

# Hälsoekonomisk bedömning av Oncotype DX Breast Recurrence Score Test

**Användningsområde**

Genexpressionsanalys av bröstcancertumörer 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: Exact Sciences

Diarienummer: 2713/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

---

## Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

### Inom förmånen

<b>Ansökt/fastställt AIP eller AUP</b>	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt.  Begreppet listpris används inte.
<b>Kostnaden för läkemedlet efter återbäring</b>	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.
<b>Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
<b>Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel</b>	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
<b>Behandlingskostnad</b>	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

<b>Apotekens försäljningspris</b>	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

<b>Avtalat pris</b>	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.
<b>Företagets pris</b>	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. Klinisk-patologisk riskbedömning är en sammantagen bedömning av bland annat tumörens biologiska egenskaper, eventuell tumörspridning i kroppen och patientens ålder.
- Oncotype DX är ett molekyldiagnostiskt test som genom genexpressionsanalys av tumörvävnaden uppskattar risken för att utveckla fjärrmetastaser samt den relativa effekten av cytostatikabehandling.
- Oncotype DX 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.
- Oncotype DX har bland annat utvärderats i en stor prospektiv randomiserad studie för bröstcancerpatienter utan lymfkörtelmetastaser (TAILORx).
- Oncotype DX är under utvärdering i en stor prospektiv randomiserad studie för bröstcancerpatienter med lymfkörtelmetastaser (RxPONDER).
- 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. Oncotype DX ingår i den grupp genexpressionsanalyser som vårdprogrammet tar upp.
- Patientpopulationen i TLV:s grundscenario 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 Oncotype Dx bedöms utifrån en kostnadsnyttoanalys.
- TLV:s samlade bedömning utgår från produktens förmåga att undvika under- och överbehandling av cytostatika.
- Resultaten drivs i hög grad av produktens förmåga att förutsäga den förväntade relativa nyttan av cytostatika (prediktiv förmåga) och därmed reducera både under- och överbehandling. Den ökade precisionen genererar både hälsovinster och kostnadsbesparingar.
- Företaget uppger en kostnad om 32 539 kronor exklusive moms per analys av en patient med Oncotype DX. I kostnaden ingår all administration och logistik.
- Totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY) i grundscenariot är i genomsnitt 0,24 med en kostnadsbesparing på cirka 50 532 kronor i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning. Grundscenariot i den hälsoekonomiska utvärderingen

pekar således på att användningen av Oncotype DX ger större nytta till en lägre kostnad (dominerar dagens strategi).

- Osäkerheterna i resultaten är medelhög och ligger främst i sannolikhetsövergångar kopplade till Oncotype DX prediktiva förmåga. Dessa osäkerheter är dock inte så stora att de påverkar slutsatsen kring produktens kostnadseffektivitet.
- De första resultaten från RxPONDER har presenterats på en konferens men ännu inte publicerats i någon referentgranskad tidskrift, vilket medför en viss osäkerhet för subanalysen av patienter med lymfkörtelmetastaser. Enligt företaget kommer de första resultaten från RxPONDER snart publiceras i en artikel.

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

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Bakgrund.....</b>	<b>1</b>
1.1	Beställningens omfattning och avgränsningar .....	1
1.2	Begrepp och förkortningar.....	2
<b>2</b>	<b>Bröstcancer .....</b>	<b>3</b>
2.1	Epidemiologi .....	3
2.2	Diagnostik .....	3
2.3	Behandling .....	7
2.4	Genexpressionsanalys.....	7
2.5	TLV:s diskussion .....	9
<b>3</b>	<b>Den medicintekniska produkten Oncotype DX .....</b>	<b>11</b>
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
<b>4</b>	<b>Kliniska effekt och patientnytta.....</b>	<b>14</b>
4.1	Kliniska studier .....	14
4.2	Andra utvärderingar .....	16
4.3	TLV:s diskussion .....	16
<b>5</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>18</b>
5.1	Effektått .....	19
5.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	23
<b>6</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>26</b>
6.1	Företagets grundscenario.....	26
6.2	TLV:s grundscenario .....	28
6.3	Budgetpåverkan.....	30
6.4	Samlad bedömning av resultaten .....	31
<b>7</b>	<b>Uppföljning .....</b>	<b>32</b>
<b>8</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>33</b>

# 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

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



## 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 bröstskorgsvägg eller hud
<b>N – Lymfkörtelstatus (regionalt)</b>	
N0:	inga lymfkörtelmetastaser
N1:	1–3 lymfkörtelmetastaser
N2:	4–9 lymfkörtelmetastaser
N3:	> 9 lymfkörtelmetastaser eller spridning till lymfkörtlar vid bröstbenet eller nyckelbenet
<b>M – Fjärrmetastaser</b>	
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

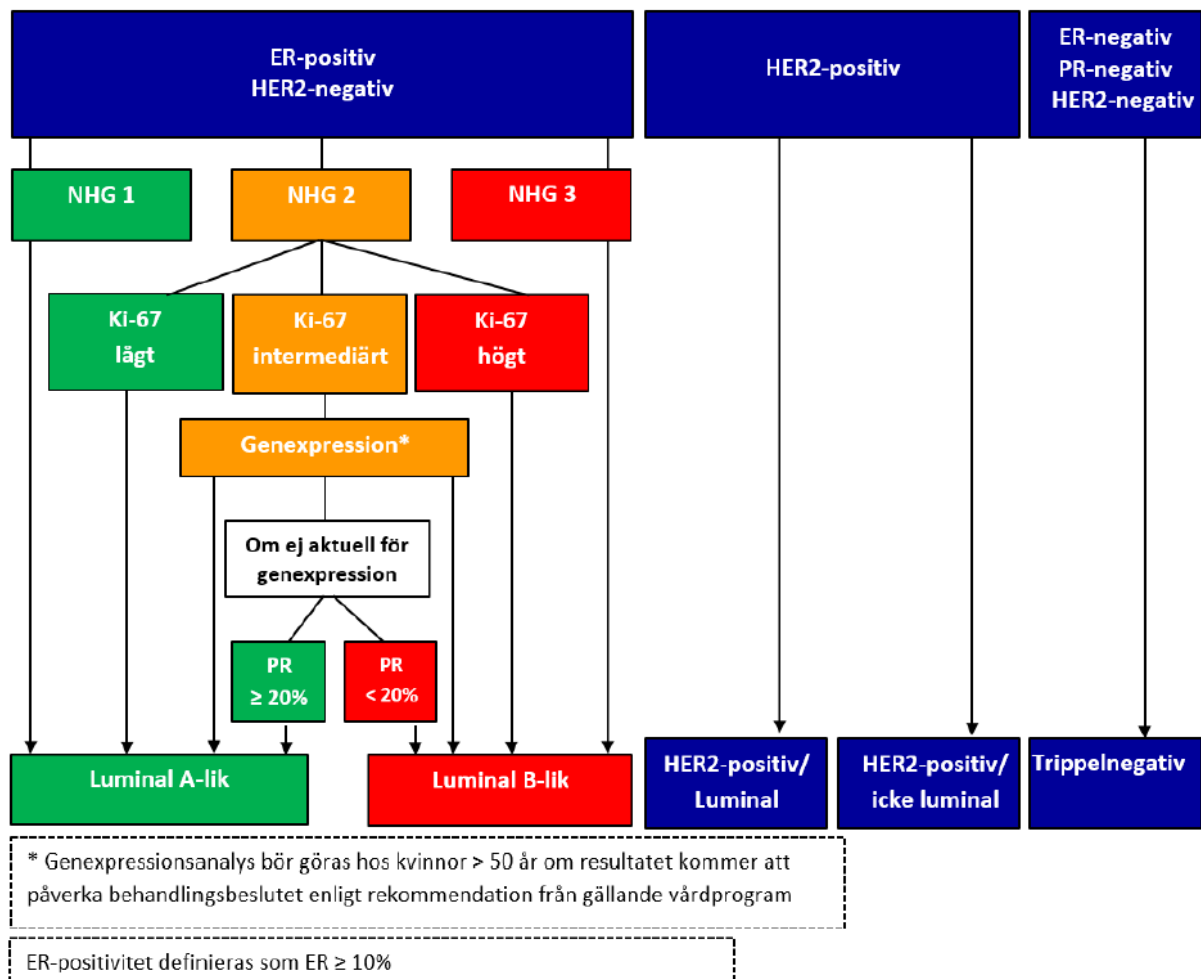
**Grad** beskriver tumörens utseende vid mikroskopisk undersökning. Baserat på i vilken utsträckning tumören bildar körtelstrukturer, hur avvikande cellkärnorna är, samt mängden celldelningar (mitoser), tilldelas tumören en gradering från 1 till 3 enligt Nottingham Histologic Grade (NHG). Ju högre grad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

<b>Antal fall</b>	2018–2019	7 984
<b>Ålder</b>	35–50 år	16%
	51–75 år	84%
	Median	64 år
<b>Tumörstorlek</b>	≤10 mm	29%
	11–20 mm	46%
	21–50 mm	21%
	>50 mm	3%
	Uppgift saknas	1%
<b>Lymfkörtelstatus</b>	N0	77%
	N1 (mikrometastaser)	5%
	N1	15%
	N2	3%
<b>Tumörgrad</b>	1	26%
	2	59%
	3	15%
	Uppgift saknas	0%
<b>Molekylär subtyp</b>	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 immunohistokemiska 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).

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 myeloid 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 Oncotype DX

Produktens fullständiga namn är Oncotype DX Breast Recurrence Score Test men kommer för enkelhetens skull att i rapporten refereras till som Oncotype DX. Företaget som tillhandahåller Oncotype DX är Exact Sciences, härafter benämnt företaget.

### 3.1 Teknisk beskrivning

Oncotype DX är ett genetiskt test som kvantifierar uttrycket hos 21 gener (16 cancerrelaterade gener och 5 referensgener) i tumörvävnad genom RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*). De cancerrelaterade generna är associerade med proliferation, invasivitet, hormonreceptorer och HER2. Dessa genes uttryck används sedan för att beräkna ett så kallat *Recurrence Score (RS)* mellan 0 och 100.

Analysen utförs på formalinfixerad, paraffinbäddad vävnad. Vävnaden skickas till företagets laboratorium i USA där analysen sker. Det material som skickas till företaget är en paraffinkloss med tumör *eller* femton ofärgade snitt av vävnaden från klossen (seriesnittade, 5 µm). Företaget uppger att tumörcellhalten bör vara minst 50 procent och med minst 2 mm invasiv cancer. Resultaten är oftast tillgängliga inom en vecka från det datum då provet anländer till företagets laboratorium och kan nås via en portal online eller via fax.

### 3.2 Avsedd användning

#### 3.2.1 CE-märkning

Företaget uppger att hårdvaran för Oncotype DX inte är CE-märkt då det enligt EU-direktiv 98/79/EG för medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDD) inte krävs när all analys sker i USA. Företaget uppger att CE-märkning dock kommer att krävas i och med att den nya EU-förordningen 2017/746 om medicintekniska produkter för in vitro-diagnostik (IVDR) börjar tillämpas fullt ut i maj 2022. Detta beror på att IVDR, till skillnad från IVDD, innefattar krav på CE-märkning även för in vitro-diagnostik som tillhandahålls via distansförsäljning. Som ett delsteg inför att CE-märka Oncotype DX till maj 2022 har företaget i januari 2021 upprättat en EU-försäkran om överensstämmelse med kraven enligt IVDD för mjukvaran som beräknar analysresultaten. Mjukvaran är därmed CE-märkt.

#### 3.2.2 Indikationer enligt företaget

Oncotype är avsett för alla patienter med tidig bröstcancer (stadium I-IIIa) som är nodnegativa eller har maximalt tre positiva lymfkörtlar och vars tumörer är ER-positiva, HER2-negativa, se tabell 3 [22, 24]. Enligt kommunikation med företaget är testet även validerat för patienter med 4-9 positiva lymfkörtlar (N2), men då erhålls enbart prognostisk information.

Tabell 3 Patient- och tumörkaraktäristika för vilka Oncotype DX är avsett

Ålder	T-stadium	N-stadium	M-stadium	Receptorstatus
Alla	1-3	0-1 (-2)	0	ER+, HER2-

Oncotype är avsett att utgöra ett komplement till den konventionella kliniska och patologiska riskbedömning som görs inför beslut som rör adjuvant systemisk behandling. Företaget uppger att RS kan användas för två syften:

- **Prognostisk** information genom att uppskatta tioårsrisken för att utveckla fjärrmetastaser hos patienter som enbart behandlas med hormonterapi.
- **Prediktiv** information genom att uppskatta den förväntade relativa nyttan av kemo-terapi.

RS 0-25 klassificeras som låg poäng och 26-100 som hög. Företaget uppger att majoriteten av nodnegativa samt postmenopausala nodpositiva bröstcancerpatienter med RS 0-25 inte kommer få en kliniskt signifikant nytta av cytostatikabehandling. Patienter med RS 26-100 har

däremot visats få en kliniskt signifikant nytta av cytostatika. Testet är således tänkt att minska såväl över- som underbehandling. Dessutom hävdar företaget att Oncotype DX kan förutsäga effekten av kemoterapi, där de med hög RS får en relativt sett större nytta av cytostatika (prediktiv förmåga).

Tidigare använde företaget en riskstratifiering av RS i tre grupper: låg, mellan och hög. Olika gränser för mellangruppen har använts i olika studier (18-30 respektive 11-25). Av denna anledning används tre RS-grupper i företagets hälsoekonomiska modell.

### **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 expert (JH) används Oncotype DX i Sverige idag, men oklart i vilken omfattning.

## **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. Enligt beskrivning i avsnitt 3.1 kan patologilaboratoriet antingen skicka en paraffinkloss eller femton ofärgade snitt från klossen monterade på objektglas. Om hela klossen skickas behöver klossen plockas fram från klossarkivet och därefter behövs administrativa åtgärder för att skicka klossen. Om ofärgade snitt skickas behöver patologilaboratoriet dessutom producera dessa snitt. Paraffinklossar returneras efter analys, men inte inskickade glas. Företaget uppger att RNA som blir över vid analysen kan komma att användas anonymt för laboratoriets kvalitetskontroller.

Enligt TLV:s kliniska expert (AE) kan det försvåra kompletterade analyser om man skickar en kloss, eftersom den då under en period inte finns tillgänglig. Experten menar också att när man skickar ett fixt antal glas så finns risk att man gör av med mer tumörvävnad än nödvändigt, eftersom alla glas kanske inte behövs för analysen. Även detta kan försvåra eller omöjliggöra kompletterande analyser om det inte finns tillräckligt med tumör kvar i klossen.

## **3.4 Juridiska aspekter**

Vävnaden skickas till USA för analys (se avsnitt 3.1), vilket innebär att känsliga personuppgifter i form av biologiskt material och pseudoanonymiserad patientdata skickas till en mottagare utanför EU/EES. Personuppgiftsöverföringar till USA har tidigare kunnat ske med stöd av Privacy Shield-avtalet mellan EU och USA, men EU-domstolen har nyligen slagit fast i det så kallade Schrems II-målet (C-311/18) att avtalet inte ger ett tillräckligt skydd för personuppgifter när dessa överförs till USA och att det därför inte längre är tillåtet för personuppgiftsansvariga i EU att använda Privacy Shield som grund för att överföra personuppgifter till mottagare i landet. EU-domstolens ogiltigförklarande av Privacy Shield-avtalet är något som behöver beaktas om produkten ska användas inom svensk sjukvård och regionerna bör därför utreda om det finns andra juridiska lösningar för att kunna överföra personuppgifter till USA.

Företaget har uppgett att de är villiga att upprätta avtal och beställningscentra för att skydda överföringen av pseudoanonymiserad data till USA.

## **3.5 TLV:s diskussion**

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

TLV delar företagets bedömning att konventionell klinisk-patologisk riskbedömning utan tillägg av genexpressionsanalys utgör det relevanta jämförelsealternativet.

Analysen utförs på tumörvävnad som tillvaratas vid rutindiagnostik av bröstcancer. Metoden kräver därför ingen extra provtagning och innebär inga extra moment för patienten.

Analysens krav på en tumörcellshalt om minst 50 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 riskbedömning utan tillägg av genexpressionsanalys utgör det relevanta jämförelsealternativet.

## 4 Kliniska effekt och patientnytta

Oncotype DX har utvärderats i flera studier. Nedan återges endast dem som företaget lyfter som mest centrala samt en systematisk översiktsartikel som har tittat på olika genexpressionsanalyser inklusive Oncotype DX.

### 4.1 Kliniska studier

#### 4.1.1 TAILORx

Figur 3 Sammanfattning

Sparano et al. 2015 [25] Sparano et al. 2018 [26] Sparano et al. 2019 [27] Sparano et al. 2020 [28]	<b>Design</b>	Prospektiv randomiserad
	<b>Hypotes</b>	<i>Non-inferiority</i> för endokrin behandling jämfört med endokrin behandling med tillägg av kemoterapi
	<b>Population</b>	N = 10 253 (Sparano 2015), 9 719 (Sparano 2018 och 2020), 9 427 (Sparano 2019) Ålder: 23-75 år, medel 56 år (Sparano 2020) Nodstatus: N0 Receptorstatus: HR+, HER2- Tumörstorlek (Sparano 2015): T1-T2 (8% < 10 mm i grupperna med RS 0-10 respektive 11-25) Tumörgrad (Sparano 2018): 1-3 (27% grad 1, 56% grad 2, 18% grad 3)
	<b>Intervention</b>	Enbart endokrin terapi i gruppen med RS 11-25
	<b>Kontroll</b>	Endokrin terapi med tillägg av kemoterapi i gruppen med RS 11-25
	<b>Utfallsmått</b>	Primärt: sjukdomsfri överlevnad (inkluderande återfall i bröstcancer eller annan cancer undantaget icke-melanocytär hudcancer) Sekundärt: fjärrmetastastfritt intervall, återfallsfritt intervall och total överlevnad.

En prospektiv randomiserad studie som mellan 2006-2010 inkluderade 10 253 kvinnor i åldrarna 18-75 år med HR+/HER2- nodnegativ bröstcancer (ålderskriteriet var 18-75 år, dock oklart om några patienter under 23 år deltog). Patienterna skulle uppfylla kriterierna för att rekommenderas kemoterapi enligt kliniska riktlinjer (National Comprehensive Cancer Network) [25]. För alla patienter fanns en Oncotype DX Recurrence Score (RS) där de med RS 0-10 enbart fick endokrin behandling och de med 26-100 även fick kemoterapi. Patienter med RS 11-25 randomiserades till att enbart få endokrin terapi alternativt endokrin terapi plus kemoterapi. Studiens primära utfallsmått var sjukdomsfri överlevnad (inkluderande återfall i bröstcancer eller annan cancer undantaget icke-melanocytär hudcancer). Sekundära utfallsmått var fjärrmetastastfritt intervall, återfallsfritt intervall och total överlevnad.

Bland patienterna hade 16% RS 0-10 (låg genomisk risk), 67% RS 11-25 (intermediär genomisk risk) och 17% RS 26-100 (hög genomisk risk) [25]. I lågriskgruppen (*intention-to-treat*) var efter fem år sjukdomsfri överlevnad 93,8% (95% konfidensintervall, KI 92,4-94,9) och fjärrmetastastfri överlevnad 99,3% (95% KI 98,7-99,6). Slutsatsen var att denna grupp kan besparas cytostatika [25].

Studien dimensionerades för att kunna testa *non-inferiority* av endokrin terapi kontra endokrin terapi plus kemoterapi i gruppen med RS 11-25. I en uppföljande artikel argumenterar författarna att man för *intention-to-treat* populationen påvisat denna *non-inferiority* avseende nioårig sjukdomsfri överlevnad (hazard ratio 1,08 med 95% KI 0,94-1,24) samt för de sekundära utfallsmåtten [26]. I en explorativ analys av olika subgrupper sågs dock en liten, men kliniskt relevant, nytta av kemoterapi för kvinnor som var 50 år eller yngre och hade ett RS på 16-25 [26, 27].

I en sekundär analys av TAILORx tittade man på om klinisk riskbedömning med den modifierade algoritmen modifierad Adjuvant!Online (mA!O), som användes i MINDACT-studien, adderade prognostisk information utöver RS [26, 29]. Bland totalt 9 427 patienter där denna

information gick att få fram, hade 70% låg klinisk risk och 30% hög klinisk risk. Bland patienterna med låg klinisk risk hade 9% hög genomisk risk (RS 26-100) och bland dem med hög klinisk risk hade 73% låg genomisk risk (RS 0-25) [27]. Klinisk riskbedömning adderade prognostisk information avseende metastasfritt intervall för grupperna med intermediär och hög genomisk risk. Klinisk risk var inte prediktiv avseende nyttan av kemoterapi i gruppen med intermediär genomisk risk (RS 11-25).

#### **4.1.2 RxPONDER**

En pågående prospektiv randomiserad studie där de första resultaten nedan kommer från ett abstract på ett bröstcancersymposium 2020 [30]. Enligt företaget kommer de första resultaten snart att publiceras i en artikel.

Inklusionskriterier var kvinnor 18 år eller äldre med HR+/HER2- bröstcancer med 1-3 regionala lymfkörtelmetastaser samt RS 0-25. Patienterna randomiserades till enbart endokrin terapi alternativt endokrin terapi plus kemoterapi, och stratifierades utifrån RS (0-13 vs. 14-25), menopausal status respektive axillutrymning vs. sentinel node biopsi. Primärt utfallsmått är kemoterapins påverkan på överlevnad fri från invasiv cancer och huruvida effekten korrelerar med RS. Av 9 383 screenade kvinnor randomiserades 5 083 patienter. Vid en medianuppföljning på 5,1 år har man inte sett någon skillnad mellan behandlingsgrupperna för postmenopausala kvinnor och för denna grupp dras slutsatsen att enbart endokrin behandling räcker. För premenopausala kvinnor finns dock en tydlig vinst med tillägg av kemoterapi. Patienterna kommer att följas upp i 15 år.

#### **4.1.3 Paik et al.**

En retrospektiv analys av en prospektiv studie (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B20 trial, NSABP-B20) som år 1988-1993 randomiserade patienter till att få endokrin behandling respektive endokrin behandling i kombination med kemoterapi [31, 32]. NSABP-B20 inkluderade 2 306 nodnegativa patienter med ER-positiva tumörer, drygt hälften av patienterna var över 50 år. I Paik et al. analyserades tumörmaterial från 651 av dessa patienter med Oncotype DX.

Av dessa 651 patienter klassificerade Oncotype DX 54% som låg risk (RS 0-17), 21% intermediär risk (RS 18-30) och 25% klassificerades som hög risk (RS 31-100). Syftet med studien var att undersöka huruvida RS hade prediktiv förmåga avseende effekten av kemoterapi. Det primära utfallsmåttet var frihet från fjärrmetastaser efter 10 år.

Patienter med hög risk (RS 31-100) hade en signifikant nytta av kemoterapi med en relativ risk på 0,26 (95% KI 0,13-0,53) och en absolut minskning i tioårig risk för fjärrmetastas på i snitt 27,6%. De med en låg risk (RS 0-17) hade enligt studien minimal, om någon, nytta av kemoterapi med en relativ risk på 1,31 (95% KI 0,46-3,78). I den intermediära gruppen (RS 18-30) kunde man inte utesluta en kliniskt betydelsefull nytta av kemoterapi.

#### **4.1.4 Albain et al.**

En retrospektiv analys av en prospektiv studie (Southwest Oncology Group 8814, SWOG 8814) som år 1989-1995 randomiserade patienter till att få endokrin behandling, kemoterapi följt av endokrin behandling respektive endokrin behandling parallellt med kemoterapi [33, 34]. SWOG 8814 inkluderade nodpositiva postmenopausala patienter med HR-positiva tumörer. I Albain et al. analyserades tumörmaterial från 367 av dessa patienter (40% av huvudstudien) med Oncotype DX.

Avseende sjukdomsfri överlevnad såg man ingen uppenbar nytta av kemoterapi i gruppen med RS 0-17 eller 18-30, men däremot en statistiskt signifikant nytta vid RS 31-100. En svaghet med studien som författarna tar upp och som de menar även gäller studien av Paik et al. är att resultaten baseras på äldre standarder av kemoterapi, varför den prediktiva förmågan hos RS

kan skilja sig med dagens behandlingsregimer [31]. Dessutom påpekas att det är osäkert om resultaten gäller premenopausal kvinnor.

## 4.2 Andra utvärderingar

### 4.2.1 Systematisk översiktsartikel, Harnan et al.

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

Det *prognostiska värdet* bedömdes på basen av elva distinkta studiepopulationer där sju var reanalyser av randomiserade kontrollerade studier och fyra var retrospektiva kohortstudier. Tioårigt fjärrmetastafritt intervall i lågriskgruppen hos nodnegativa patienter låg i intervallet 93-97% och i intermediärgruppen 86-100%. Analysen indikerar att Oncotype DX har prognostisk förmåga med statistiskt signifikant skillnad mellan låg- och högriskgrupper för olika återfallsåterfallsmått. Oncotype DX adderar prognostiskt värde utöver de vanligaste klinisk-patologiska variablerna ålder, grad, tumörstorlek och lymfkörtelstatus.

Det *prediktiva värdet* för nyttan av kemoterapi bedömdes utifrån fem studiepopulationer i tio publikationer och ett konfidentiellt manuskript. Två studier var reanalyser av randomiserade kontrollerade studier och tre var observationsstudier. Harnan et al. bedömer att det finns viss evidens för att Oncotype DX kan prediktera nyttan av kemoterapi.

Den *kliniska nyttan* bedömdes utifrån fem dataset i nio publikationer och ett konfidentiellt manuskript. TAILORx var den enda studien som randomiserade patienter till behandling utifrån test kontra klinisk praxis, men studien var inte publicerad vid genomgången av Harnan et al. och återges i stället ovan (avsnitt 4.1.1). Bland patienter utan lymfkörtelmetastaser gavs kemoterapi till 1-12% i lågriskgruppen (RS < 18), 26-43% i intermediärgruppen (RS 18-30) och 89-90% i högriskgruppen (RS 31-100). För femårigt fjärrmetastafritt intervall hamnade lågriskgruppen mellan 95,9-99,6%. Slutsatsen drogs att en låg risk enligt RS tycktes medföra låg andel som fick kemoterapi och med acceptabelt utfall. Det gick inte att dra några slutsatser huruvida Oncotype DX förbättrade utfallet för intermediär- och högriskgruppen.

## 4.3 TLV:s diskussion

Slutsatsen om Oncotype DX prediktiva förmåga utifrån studierna Paik et al. och Albain et al. har diskuterats [22]. En invändning är att delar av tumörerna som analyseras i Paik et al. även användes för att definiera RS, vilket kan leda till en överskattning av kemoterapieffekten. I det svenska vårdprogrammet kommenteras Oncotype DX prediktiva förmåga så här: ”Den är den mest validerade metoden avseende den prognostiska betydelsen medan metodens prediktiva värde är inte lika välvaliderat. Det finns visst stöd från randomiserade data om ett potentiellt värde av RS att identifiera patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer som inte får nytta av adjuvant cytostatikabehandling.” [5]. I en systematisk översikt av genexpressionsanalyser tillgängliga i Europa (inklusive Oncotype DX) konstateras att inget genexpressions-test hittills har visats ha prediktiv förmåga i en prospektiv studie [35]. Även Harnan et al. uttrycker sig försiktigt avseende evidensläget för Oncotype DX prediktiva förmåga och Ward et al. (publicerad 2013) efterlyser att mer evidens behövs [22, 36].

Den algoritm, mA!O, som användes för klinisk riskbedömning i TAILORx används inte i Sverige och har enligt TLV:s kliniska experter (VA, BL) validitetsproblem för vissa subgrupper även om den är jämförbar med svensk klinisk riskbedömning på populationsnivå. Detta introducerar en viss osäkerhet vad gäller uppskattade andelar av patienter med hög och låg klinisk risk som får hög respektive låg genomisk risk.

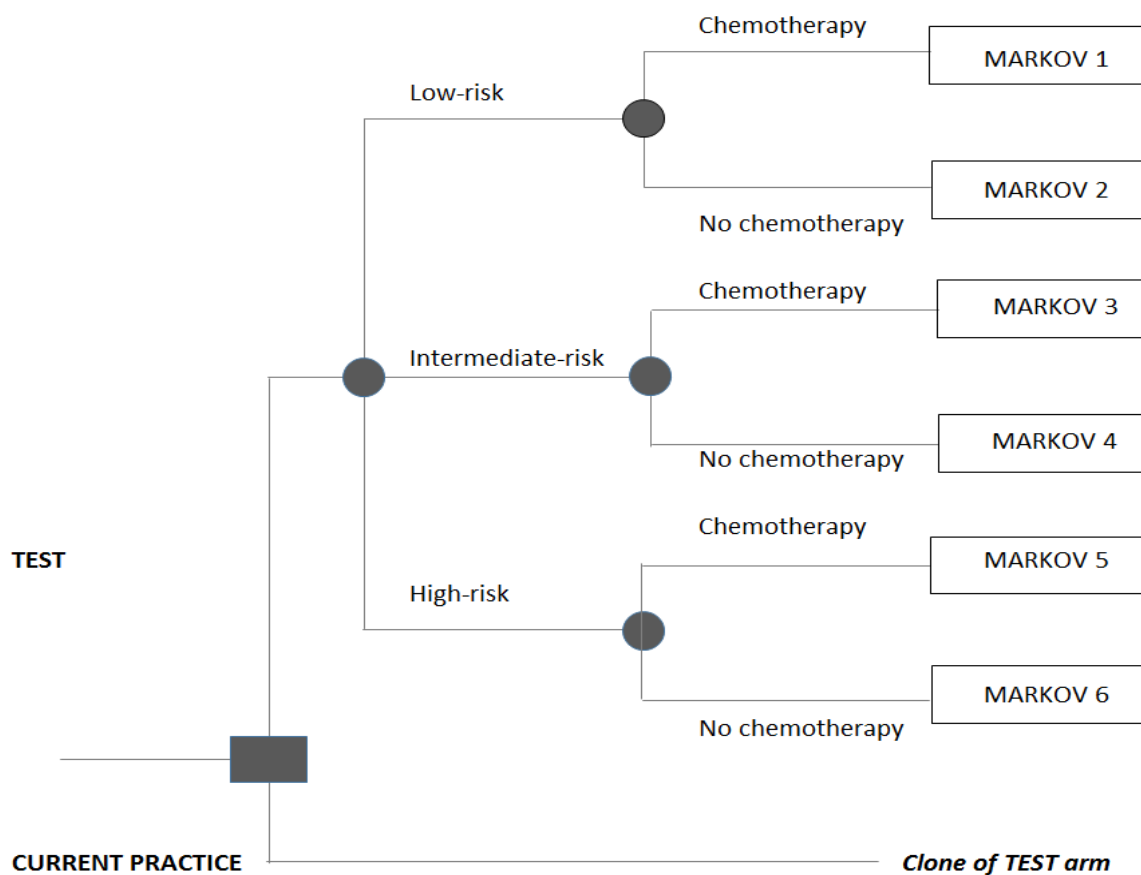
**TLV:s bedömning:** Det vetenskapliga stödet för modellen är grundligt utrett i en nyligen publicerad systematisk översikt som gjordes i samband med en NICE-utvärdering. I det svenska vårdprogrammet tas Oncotype DX upp som en av de kommersiella genexpressionsanalyser som har bäst evidens i relation till den kliniska nyttan och som finns tillgänglig i Europa. Det finns invändningar mot studier som visat på testets prediktiva förmåga och i kombination med bedömningen i Harnan et al. samt det svenska vårdprogrammet bedömer TLV att det finns en osäkerhet kring den prediktiva förmågan.

## 5 Hälsoekonomi

Oncotype Dx 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 med en högre precision i riskklassificering med syfte att undvika under- och överbehandling 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 Oncotype DX 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 4. I modellen klassificeras RS 0-10 som låg risk, RS 11-25 som intermediär risk och RS 26-100 som hög risk.

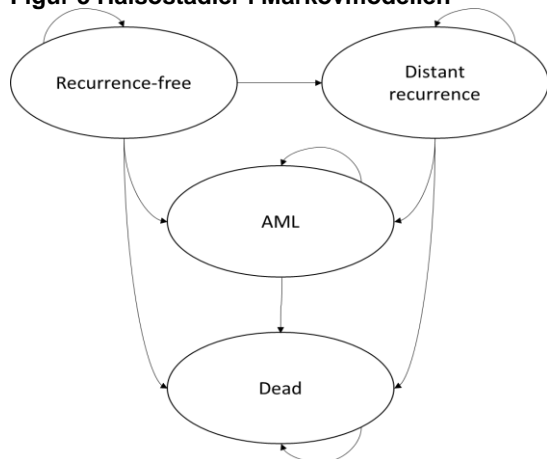
Figur 4 Beslutsträdskomponent i företagets modell



Patienterna i varje arm av beslutsträdet rör sig sedan mellan fyra hälsostadier i Markovmodellen; fri från återfall, fjärrmetastas, långsiktiga biverkningar i form av akut myeloid leukemi (AML) och död (Figur 5). Hälsostadierna är kopplade till kostnader och livskvalitetsvikter. En andel av de patienterna 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 5 Hälsostadier i Markovmodellen**



Populationen som utvärderas i grundscenariot i företagets modell är kvinnor ( $\geq 18$  år) med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer i ett tidigt stadie utan lymfkörtelmetastaser (N0). En subanalys görs även för gruppen med lymfkörtelmetastaser (N1). Patienter i modellen har en startålder på [-] år, som bygger på [-----] för diagnos av bröstcancer i ett tidigt stadie [37].

**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 yngre än 50 år samt kvinnor med tumörgrad 1–3, bedömer TLV att företagets population är bredare än den som presenteras i det svenska vårdprogrammet. TLV har därför bett företaget att inkomma med en anpassad modell. Den anpassade modellen utgör TLV:s grundscenario.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att företagets inkomna modellanpassning i högre grad överensstämmer med den patientpopulation som beskrivs i det svenska vårdprogrammet. TLV antar därför denna modellanpassning som sitt grundscenario.

**5.1 Effektmått**

**5.1.1 Klinisk effekt**

Nedan beskrivs övergångssannolikheter och kliniska effektmått som inkluderas i modellen.

Klassificeringen av patienter i olika riskgrupper utifrån genexpressionsanalys baseras på TAILORx studien, se tabell 4 [26].

**Tabell 4 Andelen patienter i olika riskklasser enligt Recurrence Score (RS)**

Patientgrupp	Riskklasser enligt Oncotype DX RS		
	Låg (RS 0-10)	Mellan (RS 11-25)	Hög (RS 26-100)
Nodnegativa patienter (huvudpopulation)	17%	69%	14%

*Kemoterapianvändning*

Andelen patienter i modellen som får kemoterapi med respektive utan att genexpressionsanalys har utförts framgår i tabell 5. Företaget antar att denna andel är densamma oavsett riskgrupp vid användning av enbart klinisk riskbedömning och baserar andelen på data från

Nationellt kvalitetsregister för bröstcancer (NKBC). För patienter som genomgått genexpressionsanalys baserar företaget sitt antagande på Stemmer et al. [38].

**Tabell 5 Andelen patienter som får kemoterapi, uppdelat i riskklasser**

Patientgrupp	Klinisk riskbedömning				Oncotype Dx			
	Låg	Mellan	Hög	Snitt	Låg (RS 0-10)	Mellan (RS 11-25)	Hög (RS 26-100)	Snitt
Nodnegativa patienter (huvudpopulation)	22%	22%	22%	22%	0%	9,4%	69,9%	16%

#### *Risk för fjärrmetastaser med genexpression*

Sannolikheten att patienter som genomgått genexpression flyttar mellan hälsostadierna fri från återfall till fjärrmetastas beräknades från studien TAILORx samt Paik, se tabell 6 [26, 31]. Företaget antar en konstant risk över tid för att beräkna risken att utveckla fjärrmetastaser över en sexmånadersperiod [-----]. I enlighet med tabell 6 tillämpas samma sexmånadersrisk under de första 10 åren, år 10–15 antas den halveras och därefter upphöra.

**Tabell 6 Risk att utveckla fjärrmetastaser per riskgrupp över en sexmånadersperiod med och utan kemoterapi**

Patientgrupp	Riskklass Genexpressionsanalys	Sexmånadersrisk (utan kemoterapi)	Sexmånadersrisk (med kemoterapi)
Nodnegativa patienter (huvudpopulation)	Låg (RS 0-10)	0,002 [26]	0,002 [26, 31]
	Mellan (RS 11-25)	0,003 [26]	0,003 [26, 31]
	Hög (RS 26-100)	0,029 [26, 31]	0,008 [26, 31]

#### *Risk för fjärrmetastaser utan genexpression*

Sannolikheten att patienter som enbart utgått från klinisk-patologisk bedömning utan kemoterapi flyttar mellan hälsostadierna fri från återfall till fjärrmetastas beräknas från Trans-ATAC-studien och antogs vara 0,006 [39]. För patienter som behandlats med kemoterapi beräknades sannolikheten från en relativ risk som hämtats ur en metaanalys från Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) och antogs i modellen vara 0,005 [13]. Företaget antar en konstant risk över tid för att beräkna risken att utveckla fjärrmetastaser över en sexmånadersperiod [-----]. Samma sexmånadersrisk tillämpas under de första 10 åren, år 10–15 antas den halveras och därefter upphöra.

#### *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. [40]. Företaget tillämpar en kostnad och ett livskvalitetsavdrag vid första cykeln i modellens hälsostadie fjärrmetastas.

#### *Biverkningar till följd av kemoterapi*

##### *Akut myeloisk leukemi*

Patienter kan förflytta sig till hälsostadiet akut myeloisk leukemi (AML) från hälsostadiet fri från återfall samt fjärrmetastas efter att ha fått kemoterapi. Sannolikheten för AML antogs vara 0,6% över en fyraårsperiod, baserat på en studie av Moebus et al. [41].

#### *Mortalitet*

##### *Fri från återfall*

Sannolikheten för att avlida i hälsostadiet fri från återfall antogs vara densamma som för den svenska kvinnliga befolkningen i stort. Företaget applicerade därför svensk mortalitetstabell från 2019.

### *Fjärrmetastas*

Sannolikheten för att avlida i hälsostadiet fjärrmetastas antogs vara 0,099 per sexmånadsperiod, baserat på Thomas et al. [42]. Dödligheten till följd av fjärrmetastaser antas vara densamma för båda subgruppsanalyser och samtliga riskgrupper i modellen.

### *Akut myeloisk leukemi*

Sannolikheten för att avlida i hälsostadiet akut myeloisk leukemi antogs vara 18,2 procent för en femårsperiod, baserat på en svensk registerstudie [43]. Sannolikheten för mortalitet beräknades sedan per sexmånadsperiod till 0,157.

## **TLV:s diskussion**

Andelen patienter som bedöms ha låg (RS 0-10), intermediär (RS 11-25) samt hög (RS 26-100) risk är baserat på TAILORx-studien som utgår från en bredare population än vad som är angivet i det svenska vårdprogrammet. TAILORx inkluderar både pre- och postmenopausala kvinnor med tumörer som har grad 1-3 medan rekommendationerna i vårdprogrammet berör postmenopausala kvinnor med tumörer som har grad 2. För TAILORx redovisas fördelningen av risknivåer uppdelat på tumörgrader i Sparano et al. [26]. För grad 2-tumörer var 18 procent låg risk, 71 procent intermediär risk och 11 procent hög risk. Siffrorna ligger således nära dem för studien som helhet (tabell 5). Studiepopulationen är med avseende på tumörstorlek och gradfördelning relativt lik den svenska populationen (registerutdrag NKBC). Uppskattningen av riskfördelning bedöms därför medföra en låg osäkerhet med marginell påverkan på analysens slutresultat som dessutom skulle underskatta kostnadseffektiviteten. TLV bedömer därför att företagets antagande kring riskklassificeringen är ett konservativt antagande.

Studien av EBCTCG är stor (metaanalys av 123 studier, 100 000 individer) och man drar i den slutsatsen att patientens ålder, nodstatus och tumörkaraktistika 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]. Sannolikhetsövergångarna som baseras på Paik et al. samt Albain et al. utgår från att Oncotype DX har en prediktiv förmåga avseende kemoterapiens relativa effekt [31, 33]. Då det vetenskapliga underlaget för den prediktiva förmågan har ifrågasatts (se avsnitt 4.1) bedöms dessa sannolikhetsövergångar vara förknippade med en medelhög osäkerhet. Denna osäkerhet får en viss påverkan på analysens slutresultat som riskerar att överskatta kostnadseffektiviteten.

Andelen patienter som får kemoterapi när Oncotype DX inte används, baseras på svenska registerdata (NKBC) och inkluderar en bredare population än den för vilken genexpressions-testet är rekommenderat i det svenska vårdprogrammet. Enligt utdrag från NKBC får 17,5 procent kemoterapi i subgruppen som ingår i TLV:s grundscenario (registerutdrag NKBC). TLV har därför bett företaget att inkomma med en anpassad modell som enbart analyserar patienter med tumörgrad 2.

Andelen nodnegativa som får kemoterapi utifrån riskklassificering med Oncotype DX baseras på en explorativ studie av behandlingar på ett israeliskt sjukhus där man använde Oncotype DX som stöd i diagnostiken av nodnegativa patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer (n=1365) [38]. Ungefär hälften av tumörerna i studien var grad 2 medan runt 15 procent var låg respektive hög grad och en femtedel okänd. Cirka 16 procent av patienterna var under 50 år. Populationen avviker således från den som ingår i TLV:s grundscenario, vilket bidrar till en viss osäkerhet i underlaget. Dessutom är det svårt att veta om svenska läkare skulle resonera likadant avseende kemoterapibehandling utifrån resultaten av Oncotype DX. I det svenska vårdprogrammet finns ingen explicit rekommendation för hur olika resultat från genexpressionsanalyser ska hanteras och den sammanvägda bedömningen med klinisk-patologisk risk är därför svår att uppskatta. Denna osäkerhet har dock marginell påverkan på resultatet och därför bedöms underlaget som rimligt i avsaknad av en motsvarande studie från Sverige.

Risk för mortalitet vid fjärrmetastas baseras på Thomas et al., som anger en medianöverlevnad på 3,3 år [42]. 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) har refererat till (Caswell-Jin et al.) och som uppskattade medianöverlevnadstiden vid metastatisk ER-positiv bröstcancer till 4,75 år [44].

#### **TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att de största osäkerheterna i företagets uppskattningar är dels sannolikhetsövergångar kopplade till Oncotype DX prediktiva förmåga, dels hur stor andel av patienterna som får cytostatika på basen av testresultatet.

Med anledning av att sannolikhetsövergångarna som baseras på Paik et al. samt Albain et al. bedöms medföra en medelhög osäkerhet med en viss påverkan på analysens slutresultat bedömer TLV att det finns relevans för en subanalys som inte inkluderar testets prediktiva förmåga. TLV inkluderar därför denna subanalys utöver sitt grundscenario.

Mot bakgrund av rekommendationen för användning av genexpressionsanalyser i det svenska vårdprogrammet, bedömer TLV att den population som studeras i företagets grundscenario är större än vad som rekommenderas i det svenska vårdprogrammet och har därför bett företaget att inkomma med en anpassad modell som enbart analyserar patienter med tumörgrad 2. TLV inkluderar därefter denna anpassning i sitt grundscenario.

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 antar därför 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 av Tabell 7.

**Tabell 7 Livskvalitetsvikter i företagets hälsoekonomiska modell**

Hälsostadie/händelse	Tillämpningslängd i modellen	Livskvalitetsvikt	Källa
Fri från återfall	Obegränsad	0,824	Lidgren et al. [45]
Fjärrmetastas	Obegränsad	0,685	
Akut myeloisk leukemi	Obegränsad	0,685	
Lokalt återfall	Engångsavdrag, vid övergång till fjärrmetastasstadie	-0,108	Campbell et al. [46]
Biverkningar till följd av kemoterapi	Sex månader	-0,038	

Utöver livskvalitetsavdrag för biverkningar till följd av kemoterapi applicerade företaget även livskvalitetsviktsavdrag för specifika kortsiktiga biverkningar, så som neuropati, infektion, ödem samt febril neutropeni, se tabell 8.

**Tabell 8 Livskvalitetsvikter i företagets hälsoekonomiska modell, kortsiktiga biverkningar**

Hälsostadie/händelse	Tillämpningslängd i modellen	Livskvalitetsvikt	Källa
Neuropati	Sex månader	-0,043	Peasgood et al. [47]
Infektion	Sex månader	-0,019	
Ödem	Sex månader	-0,009	
Febril neutropeni	En gång, vid övergång till fjärrmetastasstadie	-0,075	Lathia et al. [48]

### **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]. Dock med undantag för hälsostadie AML där man använde sig av Younis et al. (0,26), samt att man inte inkluderade ett nyttoviktsavdrag för specifika kortsiktiga biverkningar [49].

### **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 32 539 kronor exklusive moms per patient med Oncotype DX. I kostnaden ingår all administration och logistik. Företaget uppger att i de fall en patient har multipla tumörer som behöver analyseras, så inkluderas dessa i samma kostnad.

### **5.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande**

#### *Kemoterapi*

Företagets antaganden kring kemoterapiregim och dosering är baserad på det svenska vårdprogrammet samt utlåtande från en svensk klinisk expert, där kostnaderna framgår i tabell 9. Läkemedelspriserna är baserade på uppgifter från apoteket.se samt TLV:s prisdatabas. Läkemedelsåtgången beräknas utifrån en uppskattad genomsnittlig kroppsytta om 1,76 kvadratmeter. Företagets modell inkluderar inte kostnader för läkemedelskassation.

Resursutnyttjande för kemoterapibehandling inkluderar administration, uppföljningsbesök och monitorering, vilket baseras på en studie av Ward et al. [36].

Den totala kostnaden för tre cykler av behandling, inkluderande läkemedel och resursutnyttjande, presenteras i tabell 9. Kostnader för administrering och besök baseras på DRG 2019, Södra sjukvårdsregionens prislista [50].

**Tabell 9 Kemoterapiregimen och kostnader i företags modell**

Läkemedel	Antal doser	Läke-medelskostnad per patient	Administrationskostnad	Uppföljningsbesökskostnad	Monitorsningskostnader	Kostnad per kemoterapiregim
<b>E90C600T(docetaxel)</b>						
Epirubicin 90 mg/m <sup>2</sup>	3	2 533 kr				
Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup>	3	2 087 kr				
Docetaxel 100mg/m <sup>2</sup>	3	1 501 kr				
Supportive: filgrastim	3	3 086 kr				
<b>Totalt</b>	<b>6</b>	<b>9 208 kr</b>	<b>17 316 kr</b>	<b>26 700 kr</b>	<b>276 kr</b>	<b>53 500 kr</b>
<b>E90C600T(paklitaxel)</b>						
Epirubicin 90 mg/m <sup>2</sup>	3	2 533 kr				
Cyclophosphamide 600mg/m <sup>2</sup>	3	2 087 kr				
Paklitaxel 80mg/m <sup>2</sup>	9	8 236 kr				
Supportive: filgrastim	3	3 086 kr				
<b>Totalt</b>	<b>12</b>	<b>15 943 kr</b>	<b>34 632 kr</b>	<b>53 400 kr</b>	<b>552 kr</b>	<b>104 527 kr</b>

I företags modell har det antagits att 50 procent av patienternas behandlingsregim inkluderar docetaxel och 50 procent inkluderar paklitaxel. Den genomsnittliga kostnader för en kemoterapibehandling blir 79 014 kronor.

Företags modell inkluderade ett antagande om att alla patienter erhåller hormonbehandling till en snittkostnad på 197 kronor per patient.

#### *Biverkningar till följd av kemoterapi*

I företags modell inkluderas kostnader för kortsiktiga biverkningar till följd av kemoterapi. Kostnaderna är baserade på DRG och är hämtade från Socialstyrelsen samt Södra sjukvårdsregionen. Den totala snittkostnaden är viktad utifrån kemoterapiregim och antas vara 18 615 kronor per patient.

#### *Kostnader/Hälsostadie*

I företags modell inkluderas totalkostnader per hälsostadie/händelse utifrån resursutnyttjande, vilka presenteras i tabell 10.

**Tabell 10 Totalkostnader per hälsostadie i företags modell**

Hälsostadie/händelse	Kostnad (sek)	Resursutnyttjande/Källa
Fri från återfall (år 1)	10 265	Läkarbesök onkologiska kliniken (x2), mammografi (x1) Prislista Utomlänsvård, Region Örebro Län 2019
Fri från återfall (år 2–5)	4 450	Läkarbesök onkologiska kliniken (x1) Prislista Utomlänsvård, Region Örebro Län 2019
Lokalt återfall	125 765	Engångskostnad för 10,5% av fallen Lidgren et al. Uppräknad till 2019 års priser
Fjärrmetastas (inklusive kemo)	170 185	Engångskostnad Lidgren et al. Uppräknad till 2019 års priser
Fjärrmetastas (CDK4/6 inhibitors)	13 128	Engångskostnad som tillägg för utvecklad behandlingsstrategi Kurosky et al., NICE TA563
Akut myeloisk leukemi	162 080	Engångskostnad Ward et al. Uppräknad till 2019 års priser
Palliativ vård	90 000	Engångskostnad TLV (Kadcyla, HER2+)

#### **TLV:s diskussion**

Företags antaganden kring kemoterapiregim och dosering är som ovan redan presenterat, baserade på det svenska vårdprogrammet samt utlåtande från en svensk klinisk expert som anlåtats av företaget. Enligt TLV:s kliniska experter (AV, BL) kan dock regimen variera över

landet och behandlingen med paklitaxel kan vara något överskattad. Oavsett vilken regim man utgår från, påverkas inte analysens slutresultat. TLV bedömer därför att företagets antagande inte behöver justeras.

**TLV:s bedömning:**

TLV bedömer att det är rimligt att inkludera läkemedelskassation avseende kemoterapianvändning utifrån TLV:s praxis. Läkemedelskassation inkluderas därför i TLV:s grundscenario.

### 5.2.3 Indirekta kostnader

Företaget inkluderade produktivetsbortfall i sitt grundscenario. Produktivetsbortfallet applicerades på patienter yngre än 65 år och baserades på förlorade arbetsdagar i samband med kemoterapibehandling. Produktivetsförlusten antogs vara 247 595 kronor per patient utifrån ett samhällsekonomiskt perspektiv.

För hälsostadiet fri från återfall antogs inga indirekta kostnader utöver produktivetsbortfall. Däremot inkluderades indirekta kostnader i hälsostadiet fjärrmetastas. Företaget antog en engångskostnad på 150 087 kronor baserat på Lidgren et al. [51]. Lokala återfall inkluderade också en engångskostnad på 243 815 kronor som även den baserades på Lidgren et al.

**TLV:s bedömning:**

I enlighet med TLV:s praxis gällande samhällsperspektiv inkluderas inte produktivetsbortfall. TLV antar därför inte kostnader kring produktivetsbortfall i sitt grundscenario.

## 6 Resultat

I företagets analyser utvärderas Oncotype DX i kombination med klinisk-patologisk riskbedömning jämfört med enbart klinisk-patologisk riskbedömning. Populationen som utvärderas är kvinnor ( $\geq 18$  år) med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer i ett tidigt stadium utan lymfkörtelmetastaser (N0). En subanalys görs även för gruppen med lymfkörtelmetastaser (N1). Företagets grundscenarioredovisas i avsnitt 6.1 och företagets känslighetsanalyser finns i avsnitt 6.1.3. I företagets grundscenarioredovisas (N0) samt subanalys (N1) pekar resultaten på att Oncotype DX ger större nytta till en lägre kostnad (dominant strategi).

TLV:s grundscenarioredovisas i avsnitt 6.2 och känslighetsanalyserna redovisas i avsnitt 6.2.3. TLV uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för grundscenariot till 0,24 samt en kostnadsbesparing på cirka 50 532 kronor. Resultatet i TLV:s grundscenarioredovisas pekar på att Oncotype DX ger större nytta till en lägre kostnad.

### 6.1 Företagets grundscenarioredovisas

#### 6.1.1 Antagandena i företagets grundscenarioredovisas

Nedan presenteras de viktigaste antagandena i företagets grundscenarioredovisas. Resterande antagandena presenteras i Kapitel 5 (hälsoekonomi).

- Andelen patienter som bedöms ha låg (RS 0-10), intermediär (RS 11-25) samt hög risk (RS 26-100) är baserat på ett material som utgår från en bredare indikation än vad som är angivet i det svenska vårdprogrammet.
- Sannolikhetsövergångar är baserade på Paik et al. samt Albain et al. [31, 33].
- Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på riskklassifikation) baseras på svenska registerdata som utgår från en bredare indikation än vad som angivits i det svenska vårdprogrammet.
- Risk för mortalitet vid fjärrmetastas baseras på Thomas et al., som anger en medianöverlevnad på 3,3 år [42].
- Kassation anseende kemoterapianvändning har ej inkluderats.
- Indirekta kostnader i form av produktivitsbortfall har inkluderats i företagets grundscenarioredovisas.

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

#### 6.1.2 Resultatet i företagets grundscenarioredovisas

Företaget uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för huvudpopulationen till 0,262 samt en kostnadsbesparing på cirka 47 195 kronor vid användning av Oncotype DX i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning, se tabell 11. I subanalysen (N1) är motsvarande resultatet 0,113 vunna kvalitetsjusterade levnadsår samt en kostnadsbesparing på cirka 99 179 kronor, se tabell 12. Sammantaget pekar både grundscenarioredovisas samt subanalysen på att Oncotype DX ger större nytta till en lägre kostnad. Resultaten drivs i hög grad av produktens förmåga att förutsäga vilka patienter som har särskilt stor relativ nytta av kemoterapi (prediktiv förmåga) och därigenom de vunna kvalitetsjusterade levnadsår och reducerade kostnader som genereras.



**Tabell 11 Resultat i företagets grundscenario (N0)**

	Oncotype Dx	Enbart klinisk-patologisk bedömning	Skillnad (ökning/minskning)
Testkostnad	32 539 kr	0 kr	32 539 kr
Övriga sjukvårdskostnader	250 874 kr	315 921 kr	- 65 047 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	66 769 kr	81 454 kr	- 14 685 kr
Kostnader, totalt	350 180 kr	397 375 kr	- 47 195 kr
Levnadsår (LY)	15,04	14,73	0,319
QALYs	11,62	11,36	0,262
Kostnad per vunnet levnadsår för Oncotype Dx			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Oncotype Dx</b>			<b>Dominant</b>

**Tabell 12 Resultat i företagets subanalys (N1)**

	Oncotype Dx	Enbart klinisk-patologisk bedömning	Skillnad (ökning/minskning)
Testkostnad	32 539 kr	0 kr	32 539 kr
Övriga sjukvårdskostnader	323 758 kr	342 127 kr	- 18 363 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader	85 128 kr	165 938 kr	- 80 810 kr
Kostnader, totalt	408 886 kr	508 065 kr	- 99 179 kr
Levnadsår (LY)	14,89	14,77	0,123
QALYs	11,49	11,38	0,113
Kostnad per vunnet levnadsår för Oncotype Dx			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Oncotype Dx</b>			<b>Dominant</b>

### 6.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har varierat enskilda parametrar i deterministiska känslighetsanalyser och har även inkommit med ett flertal scenarioanalyser vilka redovisas i Tabell 13. Företaget uppskattar i scenarioanalyserna att antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår varierar från 0,016 till 0,431 och kostnaderna varierar från 544 kronor till -48 031 kronor i jämförelse med enbart klinisk-patologisk bedömning. Kostnaden per vunnet QALY varierar från 303 196 kronor till att ge större nytta till en lägre kostnad.

**Tabell 13 Företagets känslighetsanalyser för grundscenariot (N0)**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenariot (ICER)		-47 195	0,262	Dominant
Tidshorisont	5 år	544	0,016	303 196
	10 år	-20 889	0,063	Dominant
	15 år	-37 573	0,130	Dominant
	20 år	-44 892	0,193	Dominant
	30 år	-47 193	0,255	Dominant
Diskonteringsränta	5% för kostnader och hälsovinster	-36 540	0,192	Dominant
	5% för kostnader, 0% för hälsovinster	-36 540	0,431	Dominant
Biverkningar	Ej svenska underlag	-47 767	0,263	Dominant
Biverkningar nyttoavdrag	Ej inkluderade	-47 195	0,260	Dominant
Kassation	Inkluderat	-47 769	0,262	Dominant
Kemoterapi	100% ECD	-46 359	0,263	Dominant
	100% ECP	-48 031	0,262	Dominant
Perspektiv	Hälso- och sjukvårdsperspektiv (exkl. indirekta kostnader)	-32 509	0,262	Dominant

## 6.2 TLV:s grundscenariot

Med anledning av att företaget har inkommit med en bredare indikation än den som har antagits av det svenska vårdprogrammet, samt att det bedömts finnas viss evidens för produktens prediktiva förmåga har detta inkluderats i TLV:s grundscenariot (tabell 14). TLV har även presenterat resultatet av en subanalys för en av företaget föreslagna bredare indikationer (tabell 15), samt en subanalys för avsaknad av prediktiv förmåga (tabell 16).

### 6.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot:

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

- Andelen patienter som bedöms ha låg (RS 0-10), intermediär (RS 11-25) samt hög risk (RS 26-100) är baserat på ett material som utgår från en bredare indikation än vad som är angivet i det svenska vårdprogrammet samt internationella klassificeringsparametrar. Företaget har därför på begäran inkommit med nytt material som representerar vårdprogrammets patientpopulation (tumörgrad 2). TLV använder detta material i sitt grundscenariot.
- Andelen patienter som får kemoterapi (beroende på riskklassifikation) baseras på svenska registerdata (registerutdrag NKBC), utifrån den patientpopulation som anges i det svenska vårdprogrammet.
- 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 [44].
- Kassation vid kemoterapi användning inkluderas enligt TLV:s praxis.
- Indirekta kostnader i form av produktivitetsbortfall exkluderas i TLV:s grundscenariot, i enlighet med TLV:s praxis för samhällsekonomiskt perspektiv utifrån den etiska prioriteringsplattformen.

### 6.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenariot

TLV uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för grundscenariot till 0,24 samt en kostnadsbesparing på cirka 50 532 kronor vid användning av Oncotype i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning (tabell 14). Resultatet för en bredare indikation, som inkluderar upp till tre lymfkörtelmetastaser (N1), uppskattar totalt antal vunna

kvalitetsjusterat levnadsår till 0,11 samt en kostnadsbesparing på cirka 25 230 kronor (tabell 15). Resultatet för avsaknad av prediktiv förmåga, uppskattar totalt antal vunna kvalitetsjusterat levnadsår till 0,12 samt en kostnadsbesparing på cirka 12 908 kronor (tabell 16).

**Tabell 14 Resultat i TLV:s grundscenario (N0)**

	Oncotype Dx	Enbart klinisk-patologisk bedömning	Skillnad (ökning/minskning)
Testkostnad	32 539 kr	0 kr	32 539 kr
Övriga sjukvårdskostnader	288 714 kr	371 785 kr	- 83 071 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	350 180 kr	397 375 kr	- 50 532 kr
Levnadsår (LY)	15,16	14,88	0,28
QALYs	11,70	11,46	0,24
Kostnad per vunnet levnadsår för Oncotype Dx			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Oncotype Dx</b>			<b>Dominant</b>

**Tabell 15 Resultat i TLV:s subanalys (N1)**

	Oncotype Dx	Enbart klinisk-patologisk bedömning	Skillnad (ökning/minskning)
Testkostnad	32 539 kr	0 kr	32 539 kr
Övriga sjukvårdskostnader	341 428 kr	399 197 kr	- 57 769 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	373 967 kr	399 197 kr	- 25 230 kr
Levnadsår (LY)	15,02	14,91	0,11
QALYs	11,58	11,47	0,11
Kostnad per vunnet levnadsår för Oncotype Dx			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Oncotype Dx</b>			<b>Dominant</b>

**Tabell 16 Resultat i TLV:s subanalys (N0, utan prediktiv förmåga)**

	Oncotype Dx	Enbart klinisk-patologisk bedömning	Skillnad (ökning/minskning)
Testkostnad	32 539 kr	0 kr	32 539 kr
Övriga sjukvårdskostnader	326 338 kr	371 785 kr	- 45 447 kr
Övriga direkta kostnader			-
Indirekta kostnader			-
Kostnader, totalt	358 877 kr	371 785 kr	-12 908 kr
Levnadsår (LY)	15,03	14,88	0,144
QALYs	11,58	11,46	0,124
Kostnad per vunnet levnadsår för Oncotype Dx			Dominant
<b>Kostnad per vunnet QALY för Oncotype Dx</b>			<b>Dominant</b>

### 6.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har varierat enskilda parametrar i ett flertal scenarioanalyser vilka redovisas i Tabell 17. I scenarioanalyserna uppskattas vunna kvalitetsjusterade levnadsår varierar från 0,013 till 0,394 och kostnaderna från 18 133 kronor till -53 829 kronor i jämförelse med enbart klinisk-

patologisk bedömning. Kostnaden per vunnet QALY varierar från 1 380 198 kronor till att ge större nytta till en lägre kostnad.

**Tabell 17 TLV:s Känslighetsanalyser**

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader (kr)	+/- QALYs	Kostnad/QALY (kr)
Grundscenario (ICER)		-50 532	0,240	Dominant
Tidshorisont	5 år	18 133	0,013	1 380 198
	10 år	-8 302	0,055	Dominant
	15 år	-31 298	0,116	Dominant
	20 år	-43 554	0,174	Dominant
	30 år	-50 028	0,232	Dominant
Diskonteringsränta	5% för kostnader och hälsovinster	-34 229	0,174	Dominant
	5% för kostnader, 0% för hälsovinster	-34 229	0,394	Dominant
Biverkningar	Ej svenska underlag	-50 643	0,239	Dominant
Biverkningar nyttoavdrag	Ej inkluderade	-50 532	0,239	Dominant
Kemoterapi	100% ECD	-50 375	0,239	Dominant
	100% ECP	-50 688	0,239	Dominant
Perspektiv	Inkluderat indirekta kostnader	-53 829	0,239	Dominant

### 6.2.4 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer att de största osäkerheterna i företagets antaganden är dels sannolikhetsövergångar kopplade till Oncotype DX prediktiva förmåga, dels antaganden kring en patientpopulation med en till tre lymfkörtelmetastaser (N1). Med anledning av att sannolikhetsövergångar som baseras på Paik et al. samt Albain et al. bedöms medföra en medelhög osäkerhet med en viss påverkan på analysens slutresultat har TLV inkluderat utebliven prediktiv förmåga i en subanalys utöver sitt grundscenario. På samma sätt bedöms antagande kring patientpopulationen med lymfkörtelmetastaser (N1) medföra en medelhög osäkerhet då dessa baseras på en ännu opublicerad studie. TLV har därför inkluderat även detta utfall i en subanalys. Subanalyserna är framtagna med syfte att vägleda vid en eventuellt förändrad evidensbedömning i framtiden.

### 6.3 Budgetpåverkan

Företaget uppger att patientpopulationen för Oncotype DX är patienter med ER-positiv, HER2-negativ bröstcancer i ett tidigt stadie med upp till tre lymfkörtelmetastaser (No & N1). Denna patientpopulation beräknas i Sverige vara cirka [---] patienter per år. Tabell 18 redovisar företagets estimerade försäljningsprognos, [-----

-----]

**Tabell 18** [-----]

[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]
[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]

**TLV:s bedömning:**

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

#### 6.4 Samlad bedömning av resultaten

Den samlade bedömningen utgår från produktens förmåga att undvika under- och överbehandling avseende 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 totalt antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår för grundscenariot till 0,24 samt en kostnadsbesparing på cirka 50 532 kronor vid användning av Oncotype DX i jämförelse mot enbart klinisk-patologisk bedömning. Grundscenariot i den hälsoekonomiska utvärderingen pekar således på att användningen av Oncotype DX ger större nytta till en lägre kostnad.

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. Avseende Oncotype DX pågår en studie som inkluderar patienter med lymfkörtel-metastaser (RxPONDER).

## 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](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](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] Exact Sciences. (2021-05-05). *Determining Your Patient's Eligibility*. Available: <https://www.oncotypeiq.com/en-GB/breast-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-breast-recurrence-score/is-your-patient-eligible>
- [25] J. A. Sparano, R. J. Gray, D. F. Makower, K. I. Pritchard, K. S. Albain, D. F. Hayes, *et al.*, "Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 373, pp. 2005-14, Nov 19 2015.
- [26] J. A. Sparano, R. J. Gray, D. F. Makower, K. I. Pritchard, K. S. Albain, D. F. Hayes, *et al.*, "Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 379, pp. 111-121, Jul 12 2018.
- [27] J. A. Sparano, R. J. Gray, P. M. Ravdin, D. F. Makower, K. I. Pritchard, K. S. Albain, *et al.*, "Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 380, pp. 2395-2405, Jun 20 2019.
- [28] J. A. Sparano, R. J. Gray, D. F. Makower, K. S. Albain, T. J. Saphner, S. S. Badve, *et al.*, "Clinical Outcomes in Early Breast Cancer With a High 21-Gene Recurrence Score of 26 to 100 Assigned to Adjuvant Chemotherapy Plus Endocrine Therapy: A Secondary Analysis of the TAILORx Randomized Clinical Trial," *JAMA Oncol*, vol. 6, pp. 367-374, Mar 1 2020.
- [29] F. Cardoso, L. J. van't Veer, J. Bogaerts, L. Slaets, G. Viale, S. Delaloge, *et al.*, "70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer," *N Engl J Med*, vol. 375, pp. 717-29, Aug 25 2016.
- [30] Kevin Kalinsky, William E. Barlow, Funda Meric-Bernstam, Julie R. Gralow, Kathy S. Albain, Daniel Hayes, *et al.*, "Abstract GS3-00: First results from a phase III randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT) in patients (pts) with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) &lt; 25: SWOG S1007 (RxPonder)," *Cancer Research*, vol. 81, pp. GS3-00, 2021.
- [31] S. Paik, G. Tang, S. Shak, C. Kim, J. Baker, W. Kim, *et al.*, "Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer," *J Clin Oncol*, vol. 24, pp. 3726-34, Aug 10 2006.
- [32] B. Fisher, J. Dignam, N. Wolmark, A. DeCillis, B. Emir, D. L. Wickerham, *et al.*, "Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer," *J Natl Cancer Inst*, vol. 89, pp. 1673-82, Nov 19 1997.
- [33] K. S. Albain, W. E. Barlow, S. Shak, G. N. Hortobagyi, R. B. Livingston, I. T. Yeh, *et al.*, "Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial," *Lancet Oncol*, vol. 11, pp. 55-65, Jan 2010.
- [34] W. A. Woodward, W. E. Barlow, R. Jagsi, T. A. Buchholz, S. Shak, F. Baehner, *et al.*, "Association Between 21-Gene Assay Recurrence Score and Locoregional Recurrence



- Rates in Patients With Node-Positive Breast Cancer," *JAMA Oncol*, vol. 6, pp. 505-511, Apr 1 2020.
- [35] E. J. Blok, E. Bastiaannet, W. B. van den Hout, G. J. Liefers, Vthbm Smit, J. R. Kroep, *et al.*, "Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe," *Cancer Treat Rev*, vol. 62, pp. 74-90, Jan 2018.
- [36] 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.
- [37] Regionala Cancercentrum i samverkan, "Årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret," 2016. Available: [https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell\\_brostcancer\\_rapport\\_2015-2pdf.pdf](https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015-2pdf.pdf)
- [38] S. M. Stemmer, M. Steiner, S. Rizel, N. Ben-Baruch, B. Uziely, D. M. Jakubowski, *et al.*, "Ten-year clinical outcomes in No ER+ breast cancer patients with Recurrence Score-guided therapy," *NPJ Breast Cancer*, vol. 5, p. 41, 2019.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] V. Moebus, C. Jackisch, H. J. Lueck, A. du Bois, C. Thomssen, C. Kurbacher, *et al.*, "Intense dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide compared with conventionally scheduled chemotherapy in high-risk primary breast cancer: mature results of an AGO phase III study," *J Clin Oncol*, vol. 28, pp. 2874-80, Jun 10 2010.
- [42] 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.
- [43] Regionala Cancercentrum i samverkan, "Akut Myeloisk Leukemi (AML) Kvalitetsrapport från Nationella AML-registret för diagnosår 1997-2014," 2016. Available: <https://cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/blod-lymfom-myelom/aml/rapport-9-2016-aml-hos-vuxna-patienter-med-diagnos-1997-2014.pdf>
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] T. Peasgood, S. E. Ward, and J. Brazier, "Health-state utility values in breast cancer," *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, vol. 10, pp. 553-66, Oct 2010.
- [48] N. Lathia, P. K. Isogai, C. De Angelis, T. J. Smith, M. Cheung, N. Mittmann, *et al.*, "Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients," *J Natl Cancer Inst*, vol. 105, pp. 1078-85, Aug 7 2013.
- [49] 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.

- [50] Södra Halland Region Skåne samt landstingen Blekinge, Kronoberg, "Prislista," ed, 2021.
- [51] M. Lidgren, N. Wilking, and B. Jonsson, "Cost of breast cancer in Sweden in 2002," *Eur J Health Econ*, vol. 8, pp. 5-15, Mar 2007.