalyser i svensk sjukvård. En viktig faktor som det idag saknas publicerade svenska data på är hur testresultatet påverkar handläggningen, det vill säga hur stor andel av patienterna med låg respektive hög genomisk risk som får cytostatika. Om testresultat skulle registreras nationellt och kunna kopplas till enskilda patienter, vore en sådan utvärdering värdefull för att förstå testets påverkan i beslutsfattandet. En sådan registrering skulle också möjliggöra en systematisk uppföljning av hur användning av testet påverkar kliniska utfallsmått i form av återfall och överlevnad inom svensk sjukvård.

Om vårdprogrammets rekommendationer förändras framöver, till exempel på basen av ny evidens, kan även TLV:s hälsoekonomiska bedömning behöva följas upp och eventuellt uppdateras.

8 Referenser

- [1] Janusinfo Region Stockholm. (2020, 2021-05-06). *MTP-rådet har beslutat att nationellt utvärdera gendiagnostik för bröstcancer*. Available: <https://www.janusinfo.se/nationelltinforandeavmedicinteknik/nyheter/nyheter/mtp-radetharbeslutatattnationelltutvarderagendiagnostikforbrostcancer.5.6e6379371740c0ab3fef36ff.html>
- [2] Socialstyrelsen och Cancerfonden, "Cancer i siffror 2018 – Populärvetenskapliga fakta om cancer," 2018. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2018-6-10.pdf>
- [3] H Lindman. (2021, 2021-04-28). *Bröstcancer, utredning*. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/brostcancer-utredning/>
- [4] Folkhälsomyndigheten. (2021, 2021-04-28). *Dödlighet i bröstcancer*. Available: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/tolkad-rapportering/folkhalsans-utveckling/resultat/halsa/brostcancer-dodlighet/>
- [5] Regionala cancercentrum i samverkan, "Bröstcancer - Nationellt vårdprogram," 3.4 ed, 2020.
- [6] Svensk förening för patologi, "Kvalitetsbilaga för bröstpatologi (KVASt-bilaga)," 1 ed, 2020.
- [7] JA Sparano. (2020, 2021-04-28). *Breast Cancer Staging*. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/2007112-overview>
- [8] A. Prat, M. J. Ellis, and C. M. Perou, "Practical implications of gene-expression-based assays for breast oncologists," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 9, pp. 48-57, Dec 6 2011.
- [9] J. Holm, N. Y. Yu, A. Johansson, A. Ploner, P. Hall, L. S. Lindstrom, *et al.*, "Concordance of Immunohistochemistry-Based and Gene Expression-Based Subtyping in Breast Cancer," *JNCI Cancer Spectr*, vol. 5, p. pkaa087, Feb 2021.
- [10] S. Badve, D. J. Dabbs, S. J. Schnitt, F. L. Baehner, T. Decker, V. Eusebi, *et al.*, "Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists," *Mod Pathol*, vol. 24, pp. 157-67, Feb 2011.
- [11] A. Godoy-Ortiz, A. Sanchez-Munoz, M. R. Chica Parrado, M. Alvarez, N. Ribelles, A. Rueda Dominguez, *et al.*, "Deciphering HER2 Breast Cancer Disease: Biological and Clinical Implications," *Front Oncol*, vol. 9, p. 1124, 2019.
- [12] K. V. Ballman, "Biomarker: Predictive or Prognostic?," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 3968-71, Nov 20 2015.
- [13] R. Peto, C. Davies, J. Godwin, R. Gray, H. C. Pan, M. Clarke, *et al.*, "Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials," *Lancet*, vol. 379, pp. 432-44, Feb 4 2012.
- [14] WHO, "Early Stage Breast Cancer. 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines.," 2014. Available: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/applications/EarlyStageBreast.pdf?ua=1
- [15] Regionala Cancercentrum i samverkan. (2021). *Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC)*. Available: <https://statistik.incanet.se/brostcancer/>
- [16] Svenska Bröstcancergruppen/Swedish Breast Cancer Group (SweBCG). (2021-05-11). Available: <http://www.swebcg.se/>
- [17] H Lindman. (2021, 2021-05-05). *Bröstcancer, primärbehandling*. Available: <https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/onkologi/brostcancer-primarbehandling/>
- [18] Svenska Bröstcancergruppen, "Kirurgisk och onkologisk behandling av bröstcancer - SweBCGs behandlingsrekommendationer," 2020. Available: http://www.swebcg.se/wp-content/uploads/2020/12/SweBCGs-kortversion-av-nationella-VP202101-202105_f%C3%B6r-publicering_201231.pdf

- [19] Region Jönköpings län. (2018, 2021-05-05). *Behandlingsbiverkningar vid bröstcancer*. Available: <https://plus.rjl.se/infopage.jsf?nodeId=39799&childId=14408>
- [20] H. A. Azim, Jr., E. de Azambuja, M. Colozza, J. Bines, and M. J. Piccart, "Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer," *Ann Oncol*, vol. 22, pp. 1939-1947, Sep 2011.
- [21] Mayo Clinic. (2021-05-05). *Chemotherapy for breast cancer*. Available: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/chemotherapy-for-breast-cancer/about/pac-20384931>
- [22] S. Harnan, P. Tappenden, K. Cooper, J. Stevens, A. Bessey, R. Rafia, *et al.*, "Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a systematic review and economic analysis," *Health Technol Assess*, vol. 23, pp. 1-328, Jun 2019.
- [23] J. M. Bartlett, J. Bayani, A. Marshall, J. A. Dunn, A. Campbell, C. Cunningham, *et al.*, "Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others," *J Natl Cancer Inst*, vol. 108, Sep 2016.
- [24] Veracyte, "Package Insert Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay," 10 ed: Veracyte, 2019.
- [25] J. S. Parker, M. Mullins, M. C. Cheang, S. Leung, D. Voduc, T. Vickery, *et al.*, "Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes," *J Clin Oncol*, vol. 27, pp. 1160-7, Mar 10 2009.
- [26] I. Sestak, R. Buus, J. Cuzick, P. Dubsy, R. Kronenwett, C. Denkert, *et al.*, "Comparison of the Performance of 6 Prognostic Signatures for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial," *JAMA Oncol*, vol. 4, pp. 545-553, Apr 1 2018.
- [27] M. Dowsett, C. Allred, J. Knox, E. Quinn, J. Salter, C. Wale, *et al.*, "Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial," *J Clin Oncol*, vol. 26, pp. 1059-65, Mar 1 2008.
- [28] M. Gnant, M. Filipits, R. Greil, H. Stoeger, M. Rudas, Z. Bago-Horvath, *et al.*, "Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone," *Ann Oncol*, vol. 25, pp. 339-45, Feb 2014.
- [29] W. Jonat, M. Gnant, F. Boccardo, M. Kaufmann, A. Rubagotti, I. Zuna, *et al.*, "Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis," *Lancet Oncol*, vol. 7, pp. 991-6, Dec 2006.
- [30] S. Ward, A. Scope, R. Rafia, A. Pandor, S. Harnan, P. Evans, *et al.*, "Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis," *Health Technol Assess*, vol. 17, pp. 1-302, Oct 2013.
- [31] G. H. de Bock, H. Putter, J. Bonnema, J. A. van der Hage, H. Bartelink, and C. J. van de Velde, "The impact of loco-regional recurrences on metastatic progression in early-stage breast cancer: a multistate model," *Breast Cancer Res Treat*, vol. 117, pp. 401-8, Sep 2009.
- [32] R. J. Thomas, M. Williams, C. Marshall, J. Glen, and M. Callam, "The total hospital and community UK costs of managing patients with relapsed breast cancer," *Br J Cancer*, vol. 100, pp. 598-600, Feb 24 2009.
- [33] A. C. Wolff, A. L. Blackford, K. Visvanathan, H. S. Rugo, B. Moy, L. J. Goldstein, *et al.*, "Risk of marrow neoplasms after adjuvant breast cancer therapy: the national comprehensive cancer network experience," *J Clin Oncol*, vol. 33, pp. 340-8, Feb 1 2015.

- [34] W. Miller, J. Holden, E. George, and K. Stein, "NICE guidance on azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes, chronic myelomonocytic leukaemia, and acute myeloid leukaemia," *Lancet Oncol*, vol. 12, pp. 326-7, Apr 2011.
- [35] J. L. Caswell-Jin, S. K. Plevritis, L. Tian, C. J. Cadham, C. Xu, N. K. Stout, *et al.*, "Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review," *JNCI Cancer Spectr*, vol. 2, p. pky062, Nov 2018.
- [36] M. Lidgren, N. Wilking, B. Jonsson, and C. Rehnberg, "Health related quality of life in different states of breast cancer," *Qual Life Res*, vol. 16, pp. 1073-81, Aug 2007.
- [37] H. E. Campbell, D. Epstein, D. Bloomfield, S. Griffin, A. Manca, J. Yarnold, *et al.*, "The cost-effectiveness of adjuvant chemotherapy for early breast cancer: A comparison of no chemotherapy and first, second, and third generation regimens for patients with differing prognoses," *Eur J Cancer*, vol. 47, pp. 2517-30, Nov 2011.
- [38] T. Younis, D. Rayson, and C. Skedgel, "The cost-utility of adjuvant chemotherapy using docetaxel and cyclophosphamide compared with doxorubicin and cyclophosphamide in breast cancer," *Curr Oncol*, vol. 18, pp. e288-96, Dec 2011.
- [39] J. Karnon, G. R. Kerr, W. Jack, N. L. Papo, and D. A. Cameron, "Health care costs for the treatment of breast cancer recurrent events: estimates from a UK-based patient-level analysis," *Br J Cancer*, vol. 97, pp. 479-85, Aug 20 2007.