

Metodevarsel - oppdatering

1. Status og oppsummering

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

1.1 Oppsummering

Varslet ble første gang publisert i mai 2016. Bestillerforum gav FHI i oppdrag å gjennomføre en hurtig metodevurdering, men leverandør har ikke levert dokumentasjonspakke. OncoBEAM™ RAS CRC er en gentest for mutasjoner i genene *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF*. Pasienter med metastatisk kolorektalkreft og disse genmutasjonene har ikke effekt av behandling med EGFR-legemidler. Testen er basert på en blodprøve, mens tilsvarende tester er basert på vevsprøver.

Populasjon: Pasienter med metastatisk kolorektalkreft

Komparator: Andre blodprøvebaserte eller vevsbaserte gentester for mutasjoner i *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF*

Intervensjon: Blodprøvebasert gentest for mutasjoner i *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF*, som f.eks. OncoBEAM™ RAS CRC kit

Utfall: 1) sensitivitet, spesifisitet, 2) prognostisk verdi f.eks. mhp overlevelse, bivirkninger

1.2 Metodetype

Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Kreftsykdommer
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:
Mage- og tarmkreft

1.4 Emneord

Tilhørende diagnostikk
 Genterapi
 Medisinsk stråling
 Vaksine

1.5 Status for godkjenning

Markedsføringstillatelse
 FDA godkjenning
 CE-merking

1.6 Finansieringsansvar

Spesialisthelsetjenesten
 Folketrygd
 Kommune
 Annet:

1.7 Status for bruk

Under utvikling Brukes i Norge
 Under innføring Brukes i EU/EØS
 Revurdering Ny/endret indikasjon
 Ny/endret metode

Kommentar: Det virker som om OncoBEAM kun har godkjenning for bruk i USA gjennom godkjente/validerte laboratorier.

Kommentar: Uklart om denne testen spesifikt er tatt i bruk i Norge

1.6 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering
 Hurtig metodevurdering
 Forenklet metodevurdering

Andre produkter

Kartlegging
 Formidling
 Annet:

1.7 Aktuelle områder for metoden

Effekt Etikk
 Sikkerhet Jus
 Helseøkonomi Annet:
 Organisatorisk

Kommentar: FHI foreslår å avbestille oppdraget fra 2016 om hurtig metodevurdering, ettersom leverandør av OncoBEAM ikke har levert dokumentasjonspakke. Basert på oppdatert varsel foreslår FHI to mulige bestillingsalternativer: **1)** formidling av systematisk oversiktsartikkel og metaanalyse fra 2019 som omhandler testing av RAS-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft (Galvano *et al*), eller **2)** kartlegging av ulike metoder for å analysere mutasjoner i RAS/RAF f.eks. i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft.

2. Punktoppsummering

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

2.1 Om metoden

- OncoBEAM for kolorektalkreft tester for 34 mutasjoner i genene *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF* i sirkulerende DNA
- *KRAS*, *NRAS*, og *BRAF* koder normalt for proteiner som er involvert i signalering som styrer bl.a. proliferasjon, differensiering, og apoptose.
- Testen OncoBEAM (Beads, Emulsions, Amplifications, Magnetics) baseres på en blodprøve som analyseres i flere trinn: 1) DNA-isolering, 2) pre-amplifisering, 3) emulsjons PCR, 4) hybridisering, og 5) flowcytometri
- OncoBEAM™ RAS CRC har CE-IVD merking fra Europa
- Fordeler med testen: 1) den er ikke invasiv, 2) gir raskt svar, 3) kan gi svar på mutasjonsstatus både for primærtumor og metastaser, 4) eliminerer seleksjonsbias som ved vevsprøve, 5) høy sensitivitetsdeteksjon, og 6) kan monitorere behandlingsrespons og tilbakefall
- Pasienter med mutasjoner i *NRAS*, *KRAS*, og *BRAF* har ikke effekt av EGFR-legemidler (cetuximab, panitumumab). Behandling med EGFR-legemidler er kontraindisert hos mutasjonspositive pasienter, og krever test for mutasjonsstatus før behandlingsoppstart.
- Kreft med mutasjon i *BRAF* virker å være assosiert med dårligere prognose med hensyn på overlevelse
- Mutasjonsfrekvens virker å være 30-40 % for *NRAS*, ca. 6 % for *KRAS*, og 7-12 % for *BRAF* i pasienter med kolorektalkreft
- Det finnes flere tilgjengelige og EU/FDA-godkjente tester for mutasjoner i *NRAS*, *KRAS*, og *BRAF*-genene ved kolorektalkreft, men som da baserer seg på DNA-isolering fra vevssnitt
-

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Tre systematiske oversikter fra 2019 undersøker mutasjonstesting i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på sensitivitet og spesifisitet:
 1. Testing av flere ulike mutasjoner, inkludert i *RAS*; basert på 84 studier (Bach *et al*)
 2. Testing av *RAS*-mutasjoner; basert på 19 studier (Galvano *et al*)
 3. Testing av *KRAS*-mutasjoner; basert på 31 studier (Xie *et al*)
- En pågående systematisk oversikt, registrert i PROSPERO i 2020, skal undersøke diagnostisk nøyaktighet for deteksjon av *KRAS*-mutasjoner i sirkulerende DNA
- Sysmex har liste med publikasjoner på sine nettsider:
 1. Om BEAMing teknologi: 7 publikasjoner fra 2003 til 2017
 2. Om bruk av BEAMing ved kolorektalkreft: 21 publikasjoner fra 2005 til 2017
- Det er flere pågående studier som omhandler testing av mutasjoner i *RAS/RAF* i sirkulerende DNA
- Det er uklart i hvilken grad kliniske studier som spesifikt omhandler mutasjonstesting er randomiserte og/eller kontrollerte, eller ikke

2.3 Om bestillingsanbefaling

- FHI foreslår at oppdraget fra 2016 avbestilles, da leverandør ikke har levert dokumentasjonspakke.
- FHI foreslår i stedet to potensielle bestillingsalternativer:
 1. Formidling av systematisk oversikt og metanalyse: Galvano *et al*, fra 2019 som omhandler testing av *RAS*-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft.
 - **Kommentar:** kun studert *RAS*-mutasjoner, ikke basert på RCTer
 2. Kartlegging av ulike metoder for å analysere mutasjoner i *RAS/RAF*, f.eks. i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft
 - **Kommentar:** kan velge å inkludere kliniske eksperter, tester for *RAF*-mutasjoner, tester som er basert på blodprøver og/eller vev, etc.

3. Beskrivelse av metoden

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

Generisk navn Gentest for påvisning av mutasjoner i Ras-gener ved kolorektalkreft

Produktnavn OncoBEAM™ Ras CRC (colorectal cancer)

Produsenter Sysmex Inostics, Inc.

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

OncoBEAM™ RAS CRC har CE-IVD merking fra Europa (1). Ifølge en pressemelding fra 2018, virker testen kun å være tilgjengelig i USA gjennom laboratorietesting (*service laboratory test*) (1). Denne metoden ble varslet allerede i 2016 (2). OncoBEAM™ RAS CRC tester for 34 mutasjoner i genene *KRAS* (15 mutasjoner), *NRAS* (18 mutasjoner), og *BRAF* (1 mutasjon) i små mengder sirkulerende DNA som skiller ut fra kreftceller (3;4).

KRAS, *NRAS*, og *BRAF*-genene regnes å være proto-onkogener; dvs. normale gener som kan mutere til å bli kreftfremkallende (onkogener) (5-7). Disse genene koder for proteinene K-Ras, N-Ras, og B-Raf som alle er involvert i signalering (gjennom Ras-Raf-MAPK/ERK-signalveien) som styrer viktige funksjoner i celler, inkludert deling og vekst (proliferasjon), differensiering, og programmert død (apoptose) (5-7). K-Ras, N-Ras, og B-Raf er små G-proteiner (guanin-nukleotidbindende proteiner) med GTPase aktivitet (enzymaktivitet) som kan omdanne molekylet GTP (guanosintrifosfat) til GDP (guanosindifosfat), som er viktig i signaltransduksjon (5-7). Grunnet GTPase-aktiviteten fungerer disse proteinene som en molekylær «av-og-på-bryter», da G-proteinene aktiveres når de er bundet til GTP, og inaktiveres når de er bundet til GDP (5-7). Genmutasjoner kan imidlertid føre til at proteinene er konstant aktive, og man mister dermed regulering av signaltransduksjon som igjen regulerer bl.a. proliferasjon og apoptose.

OncoBEAM (Beads, Emulsions, Amplifications, Magnetics) testen baseres på en blodprøve som analyseres i flere trinn: 1) DNA-isolering, 2) pre-amplifisering, 3) emulsjons PCR, 4) hybridisering, og 5) flowcytometri (sortering og kvantifisering av celler i løsning) (8). I første omgang isoleres sirkulerende DNA fra plasmaet i blodprøven, og de genetiske regionene i DNAet som er av interesse blir deretter amplifisert («oppkopiert») ved hjelp av spesifikke primere i en polymerase kjedereaksjon (PCR: *polymerase chain reaction*) (8). Neste trinn består av nok en PCR-reaksjon hvor det benyttes en vann-i-olje-emulsjon, der hver vannboble består av ett DNA-fragment og én magnetisk kule (*bead*) dekket av DNA-spesifikk primer (8). Denne PCR-reaksjonen resulterer i at hver vanndråpe får kopiert opp ett DNA-fragment til flere DNA-kopier som dekker hele den magnetiske kulen (8). Videre brytes emulsjonen, og DNAet tilføres fluoriserende prober som binder spesifikt til enten normalt (villtype) eller mutert DNA (8). Hver av de magnetiske kulene med DNA og fluoriserende probe analyseres ved hjelp av flowcytometri som separer kulene med villtype DNA fra kulene med mutert DNA (8). Testen skal kunne gi svar på mutasjonsstatus innen 5-7 dager etter blodprøvetaking (9).

Det finnes flere tilgjengelige og EU/FDA-godkjente tester for mutasjoner i *NRAS*, *KRAS*, og *BRAF*-gener ved kolorektalkreft (10), som f.eks. SURVEYOR® Scan *NRAS* Kit fra Transgenomic (11), Therascreen *KRAS* RGQ PCR Kit fra Qiagen (12), Cobas® *KRAS* mutation test fra Roche (13), og Idylla™ *NRAS*-*BRAF* Mutation test fra Biocartis (14). Disse testene virker alle å basere seg på DNA-isolasjon fra vevssnitt (11-14), i motsetning til OncoBEAM-kitet hvor DNA isoleres fra blodprøve (8). De fleste testene benytter kvantitativ

	<i>(real-time)</i> PCR analyse (12-14), mens SURVEYOR-testen bruker HPLC (<i>high performance liquid chromatography</i>) (11).
Potensiell nytte	<p>Testing av mutasjonsstatus i <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, og <i>BRAF</i>-genene kan bidra til å avgjøre om en pasient med kolorektalkreft kan behandles med EGFR-hemmende legemidler eller ikke. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) er involvert i signaltransduksjon via hovedsakelig to signalveier, deriblant Ras-Raf-MAPK/ERK, og bidrar til å regulere celleproliferasjon, -differensiering, og apoptose (15;16). I signalkaskaden ligger EGFR oppstrøms for Ras og Raf-proteinene, og dersom genmutasjoner medfører at proteinene er konstant aktivert, vil ikke hemming av EGFR ha effekt. Målrettet kreftbehandling mot EGFR (for eksempel cetuximab og panitumumab) har ingen effekt ved mutasjoner i <i>NRAS</i>, <i>KRAS</i>, eller <i>BRAF</i> (17;18). Behandling med disse legemidlene krever test for mutasjonsstatus for <i>RAS</i> og <i>RAS</i>-genene, og er kontraindisert hos pasienter som er positiv for <i>RAS</i> og/eller <i>RAS</i>-mutasjon (17;18).</p> <p>I følge produsenten er det følgende fordeler med metoden: 1) den er ikke invasiv, 2) gir raskt svar, 3) kan gi svar på total mutasjonsstatus, dvs. både for primærtumor og metastaser, 4) eliminerer seleksjonsbias som ved vevsprøve, 5) høy sensitivitetsdeteksjon (analytisk sensitivitet på 0,02 %), 6) kan monitorere behandlingsrespons og tilbakefall (9). Disse fordelene vil også kunne være gjeldende for andre blodprøvebaserte gentester.</p>
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Uklart
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	<p>Kolorektalkreft er kreft som oppstår i tykktarm og/eller i endetarm, og i de fleste av tilfellene er svulstene av typen adenokarsinom, som oppstår fra epitelcellene i tarmveggen (19). De vanligste symptomene er blod i avføringen, magesmerter, og endret avføringsmønster (19). Kreft med mutasjon i <i>BRAF</i> virker å være assosiert med dårligere prognose med hensyn på overlevelse (20).</p> <p>Tykktarmskreft og endetarmskreft er blant de vanligste krefttypene blant norske menn og kvinner (21). Hvert år diagnostiseres ca. 4400 personer med tykk- og endetarmskreft i Norge, og medianalder ved diagnose er rundt 70 år (21). I 2018 var det over 35 000 personer med kolorektalkreft i Norge, og i 2017 døde 1601 personer som følge av dette (21). Mutasjonsfrekvens virker å være 30-40 % for <i>NRAS</i>, ca. 6 % for <i>KRAS</i>, og 7-12 % for <i>BRAF</i> i pasienter med kolorektalkreft (20;22;23).</p>
Dagens behandling	<p>Behandling av kolorektalkreft avhenger av både svulstens karakteristika, som f.eks. størrelse, beliggenhet, mutasjonsstatus, og kreftstadium), og pasientkarakteristika, som f.eks. alder, allmenntilstand, og tilleggssykdommer) (24;25). Kreften behandles med kirurgi, cellegift (kjemoterapi), og stråling. Enkelte pasienter kan ha god effekt av EGFR-legemidler (som f.eks. cetuximab og panitumumab), men for å kunne benytte disse legemidlene, må det gjøres en test for mutasjoner i <i>RAS</i> (26).</p> <p>Det er uklart om denne spesifikke testen: OncoBEAM RAS CRC, er tatt i bruk i Norge. Testing av <i>RAS</i>-status, dvs. test for mutasjoner i <i>NRAS</i> og <i>KRAS</i>, er nevnt i nasjonal faglig retningslinje for behandling av kolorektalkreft (27).</p>
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke aktuelt</i>

1. Sysmex Inostics Inc. Sysmex Inostics expands OncoBEAM™ liquid biopsy testing in the U.S. to assist clinicians and patients [Nettside]. Sysmex [cited 22.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/company/sysmex-inostics-in-the-news/sysmex-inostics-expands-oncobeam-liquid-biopsy-testing-in-the-us-to-assist-clinicians-and-patients>
2. NyeMetoder. Blodprøvebasert test (OncoBeam RAS CRC) for bestemmelse av RAS-mutasjonsstatus [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/blodprøvebasert-test-oncobeam-ras-crc-for-bestemmelse-av-ras-mutasjonsstatus>

3. Sysmex Inostics Inc. Sysmex Inostics OncoBEAM™ Liquid Biopsy Services [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 23.06.2020]. Available from: https://cdn2.hubspot.net/hubfs/5871980/OncoBEAM_Product_Listing_a.pdf
4. Sysmex Inostics Inc. OncoBEAM™—an alternative to tissue biopsies [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 23.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/patients>
5. U.S. National Library of Medicine. NRAS gene [Nettside]. USA: U.S. National Library of Medicine, [cited 23.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/NRAS#>
6. U.S. National Library of Medicine. KRAS gene [Nettside]. USA: U.S. National Library of Medicine, [cited 23.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/KRAS>
7. U.S. National Library of Medicine. BRAF gene [Nettside]. U.S. National Library of Medicine, [cited 23.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF>
8. Sysmex Inostics Inc. How OncoBEAM™ works [Nettside]. Sysmex Inostics Inc, [cited 22.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/oncobeam-technology/technology-overview>
9. Sysmex Inostics Inc. OncoBEAM™ for Colorectal Cancer [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 23.06.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/healthcare-providers/colorectal-cancer>
10. U.S. Food and Drug Administration. List of Cleared or Approved Companion Diagnostic Devices (In Vitro and Imaging Tools) [Nettside]. USA: U.S. Food and Drug Administration, [updated 26.05.2020; cited 15.06.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>
11. Transgenomic. Instructions for Use for the SURVEYOR® Scan NRAS Kit Exons 2, 3 & 4 CE IVD for DHPLC Systems [Nettside]. Transgenomic [cited 24.06.2020]. Available from: <http://www.adsbiotec.com/wp-content/uploads/482296-EN.pdf>
12. Qiagen. Therascreen KRAS RGQ PCR Kit [Nettside]. Qiagen [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.qiagen.com/us/products/diagnostics-and-clinical-research/oncology/therascreen-solid-tumor/therascreen-kras-rgq-pcr-kit-us/?clear=true#orderinginformation>
13. F. Hoffmann-La Roche Ltd. cobas® KRAS Mutation Test [Nettside]. F. Hoffmann-La Roche Ltd [cited 24.06.2020]. Available from: <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/cobas-kras-mutation-test.html>
14. Biocartis. Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test [Nettside]. Biocartis [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.biocartis.com/en/meet-idylla/idylla-assays/idylla-nras-braf-mutation-test>
15. U.S. National Library of Medicine. EGFR gene [Nettside]. U.S. National Library of Medicine, [cited 24.06.2020]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EGFR>
16. Shaib W, Mahajan R, El-Rayes B. Markers of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* 2013;4(3):308-18.
17. Felleskatalogen. Erbitux [Nettside]. Oslo: Felleskatalogen [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/erbitux-merck-558764>
18. Felleskatalogen. Vectibix [Nettside]. Oslo: Felleskatalogen [cited 24.06.2020]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/vectibix-amgen-565029>
19. Hofsli E, Klepp O. Tykktarmskreft [Nettside]. Oslo: Store medisinske leksikon [updated 31.07.2019; cited 26.06.2020]. Available from: <https://sml.snl.no/tykktarmskreft>
20. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *International journal of molecular sciences* 2019;20(21).
21. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018 - Cancer incidence, mortality survival and prevalence in Norway [Report]. Oslo: Cancer Registry of Norway,; 2019. Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2018/cin2018.pdf>
22. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiology and oncology* 2019;53(3):265-74.
23. Jauhri M, Bhatnagar A, Gupta S, Bp M, Minhas S, Shokeen Y, et al. Prevalence and coexistence of KRAS, BRAF, PIK3CA, NRAS, TP53, and APC mutations in Indian colorectal cancer patients: Next-generation sequencing-based cohort study. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2017;39(2):1010428317692265.
24. Kreftforeningen. Tarmkreft [Nettside]. Oslo: Kreftforeningen [updated 23.06.2020; cited 29.06.2020]. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/tarmkreft/>
25. Kreftflex. Behandling ved kreft i tykk- og endetarm [Nettside]. Kreftflex [cited 29.06.2020]. Available from: <https://kreftflex.no/Tykk-og-endetarmskreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/ksProcedureChapter>
26. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations [Nettside]. UpToDate [updated 27.04.2020; cited 29.06.2020]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-treatment-recommendations?search=colorectal%20cancer%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2-150&usage_type=default&display_rank=2#H6688281
27. HelseDirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer fordiagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarmogendetarm [Nasjonal faglig retningslinje]. Oslo: HelseDirektoratet; 2019. IS-2849. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/kreft/tykk-og-endetarmskreft>

4. Dokumentasjonsgrunnlag

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Systemex har på sine nettsider en liste med 7 publikasjoner som omhandler selve BEAMing-teknologien (fra 2003 til 2017), og 21 publikasjoner (fra 2005 til 2017) som omhandler bruk av BEAMing spesifikt ved kolorektalkreft (28). Publikasjonene er *in vitro*-studier i cellelinjer, og kliniske studier (både RCTer og observasjonsstudier) basert på pasienter med kolorektalkreft, samt oversiktsartikler (28).

Under er en oversikt over pågående studier hvor mutasjonstesting for RAS/RAF virker å være blant hovedhensikten med studiene.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
mCRC, villtype Ras, 20-90 år, n=120	Cetuximab + flytende biopsi	Ukontrollert observasjonsstudie	% Ras-mutasjoner i ctDNA ved førstelinje cetuximab-behandling	NCT03401957	Recruiting: ferdigstilles 2022
mCRC, ≥18 år, egnet for behandling med EGFR-legemidler, n=100	Test for mutasjoner i ctDNA i plasma	Ukontrollert observasjonsstudie	Gjennomførbarhet av testing av Ras-mutasjoner i ctDNA	NCT03750175	Recruiting: ferdigstilles 2020
mCRC, ≥18 år, egnet for behandling med EGFR-legemidler, n=130	Test for RAS-mutasjonendring i ctDNA vha Intplex® test	Ukontrollert	Andel pasienter som utvikler Ras-mutasjon under EGFR-behandling	NCT03908788	Recruiting: ferdigstilles 2024
mCRC, villtype Ras, ≥18 år, n=238	Test: BEAMing (Systemex-Inostics)	Test: Idylla™ (Biocartis) Observasjonsstudie	Deteksjonsrate Ras-mutasjoner i flytende biopsier	NCT02792478	Active, not recruiting: ferdigstilles 2022

mCRC: metastatisk kolorektalkreft, ctDNA: sirkulerende DNA

4.3 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -

Basert på det opprinnelige varslet fra 2016, gav Bestillerforum FHI i oppdrag om å gjennomføre en hurtig metodevurdering (2). Dokumentasjonspakke har imidlertid ikke blitt sendt fra leverandør, til tross for at NyeMetoder har publisert påminnelser både i 2016 og 2017 (29;30). Hurtig metodevurderingen er dermed ikke gjennomført.

Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -

Publiserte systematiske oversikter

I søket har vi identifisert tre systematiske oversikter som virker relevante (31-33):

- Én oversikt har undersøkt testing av flere ulike mutasjoner, deriblant mutasjoner i RAS og RAF, i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på diagnostisk nøyaktighet som sensitivitet og spesifisitet (31). Denne oversikten ble publisert i 2019, og har inkludert 84 studier (31).
- Én systematisk oversikt og metaanalyse har undersøkt mutasjoner i RAS i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på diagnostisk nøyaktighet som sensitivitet og spesifisitet (32). Denne oversikten ble publisert i 2019, og har inkludert 19 studier (32). Forfatterne vurderte de inkluderte studiene til generelt sett å være av god kvalitet (32).
- Én systematisk oversikt og metaanalyse har undersøkt spesifikt KRAS-mutasjoner i sirkulerende DNA ved kolorektalkreft, med hensyn på diagnostisk nøyaktighet som sensitivitet og spesifisitet (33). Denne oversikten ble publisert i 2019, og har inkludert 31 studier, hvorav 19 av studiene har testet for mutasjoner i vevssnitt (33).

Pågående systematiske oversikter

	Vi har identifisert én pågående systematisk oversikt registrert i PROSPERO i juni 2020, som skal undersøke diagnostisk nøyaktighet for deteksjon av <i>KRAS</i> -mutasjoner i sirkulerende DNA ved hjelp av digital PCR, ARMS (amplification refractory mutation system), og/eller next generation sequencing (34).
Metodevarsel	Opprinnelig metodevarsel ble publisert i mai 2016.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

2. NyeMetoder. Blodprøvebasert test (OncoBeam RAS CRC) for bestemmelse av RAS-mutasjonsstatus [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/blodprovebasert-test-oncobeam-ras-crc-for-bestemmelse-av-ras-mutasjonsstatus>
28. Sysmex Inostics Inc. The data behind OncoBEAM™ [Nettside]. Sysmex Inostics Inc., [cited 01.07.2020]. Available from: <https://www.oncobeam.com/oncobeam-technology/scientific-publications>
29. NyeMetoder. Leverandører etterspørres for fire metoder [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [updated 21.06.2016; cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/nyheter/leverandorer-ettersporres-for-fire-metoder>
30. NyeMetoder. Leverandører etterspørres – påminnelse! [Nettside]. Oslo: NyeMetoder [updated 02.06.2017; cited 22.06.2020]. Available from: <https://nyemetoder.no/nyheter/leverandorer-ettersporres-paminnelse>
31. Bach S, Sluiter NR, Beagan JJ, Mekke JM, Ket JCF, van Grieken NCT, et al. Circulating Tumor DNA Analysis: Clinical Implications for Colorectal Cancer Patients. A Systematic Review. JNCI cancer spectrum 2019;3(3):pkz042.
32. Galvano A, Taverna S, Badalamenti G, Incorvaia L, Castiglia M, Barraco N, et al. Detection of RAS mutations in circulating tumor DNA: a new weapon in an old war against colorectal cancer. A systematic review of literature and meta-analysis. Therapeutic advances in medical oncology 2019;11:1758835919874653.
33. Xie W, Xie L, Song X. The diagnostic accuracy of circulating free DNA for the detection of KRAS mutation status in colorectal cancer: A meta-analysis. Cancer medicine 2019;8(3):1218-31.
34. Ye P, Cai P, Xie J, Wei Y. The diagnostic accuracy of digital PCR, ARMS and NGS for detecting KRAS mutation in cell-free DNA of patients with colorectal cancer: a protocol for systematic review and meta-analysis [Nettside]. York, UK: PROSPERO [cited 30.06.2020]. Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020176682

5. Versjonslogg

Gentest for påvisning av RAS/RAF-mutasjoner i sirkulerende DNA ved metastatisk kolorektalkreft

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.05.2016	Opprinnelig metodevarsel
13.06.2016	Bestillerforum gav FHI i oppdrag om å gjennomføre en hurtig metodevurdering
21.06.2016	Etterspurt leverandører
02.06.2017	Etterspurt leverandører påminnelse
01.07.2020	Oppdatert metodevarsel