



Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 21 juni 2018. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Genexpressionsbaserade tester för vägledning av återfallsförebyggande behandling vid bröstcancer

Bröstcancer är i Sverige den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor och en av de vanligaste dödsorsakerna hos medelålders kvinnor. Med hjälp av molekylära genetiska tester, som studerar expression av gener som till exempel är förknippade med metastaserande (spridning av cancer till andra delar av kroppen), skulle man kunna förfina riskvärderingen av en tumör inför ställningstagande till tilläggsbehandling efter operation. I Sverige är en histopatologisk undersökning rutin som vägledning i val av tilläggsbehandling. Genexpressionsbaserade tester används enbart i forskningssyfte.

Fråga:

Vad är kunskapsläget avseende genexpressionsbaserade tester för vägledning av återfallsförebyggande behandling vid bröstcancer?

Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har identifierat 19 systematiska översikter och 10 Health Technology Assessment (HTA)-rapporter som undersöker genexpressionsbaserade tester för val av återfallsförebyggande (adjuvant) behandling vid bröstcancer i tidigt stadium. I detta svar sammanfattas de fem senaste systematiska översikterna och de två senaste HTA-rapporterna. Hälsoekonomi ingår i tre av dessa. De tester som utvärderas är Oncotype DX, MammaPrint, PAM50/Prosigna, EndoPredict och Breast Cancer Index. I översikterna nämns att heterogeniteten i studierna är stor och att det förekommer metodologiska brister. Flera av författarna skriver att mer forskning i form av prospektiva randomiserade kontrollerade studier behövs.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. Här redovisar vi därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Bröstcancer är i Sverige den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor och en av de vanligaste dödsorsakerna hos medelålders kvinnor [1]. I de allra flesta fall inleds behandlingen med operation. Efter operationen ges oftast tilläggsbehandling, en så kallad adjuvant behandling. Syftet med sådan behandling är att minska risken för återfall. Patienter med låg risk för återfall och med östrogenreceptorpositiv tumör får endast hormonell behandling. Patienter med hög risk för återfall får hormonell behandling samt kemoterapi (cellhämmande läkemedel) och eventuell strålbehandling. Med hjälp av molekylära genetiska tester som studerar expression av gener, som till exempel är förknippade med metastaserande (spridning av cancer till andra delar av kroppen), skulle man kunna förfina riskvärderingen av en tumör inför ställningstagande till tilläggsbehandling efter operation. I Sverige är histopatologisk undersökning (hormonreceptorstatus, HER2-status) rutin som beslutsunderlag för val av adjuvant behandling och genexpressionsbaserade tester används enbart i forskningssyfte.

SBU har tidigare sammanfattat och kommenterat en rapport från Agency for Healthcare Research and Quality där det vetenskapliga underlaget för betydelsen av genprofiltest vid bröstcancer var sammanställd [2].

I Socialstyrelsens nationella riktlinjer från år 2014 rekommenderades forskning och utveckling för testerna MammaPrint och Oncotype DX inför ställningstagande till kemoterapi utöver hormonell behandling vid opererad invasiv östrogenreceptorpositiv bröstcancer [3]. Motiveringen till rekommendationen är otillräckligt vetenskapligt underlag.

Avgränsningar

Vi gjorde sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna PubMed, Cochrane Library och Embase. Vi begränsade databassökningen till systematiska översikter. För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävdes att artikeln var publicerad på engelska, svenska, danska eller norska. Vi sökte även efter rapporter från andra svenska myndigheter och regionala och internationella HTA-organisationer.

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 415 unika träffar. En person läste alla artikelsammanfattningar. Av dessa bedömdes att 35 artiklar skulle kunna vara relevanta. Dessa läste en person i fulltext. I svaret ingår 19 systematiska översikter och 10 HTA-rapporter. Vi har valt att bara sammanfatta översikter publicerade från år 2017 till och med sökdatumet i text och tabell nedan eftersom detta är ett snabbväxande forskningsfält (Tabell 1) [4-8]. Samma sak



gällde HTA-rapporterna (Tabell 2) [9,10]. Äldre systematiska översikter [11-24] och HTA-rapporter [25-32] återfinns i referenslistan. I referenslistan återges även riktlinjer från andra länder som identifierades vid litteratursökningen [33-40]. Många studier förekommer i flera av översikterna. Observera att vi inte bedömde kvaliteten på varken översikterna eller de inkluderade studierna. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Systematiska översikter från år 2017 och 2018

Wang och medförfattare publicerade år 2018 en systematisk översikt och en kritisk bedömning av kostnadseffektivitetsanalyser av Oncotype DX för kvinnor med hormonreceptorpositiv bröstcancer i tidigt stadium [4]. Författarna av översikten skrev att de inte hade gjort en metaanalys på grund av stor heterogenitet i studierna. De gjorde en litteratursökning i endast en databas (PubMed) vilket gör att det finns risk att relevanta artiklar missades. Författarna av översikten angav att alla identifierade studier hade brister kopplade till de hälsoekonomiska skattningsmodellerna som användes för att beräkna kostnadseffektiviteten av Oncotype DX jämfört med sedvanlig vård. Dessa brister ansåg man skulle kunna resultera i inkorrekta eller snedvridna slutsatser. Bristerna kategoriserades som kopplade till modellstrukturen, till antagandena i modellen, samt till valet av datauppgifter och ansågs kunna påverka bedömningen av kostnadseffektiviteten. Författarna skrev vidare att mer än hälften av de publicerade studierna var finansierade av testtillverkaren och att dessa studier tenderade att bedöma Oncotype DX som kostnadseffektiv oftare än i övriga studier.

I den systematiska översikten av Blok och medförfattare från år 2018 utvärderades fyra tester (Mamma Print, Oncotype DX, PAM50/Prosigna och Endopredict) avseende metodologisk robusthet, klinisk validitet, klinisk användbarhet och kostnadseffektivitet [5]. Författarna av översikten skrev att alla studier som uppfyllde inklusionskriterierna togs med oberoende av metodologisk kvalitet och att ingen kvalitetsgranskning gjordes. Översikten innehåller både retrospektiva och prospektiva studier med en tonvikt på prospektiva randomiserade kontrollerade studier. På grund av heterogenitet i studiedesign, patientselektion och rapporterade endpoints i de inkluderade studierna gjorde författarna av översikten inga ytterligare statistiska analyser för klinisk validitet. Resultaten stratifierades dels i ett av de fyra testen, dels i lymfnodpositiva eller lymfnodnegativa patienter eller i artiklar alternativt kombinerade grupper, andra grupper eller ospecificerade grupper. De flesta hälsoekonomiska utvärderingar av de olika testerna var modellstudier (42 av 44). I 90 procent av studierna bedömdes genexpressionsbaserade tester vara kostnadseffektiva, givet ett tröskelvärde på 450 000 kr per QALY¹. Författarna av översikten angav att de ekonomiska

¹ Alla kostnadsuppgifter i detta svar från Upplysningstjänst är omräknade och presenterade i svenska kronor (år 2016) med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group,



resultaten borde tolkas med försiktighet då data ofta kom från överlappande källor. Författarna skriver att generellt gjordes i studierna inga försök att identifiera subgrupper bland patienterna där genexpressionsbaserade tester inte hade något extra värde eller där testerna till och med kunde vara skadliga. Författarna skrev också att det fanns risk för publikationsbias av de ekonomiska utvärderingarna.

Scope och medförfattare publicerade år 2017 en systematisk översikt med syfte att utvärdera den kliniska effektiviteten av två genexpressionsprofiltester och två utökade immunohistokemitester hos patienter med bröstcancer i tidigt stadium [6]. Man jämförde med nuvarande prognostiska verktyg i valet av adjuvant behandling. Översikten är en uppdatering av ett tidigare underlag till National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [28]. Författarna av översikten skrev att alla studietyper hade inkluderats. Det fanns inga prospektiva randomiserade kontrollerade studier. Data tabellerades och diskuterades i en narrativ sammanfattning eftersom författarna ansåg att en metaanalys inte var lämplig att göra på grund av stor heterogenitet i till exempel studiepopulation, utfallsmått och diagnostiska tröskelvärden mellan och inom studierna. Brister som nämndes av författarna var att många av studierna var små, att de använde sig av gamla arkiverade tumörprover eller retrospektiv journalgranskning. Författarna påpekade också att det saknades standardiserade verktyg för beslutstagande inom och mellan studierna och att icke-standardiserade metoder användes för urval av patienter. Många av studierna var också sponsrade av testtillverkarna för MammaPrint och Oncotype DX.

I en systematisk översikt av Hyams och medförfattare från år 2016 utvärderades sex tester (varav fem rörde genexpression), avseende analytisk validitet, klinisk validitet och användbarhet, samt kvalitet på evidensen för val av adjuvant behandling vid bröstcancer i tidigt stadium [7]. Författarna skrev att vart och ett av testerna var baserade på olika genuppsättningar och var utvecklade i unika populationer med varierande heterogenitet samt var testade i studier av varierande kvalitet.

I en systematisk översikt och riktlinjer för klinisk praxis av Chang och medförfattare samt av Cancer Care Ontario's Molecular Oncology Advisory Committee utvärderades den kliniska användbarheten av fyra genexpressionsbaserade tester vid bröstcancer i tidigt stadium [8]. Författarna skrev att även när ett test är fullständigt validerat för dess förmåga att separera en patientpopulation i två olika grupper, kan det vara så att testet inte är kliniskt användbart. Hänsyn måste tas till utformningen av alla relevanta studier med avseende på de kliniska scenarier som kan uppstå i patientvården. Författarna skrev också att en del av de utvärderade studierna innefattade analyser på tidigt återfall jämfört med sent och att dessa fynd kunde ha effekt på patientövervakning.

det vill säga med PPPer (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG – EPPI-Centre Cost Converter version 1.5, tillgänglig 2018-06-14 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPPer).



Tabell 1. Systematiska översikter publicerade jan 2017 – april 2018.

Inkluderade studier	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Wang och medförfattare 2018 [4]		
27 hälsoekonomiska studier	Intervention: Oncotype DX Kontroll: Sedvanlig vård (t.ex. klinikopatologisk information eller Adjuvant! Online)	Effekten av potentiella risker för bias på ICER
Författarnas slutsatser: "Although a majority of published analyses indicated that ODX is cost effective, they incorporated study designs that can increase the risk of bias."		
Blok och medförfattare 2018 [5]		
Totalt 149 studier 27 på utveckling och metodologi 50 på klinisk validitet 28 på klinisk användbarhet 44 hälsoekonomiska studier	Intervention: MammaPrint, OncotypeDX, PAM50/Prosigna eller EndoPredict Kontroll: Sedvanlig vård (t.ex. immunohistokemi eller Adjuvant! Online)	Prediktion av testresultat, överlevnad (t.ex. DMFS, BCSS, DRFS, OS, LLR), absolut minskning eller ökning i användande av kemoterapi, QALYs etc.
Författarnas slutsatser: "In summary, in this systematic review we have evaluated the four most frequently used assays in Europe on four relevant aspects. Regarding the amount of evidence, there is a clear separation between the more established MammaPrint and OncotypeDX on one hand, and the newer Prosigna and EndoPredict on the other hand. Comparing MammaPrint and OncotypeDX, both assays have shown to be a useful prognostic tests which could lead to a reduction in chemotherapy use, with in general a favourable cost-benefit ratio. Both the MammaPrint and OncotypeDX have shown in prospective trials that a patient with a low-risk result can safely forego chemotherapy, despite clinical risk factors. In contrast, the benefit of chemotherapy with a high-risk test result has so far only been shown for OncotypeDX, albeit in retrospective analyses of archived tissue of prospective trials. Therefore, there is still a need for further prospective studies on all evaluated assays."		
Scope och medförfattare 2017 [6]		
Totalt 40 studier 32 på Oncotype DX 6 på MammaPrint	Intervention: Oncotype DX, MammaPrint, IHC4 eller Mammostrat Kontroll: Sedvanlig vård (t.ex. Adjuvant! Online och/eller Nottingham Prognostic Index)	Prediktion av behandlingseffekt med adjuvant kemoterapi, förändringar i behandlingsrekommendationer
Författarnas slutsatser: "The evidence base for OncotypeDX is considered to be the most robust. Methodological weaknesses relating to heterogeneity of patient cohorts and issues arising from the retrospective nature of the evidence were identified. Further evidence is required for all of the tests using prospective randomized controlled trial data."		



Inkluderade studier	Intervention och kontroll	Utfallsmått
Hyams och medförfattare 2017 [7]		
Totalt 34 studier 5 på Breast Cancer Index 4 på Endopredict 9 på MammaPrint 6 på Oncotype DX 6 på PAM50/Prosigna	Intervention: Breast Cancer index, EndoPredict, IHC4, MammaPrint, Oncotype DX eller PAM50 Kontroll: Klassisk patologisk gradering	Primära utfallsmått: Överlevnad, riskgruppsstratifiering, negativt prediktionsvärde
<p>Författarnas slutsatser:</p> <p>“Multiple marketed gene expression assays are now available to provide prognostic and predictive information in ESBC. A review of the available studies suggests that each of the six assays has some evidence supporting their use as prognostic tools in varying subpopulations. However only two assays, Oncotype DX and MammaPrint, have published evidence from large prospective clinical trials for prognosis relevant to many ESBC patients. Both of these assays identify a unique subpopulation with low-risk for which chemotherapy would add little benefit. To date, however, only Oncotype DX predicts the benefit of CTx in a broad population of HR+, pre- and postmenopausal, LN- and LN+ patients validated through adjuvant CTx trials that compared randomized CTx-treated with CTx-untreated populations in long-term follow-up. It is this combination of strong prognostic and reliable predictive information that provides an assay with maximum clinical utility.”</p>		
Chang och medförfattare 2017 [8]		
Totalt 18 studier 7 på Oncotype DX 6 på PAM50/Prosigna 3 på MammaPrint 2 på EndoPredict	Intervention: Oncotype DX, PAM50/Prosigna, MammaPrint eller EndoPredict Kontroll: Klinikopatologisk information, i en del fall något av de andra testen	Primära utfallsmått: Risk för återfall, Överlevnad (OS)
<p>Författarnas slutsatser:</p> <p>“The clinical utility of multigene profiling assays is currently established for an appropriate subset of patients with estrogen receptor-positive, her2-negative, node-negative breast cancer for whom a decision to give chemotherapy is difficult to make. For patients with estrogen receptor-positive tumours who receive tamoxifen alone, Oncotype dx, Prosigna, and EndoPredict validly identify a low-risk population with favourable outcomes, indicating that a low-risk assay result is actionable and the decision to withhold chemotherapy is supported. Clinical evidence indicates that a high Oncotype dx recurrence score can predict for chemotherapy benefit, but a high Prosigna or EndoPredict score, although prognostic, is not, based on clinical trial evidence, directly actionable. Prosigna and EndoPredict are statistically more likely to identify a population at risk for recurrence beyond 5 years, but that information is currently not actionable because of a lack of interventional studies.”</p>		

ICER = incremental cost-effectiveness ratio; ODX = OncotypeDX; DMFS = "distant metastases free survival"; BCSS = "breast cancer specific survival"; DRFS = distant recurrence free survival; OS = "overall survival"; LRR = "loco-regional recurrence"; QALY = kvalitetsjusterade levnadsår; ESBC = "early stage breast cancer"; CTx = "chemotherapy"; HR+ = "hormone receptor positive"; LN- = "lymph node negative"; LN+ = "lymph node positive"



HTA-rapporter från år 2017 och 2018

En ”rapid assessment” från European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) från år 2018 utvärderade mervärdet av testet MammaPrint för beslut om adjuvant kemoterapi vid bröstcancer i tidigt stadium [10]. Litteratursökningen gjordes från juni 2014 och framåt (sökdatum för tidigare översikt [25]). En randomiserad kontrollerad studie identifierades och inkluderades i rapporten och för denna utfördes kvalitetsgranskning och evidensgradering.

En ”rapid response report” från den kanadensiska myndigheten Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) från år 2017 utvärderade genexpressionsbaserade testers kliniska användbarhet i att förutsäga behov av kemoterapi som adjuvant behandling och bedöma återfallsrisk samt kostnadseffektivitet hos kvinnor med bröstcancer i tidigt stadium [9]. I denna inkluderades bara kliniska studier från år 2014 och framåt och hälsoekonomiska studier från år 2012 och framåt. Litteratursökningen identifierade en klinisk studie och en hälsoekonomisk studie. Författarna skrev att den kliniska studien hade vissa begränsningar bland annat då den var baserad på en tidigare utförd randomiserad kontrollerad studie som var skapad för en annan frågeställning. Den hälsoekonomiska studien bedömdes vara av god kvalitet av rapportförfattarna. Det framgick dock inte ifall antagandet, om hur stor andel kvinnor vid varje risknivå som fick kemoterapi, var baserad på tillgänglig evidens.

Tabell 2. HTA-rapporter publicerade jan 2017 – april 2018

Inkluderade studier	Intervention och kontroll	Utfallsmått
European Network for Health Technology Assessment 2018 [10]		
1 randomiserad kontrollerad studie	Intervention: MammaPrint och Adjuvant! Online Kontroll: Adjuvant! Online	Primära utfallsmått: Överlevnad (5-år DMFS)
Författarens slutsatser: “Taking everything into consideration, it has not yet been demonstrated that patient outcomes (ten year OS and QoL) are improved by withholding adjuvant chemotherapy based on MammaPrint® testing in the CH/GL risk group. In other words, the clinical utility of the MammaPrint® is not proven. This conclusion is based on the absence of evidence on added value in terms QoL and on the fact that non-inferiority in terms of OS (surrogates five-year DMFS, five-year DFS and five-year OS) is not shown. In addition, there are concerns about the certainty of DMFS because of the imprecision (very wide 95% CI’s). Therefore the results do not rule out the possibility of a clinically-relevant increase in distant metastasis and hence risk of death. Also, the significant and clinically-relevant difference in DFS is of importance as QoL data is not available. The quality of the evidence for the critical ten-year OS endpoint was rated as low to very low. Therefore, the confidence in the OS effect estimate after ten years is limited at best.		



Furthermore, a clinical benefit of receiving chemotherapy in the CL/GH risk group according to genomic risk assignment has not been demonstrated. The quality of the evidence for the critical ten-year OS endpoint was rated very low. Therefore, there is very little confidence in the effect estimate, and the true effect is likely to be substantially different from the effect estimate.”		
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2017 [9]		
1 kontrollerad klinisk studie	Intervention: Oncotype DX Kontroll: EndoPredict	Risk för återfall
1 hälsoekonomisk studie	Intervention: Mammostrat Kontroll: Oncotype DX	“Base-case cost”, QALY
<p>Författarens slutsatser:</p> <p>“The single comparative clinical utility study identified in this Rapid Response report evaluated the breast cancer assays Oncotype DX and EndoPredict.² This study examined the prognostic value of both assays and determined that they provided a similar amount of prognostic information for distant recurrences occurring in the first five years. EndoPredict provided more prognostic information for distant recurrences occurring from five to ten years later. The hazard ratio for low versus high EndoPredict score was higher compared to low versus non-low Oncotype DX recurrence score. Overall, these results indicate that both Oncotype DX and EndoPredict are potentially useful assays in determining the risk of distant recurrence.</p> <p>The single cost-effectiveness study identified in this Rapid Response evaluated the breast cancer assays Oncotype DX and MammaPrint.¹⁰ Using a combination of real and simulated data, this study determined that Mammostrat was more cost-effective with a cost savings of \$2,268 per patient using a US third-party payer perspective.¹⁰ In sensitivity analyses, varying the cost of chemotherapy, recurrence, and mild and severe adverse events still showed cost savings associated with Mammostrat. Varying the proportions of recurrence free patients still showed cost savings with Mammostrat.</p> <p>Overall, the findings for the comparative clinical utility and cost-effectiveness are limited by the quantity and scope of studies as one of each type of study was identified. The gene expression assays MammaPrint and Prosigna were not included in either of the studies evaluated in this Rapid Response. The US third-party payer perspective from the cost-effectiveness study limits its external validity to a Canadian population. Further comparative study is warranted.”</p>		

DMFS = “distant metastasis-free survival”; QALY = kvalitetsjusterade levnadsår

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Miriam Entesarian Matsson (projektledare) och Johanna Wiss (hälsoekonom) på SBU.



Litteratursökning

PubMed via NLM 2018-04-26		
Gene expression profiling to guide selection of adjuvant therapy in breast cancer		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Breast Neoplasms"[Mesh] OR "breast cancer"[Title/Abstract] OR "breast cancers"[Title/Abstract] OR "breast tumour"[Title/Abstract] OR "breast tumours"[Title/Abstract] OR "breast tumor"[Title/Abstract] OR "breast tumors"[Title/Abstract] OR "breast neoplasm"[Title/Abstract] OR "breast neoplasms"[Title/Abstract] OR "breast carcinoma"[Title/Abstract] OR "breast carcinomas"[Title/Abstract] OR "breast malignancy"[Title/Abstract] OR "breast malignancies"[Title/Abstract]	333 836
Intervention:		
2.	"Gene Expression Profiling"[Mesh] OR "Transcriptome"[Mesh] OR "gene expression assay"[Title/Abstract] OR "gene expression assays"[Title/Abstract] OR "gene expression array"[Title/Abstract] OR "gene expression arrays"[Title/Abstract] OR "gene expression profile"[Title/Abstract] OR "gene expression profiles"[Title/Abstract] OR "gene expression profiling"[Title/Abstract] OR "gene expression test"[Title/Abstract] OR "gene expression tests"[Title/Abstract] OR "oncotype dx"[Title/Abstract] OR prosigna[Title/Abstract] OR PAM50[Title/Abstract] OR mammaprint[Title/Abstract] OR endopredict[Title/Abstract] OR HOXB13[Title/Abstract] OR IL17BR[Title/Abstract] OR "mapquant dx"[Title/Abstract] OR theros[Title/Abstract]	141 092
Combined sets:		
3.	1 AND 2	7 750
Study types:		
4.	systematic[sb] OR "systematic review"[Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract]	379 069
Final	3 AND 4	241

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



Cohrane Library via Wiley 2018-04-26		
Gene expression profiling to guide selection of adjuvant therapy in breast cancer		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees	10 684
2.	"breast cancer" or "breast cancers" or "breast tumour" or "breast tumours" or "breast tumor" or "breast tumors" or "breast neoplasm" or "breast neoplasms" or "breast carcinoma" or "breast carcinomas" or "breast malignancy" or "breast malignancies":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26 011
3.	1 OR 2	26 020
Intervention:		
4.	MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] explode all trees	460
5.	MeSH descriptor: [Transcriptome] explode all trees	106
6.	"gene expression assay" or "gene expression assays" or "gene expression array" or "gene expression arrays" or "gene expression profile" or "gene expression profiles" or "gene expression profiling" or "gene expression test" or "gene expression tests" or "oncotype dx" or prosigna or PAM50 or mammaprint or endopredict or HOXB13 or IL17BR or "mapquant dx" or theros:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 290
7.	4 OR 5 OR 6	1 344
Combined sets		
8.	3 AND 7	375
Final		CDSR/0 DARE/5 HTAD/30

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, "trials"

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, "other reviews"

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Embase via embase.com 2018-04-26		
Gene expression profiling to guide selection of adjuvant therapy in breast cancer		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer':ti,ab OR 'breast cancers':ti,ab OR 'breast tumour':ti,ab OR 'breast tumours':ti,ab OR 'breast tumor':ti,ab OR 'breast tumors':ti,ab OR 'breast neoplasm':ti,ab OR 'breast neoplasms':ti,ab OR 'breast carcinoma':ti,ab OR 'breast carcinomas':ti,ab OR 'breast malignancy':ti,ab OR 'breast malignancies':ti,ab AND [embase]/lim	433 950
Intervention:		
2.	'gene expression profiling'/exp OR 'transcriptome'/exp OR 'gene expression assay':ti,ab OR 'gene expression assays':ti,ab OR 'gene expression array':ti,ab OR 'gene expression arrays':ti,ab OR 'gene expression profile':ti,ab OR 'gene expression profiles':ti,ab OR 'gene expression profiling':ti,ab OR 'gene expression test':ti,ab OR 'gene expression tests':ti,ab OR 'oncotype dx':ti,ab OR 'prosigna':ti,ab OR 'PAM50':ti,ab OR 'mammaprint':ti,ab OR 'endopredict':ti,ab OR 'HOXB13':ti,ab OR 'IL17BR':ti,ab OR 'mapquant dx':ti,ab OR 'theros':ti,ab AND [embase]/lim	114 770
Combined sets		
3.	1 AND 2	9 634
Study types:		
4.	'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review':ab,ti OR 'meta-analysis':ab,ti AND [embase]/lim	261 514
Final	3 AND 4	216

/de= Term from the EMTREE controlled vocabulary

/exp= Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy

/mj = Major Topic

:ab = Abstract

:au = Author

:ti = Article Title

:ti,ab = Title or abstract

* = Truncation

' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase



Referenser

1. Cancer i siffror 2013. Socialstyrelsen Cancerfonden 2013. Socialstyrelsens artikelnummer: 2013-6-5.
2. SBU Kommenterar: Genprofiltest vid bröstcancer. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2010.
3. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Socialstyrelsen 2014. Artikelnummer 2014-4-2.
4. Wang SY, Dang W, Richman I, Mougalian SS, Evans SB, Gross CP. Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. *J Clin Oncol* 2018;Jco2017765941.
5. Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit V, Kroep JR, 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* 2018;62:74-90.
6. Scope A, Essat M, Pandor A, Rafia R, Ward SE, Wyld L, et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide selection of chemotherapy regimens in breast cancer management: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2017;33:32-45.
7. Hyams DM, Schuur E, Angel Aristizabal J, Bargallo Rocha JE, Cabello C, Elizalde R, et al. Selecting postoperative adjuvant systemic therapy for early stage breast cancer: A critical assessment of commercially available gene expression assays. *Journal of Surgical Oncology* 2017;115:647-662.
8. Chang MC, Souter LH, Kamel-Reid S, Rutherford M, Bedard P, Trudeau M, et al. Clinical utility of multigene profiling assays in early-stage breast cancer. *Curr Oncol* 2017;24:e403-e422.
9. Gene expression tests for women with early stage breast cancer: a review of clinical utility and cost-effectiveness. CADTH rapid response report: summary with critical appraisal. Ottawa: CADTH 2017 Oct. RC0934.
10. Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer. European Network for Health Technology Assessment 2018. EUnetHTA Joint Action 3 WP4. Project ID: OTCA04.
11. Nerich V, Saing S, Gamper EM, Kemmler G, Daval F, Pivot X, et al. Cost-utility analyses of drug therapies in breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2016;159:407-24.
12. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med* 2015;17:519-32.
13. Issa AM, Chaudhari VS, Marchant GE. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:277-86.
14. Augustovski F, Soto N, Caporale J, Gonzalez L, Gibbons L, Ciapponi A. Decision-making impact on adjuvant chemotherapy allocation in early node-negative breast cancer with a 21-gene assay: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:611-25.



15. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014;20:11-28.
16. Zhao L, Zhu S, Gao Y, Wang Y. Two-gene expression ratio as predictor for breast cancer treated with tamoxifen: evidence from meta-analysis. *Tumor Biology* 2013:1-5.
17. Rouzier R, Pronzato P, Chereau E, Carlson J, Hunt B, Valentine WJ. Multigene assays and molecular markers in breast cancer: systematic review of health economic analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:621-37.
18. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013;141:13-22.
19. Broder MS, Sing AP. A systematic review of the impact of molecular diagnostics on treatment decisions for patients with breast cancer. *Journal of OncoPathology* 2013;1:131-143.
20. Azim HA, Jr., Michiels S, Zagouri F, Delaloge S, Filipits M, Namer M, et al. Utility of prognostic genomic tests in breast cancer practice: The IMPAKT 2012 Working Group Consensus Statement. *Ann Oncol* 2013;24:647-54.
21. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1068-79.
22. Guiu S, Michiels S, André F, Cortes J, Denkert C, Di Leo A, et al. Molecular subclasses of breast cancer: How do we define them? The IMPAKT 2012 working group statement. *Annals of Oncology* 2012;23:2997-3006.
23. Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009;27:885-90.
24. Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB, et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008;148:358-69.
25. San ML, Vlayen J, Laet C. Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer – a Rapid Assessment. *Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)* 2015.
26. Meleth S, Reeder-Hayes K, Ashok M, Clark R, Funkhouser W, Wines R, et al. AHRQ Technology Assessments. In: *Technology Assessment of Molecular Pathology Testing for the Estimation of Prognosis for Common Cancers*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014.
27. Cadth. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer Who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2014.



28. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P, 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* 2013;17:1-302.
29. Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2010.
30. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010;10:1-57.
31. Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB, et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2008:218.
32. Oncotype DX prognostic and predictive test for early breast cancer (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database* 2008.
33. EndoPredict gene expression profiling assay for assessing risk of breast cancer recurrence. *National Institute for Health and Care Excellence* 2015. nice.org.uk/guidance/mib44.
34. The Prosigna gene expression profiling assay for assessing long-term risk of breast cancer recurrence. *National Institute for Health and Care Excellence* 2015. nice.org.uk/guidance/mib27.
35. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. *National Institute for Health and Care Excellence* 2013. nice.org.uk/guidance/dg10.
36. Krop I, Ismaila N, Andre F, Bast RC, Barlow W, Collyar DE, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol* 2017;35:2838-2847.
37. Henry NL, Somerfield MR, Abramson VG, Allison KH, Anders CK, Chingos DT, et al. Role of patient and disease factors in adjuvant systemic therapy decision making for early-stage, operable breast cancer: American society of clinical oncology endorsement of cancer care Ontario guideline recommendations. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:2303-2311.
38. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of Biomarkers to Guide Decisions on Adjuvant Systemic Therapy for Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34:1134-50.
39. Recommendations from the EGAPP Working Group: does the use of Oncotype DX tumor gene expression profiling to guide treatment decisions improve outcomes in patients with breast cancer? *Genet Med* 2016;18:770-9.
40. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.