

REFLEX KOLOREKTALCANCER

Ett diskussionsunderlag om möjliga effekter och kostnader

Region Stockholm står inför beslut om införande av rutinmässig analys av behandlingsprediktiva genmutationer efter diagnosticering av kolorektalcancer (KRC), så kallad Reflex KRC, i tillägg till redan planerad reflextestning av deficient Mismatch Repair (dMMR) med immunhistokemi (IHC). HTA Region Stockholm och Stockholm Centrum för Hälsoekonomi (StoCHE) har fått förfrågan av Hälso- och sjukvårdsförvaltningen att bidra med ett diskussionsunderlag kring möjliga hälsoeffekter och kostnader som stöd vid ett sådant beslut. Reflex KRC används sedan ett års tid i klinisk rutin med finansiering från Tema Cancer, Karolinska Universitetssjukhuset.

Precisionsmedicin med genanalys, Next Generation Sequencing (NGS), genomgår en snabb utveckling och är en förutsättning för vissa behandlingar vid kolorektalcancer. Detta underlag handlar om huruvida samtliga patienter ska testas för en panel av gener direkt vid diagnos inom Stockholms län (så kallad reflextestning) eller om testen endast ska göras då resultatet kommer att påverka val av behandling (på indikation).

Den övergripande frågan är vilka skillnader i patientnytta och kostnad en implementering av

- Reflex KRC - reflextest av dMMR/BRAF (IHC) samt genanalys av mutationer i BRAF, KRAS, NRAS, PIK3CA och ERBB2

skulle leda till i jämförelse med

- dMMR (IHC) på reflex samt BRAF (IHC) och genanalys på indikation.

HTA Region Stockholm och StoCHE har gjort bedömningen att en fullständig HTA-analys för att besvara denna fråga inte är möjlig givet avsaknad av publicerade effektstudier och snäva tidsramar. Detta underlag syftar dock till att stödja beslutsprocessen.

Faktorer som kan påverka beslut om införande beskrivs nedan och är baserade på datainhämtningar, översiktliga litteratursökningar och samtal med experter. För mer detaljerad beskrivning av jämförelsealternativ och beräkningar hänvisas till Bilaga.

Andel patienter där genanalys påverkar behandlingsvalet

Andelen patienter med direkt nytta av genanalys, och som därför förväntas genanalyseras på indikation i jämförelsealternativet, bedöms i dagsläget vara högst 35 % (se Figur B1 för flödesschema). I andelen ingår tumörer i stadium I-III med recidiv, samt avancerade tumörer i stadium IV.

Tumörer i stadium IV vid diagnos utgör ca 20 % av samtliga tumörer enligt det Nationella kvalitetsregistret för tjock- och ändtarmscancer (1). Flertalet patienter med dessa tumörer är antingen i behov av konverterande behandling i syfte att göra tumörerna resektabla (ca 2 % av samtliga tumörer) (2), eller ska ges palliativ vård (upp till 18 % av samtliga tumörer). En andel av patienterna genomgår dock neoadjuvant behandling och genanalyseras inte. Det är svårt att kvantifiera denna andel och den är inte justerad för i jämförelsen.

Cirka 80 % av tumörer finns i stadium I-III. Den sammantagna recidivrisken efter kirurgi för dessa bedöms vara knappt 20 % (1, 3), vilket innebär att ca 15 % av samtliga tumörer kan komma att genanalyseras på grund av recidiv.

Patienter som efter dMMR/BRAF (IHC) är i behov av utredning för Lynch syndrom, ca 8 % av samtliga patienter (4, 5), genomgår analys för ärftlig genetik vid Klinisk genetik. Även en del av denna grupp analyseras dock på indikation för genetik i tumörvävnad, pre-operativt eller vid recidiv, och ingår i den uppskattade andelen av individer med behov av genanalys.

Många äldre patienter är på grund av samsjuklighet eller ett svagt allmäntillstånd inte aktuella för genanalys då analysen inte kommer att påverka behandlingsvalet. Individer över 85 år genanalyseras således idag endast i undantagsfall. Dessa utgör ca 10 % av patienter med kolorektalcancer och har i jämförelsen exkluderats från gruppen som skulle analyseras på indikation. Individer under 85 år som inte analyseras på grund av svagt allmäntillstånd har inte kvantifierats för exkludering. Det innebär sannolikt en viss överskattning av andelen individer som skulle analyseras på indikation.

Under åren 2021 och 2022 registrerades i genomsnitt 1 312 tumörer per år i det Nationella kvalitetsregistret för tjock- och ändtarmscancer i Region Stockholm. Statistik om konverteringsbehandling, palliativ vård och mutationsanalys har låg täckningsgrad vilket inneburit att denna data inte kunnat hämtas direkt ur registret. Uppskattningar har därför gjorts i dialog med sakkunniga baserat på andelen tumörer i respektive stadie.

Hälsoeffekter beroende av svarstider

Vid både genanalys på indikation och Reflex KRC förväntas svar om dMMR och misstanke om Lynch syndrom kunna erhållas till den pre-operativa multidisciplinära konferensen (MDK). Reflex KRC kan därtill ge svar på genanalysen redan till MDK.

De behandlingar som bedöms kunna vara tidskänsliga är de så kallade konverteringsbehandlingarna (se ovan), vilka är aktuella för ca 20–25 patienter per år i regionen. Om svar på genanalys kan erhållas inom ca 10 dagar efter MDK bedömer dock sakkunniga att behandlingsförloppet inte bör påverkas nämnvärt och att tidsramar i det standardiserade vårdförloppet bör kunna efterlevas.

Oavsett Reflex KRC eller genanalys på indikation behöver effektiva flöden av hela analyskedjan säkerställas. Med den analysprocess som i dagsläget används för Reflex KRC vid Klinisk patologi skulle en svarstid på 10 dagar vid analys på indikation kunna efterlevas enligt beskrivning från patolog (se Figur B2). Pågående Reflex KRC behöver följas upp för bedömning av vilka analystider som kan förväntas.

Kostnader

Reflex KRC uppskattas med dagens angivna priser kosta 16,5 miljoner kronor mer årligen än jämförelsealternativet med dMMR (IHC) på reflex och BRAF (IHC) samt genanalys på indikation (se Tabell B1). Detta med antagandet att 35 % av alla kolorektalcancerpatienter kommer att behöva gentesterna på indikation. En jämförelse med en lägre andel tumörer som analyseras på indikation, 25 respektive 30 %, innebär i stället en 20,2 respektive 18,4 miljoner kronor högre kostnad för Reflex KRC. Beräkningen antar att det inte är någon skillnad i behandling mellan grupperna då vårdförloppet följs.

Skulle reflextest göras även av BRAF (IHC) i jämförelsealternativet, som inom nuvarande Reflex KRC, minskar skillnaden till 13,9 miljoner kronor vid 35 % genanalys på indikation (Tabell B2).

Kostnadsskillnaden påverkas av prissättningen för genanalys som idag ligger på 19 950 kr undantaget kostnaden för dMMR/BRAF (IHC). I det fall priset för genanalysen i stället vore 11 400 kr¹ skulle skillnaden mellan Reflex KRC och jämförelsealternativet minska till 9,2 miljoner kronor årligen.

Endast direkta hälso- och sjukvårdskostnader för provanalyser har inkluderats i beräkningarna. Kostnader för precisionsdiagnostik med NGS respektive IHC har inhämtats via prislister och i dialog med Pathology Core Facility Karolinska (PCFK), Klinisk patologi och cancerdiagnostik (se Tabell B3 för priser). Kostnaden för enbart genanalysen i Reflex KRC är osäker då prissättningen som används i dagsläget är ett paketpris som inkluderar dMMR/BRAF (IHC). Enligt samtal med Klinisk patologi används samma pris för genanalysen utan dMMR/BRAF (IHC), trots att enbart genanalys är mindre resurskrävande. Detta riskerar att överskatta kostnaden för genanalys på indikation i jämförelsen.

Organisatoriska aspekter och personella resurser

Reflex KRC har omfattat en centralisering av analyserna, vilket kan underlätta en fungerande analyskedja. Att bestämda tidsramar för analys svar efterlevs bör dock stå i fokus framför styrning av var analyserna utförs.

¹ Pris NGS DNA solid tumör, enheter med avtal, Region Skåne 2024

Resursmässiga förutsättningar för Reflex KRC hos analysenheterna behöver beaktas i beslutet, tillsammans med risken för undanträngnings-effekter av andra analyser. Med 35 % genanalys vid testning på indikation innebär Reflex KRC ca 850 fler genanalyser årligen.

Även behandlande professioners resurser påverkas av hur genanalysen planeras. Behandlingsplaneringen underlättas när all nödvändig information finns tillgänglig vid MDK. Testning på indikation innebär ett merarbete efter MDK att beställa analyser och att sedan fatta beslut om behandling utifrån inkomna svar. Hur stor denna resurspåverkan är har inte analyserats inom ramen för detta uppdrag.

Jämförelserna kan ändras framöver

Omfattande forskning inom precisionsmedicin pågår och inom de kommande åren kan potentiellt en större andel patienter ha direkt nytta av genanalys. Dagens behandlingsprediktiva genmutationer kan bli relevanta för fler och andra gener kan bli aktuella.

Som exempel kan nämnas den pågående så kallade ALASCCA studien där forskare vid Karolinska Institutet undersöker om adjuvant behandling med acetylsalicylsyra förbättrar överlevnaden för patienter med förändringar i PI3K-signalvägen (6). Om studien, som planeras vara klar under 2025, visar på en sådan överlevnadsvinst skulle det kunna bli aktuellt att testa samtliga kolorektalcancerpatienter för mutationer i PI3K signalvägen, vilket ingår i Reflex KRC.

Referenser

1. Nationellt Kvalitetsregister för Tjock- och ändtarmscancer [Internet]. Regionala Cancercentrum i Samverkan; 2024 [Citerad: 2024-09-01]. Hämtad från: <https://cancercentrum.se/samverkan/cancerdiag/agnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/kvalitetsregister/>
2. Villard C, Habib M, Nordenvall C, Nilsson PJ, Jorns C, Sparrelid E. Conversion therapy in patients with colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Aug;47(8):2038–2045.
3. Osterman E, Glimelius B. Recurrence Risk After Up-to-Date Colon Cancer Staging, Surgery, and Pathology: Analysis of the Entire Swedish Population. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(9):1016-25).
4. Kang YJ, O'Haire S, Franchini F, IJzerman M, Zalberg J, Macrae F, Canfell K, Steinberg J. A scoping review and meta-analysis on the prevalence of pan-tumour biomarkers (dMMR, MSI, high TMB) in different solid tumours. *Sci Rep*. 2022 Nov 28;12(1):20495.
5. Poulsen TS, de Oliveira DVNP, Espersen MLM, Klarskov LL, Skovrider-Ruminski W, Hogdall E. Frequency and coexistence of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations and occurrence of MMR deficiency in Danish colorectal cancer patients. *APMIS*. 2021 Feb;129(2):61-69.
6. ALASCCA-A Randomized Double-blind Placebo-controlled Study With ASA Treatment in Colorectal Cancer Patients With Mutations in the PI3K Signaling Pathway [Internet]. 2016. [Citerad: 2024-09-01]. Hämtad från: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02647099>.

Medverkande i framtagande av kortrapporten

Projektgrupp

Tobias Lauritsen (projektledare)
Monica Hultcrantz
Eva Fjellgren
Matilda Hagman

Sakkunniga

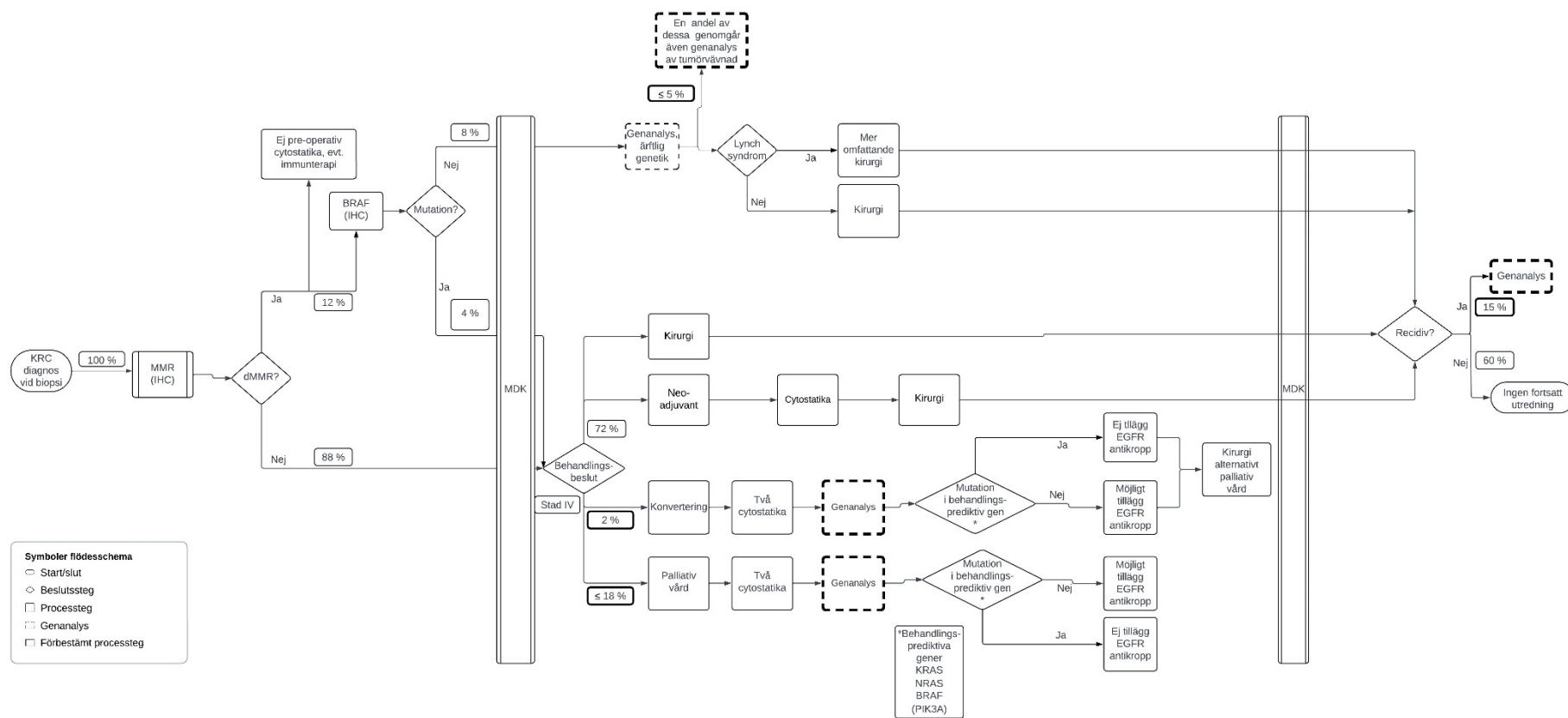
Anna Schedin, överläkare, specialist i Onkologi
Per Byström, överläkare, specialist i Onkologi

Sakkunniga har lämnat deklARATION om bindningar och jäv. HTA Region Stockholm och StoCHE har bedömt att de förhållanden som redovisats är förenliga med våra krav på saklighet och opartiskhet.

Bilaga Reflex Kolorektalcancer

Flödesschema genanalys på indikation	1
Kostnadsberäkningar	2
Prislistor.....	3
Reflex KRC genanalysprocess.....	4
Litteratursökningar	4

Flödesschema genanalys på indikation



KRC = kolorektalcancer, IHC = immunhistokemi, MDK = multidisciplinär konferens

Figur B1. Flödesschema för utgångsläge reflex dMMR med BRAF (IHC) samt genanalys på indikation. Uppskattning av andel patienter med tumör som någon gång under sjukdomsförloppet förväntas genanalyseras. Angivna andelar avser procent av det totala antalet tumörer i stadium I-IV. Respektive gren slutar när en patient genanalyserats eller slutligen bedömts inte vara i behov av genanalys. Angivna andelar beskriver flödet under förutsättning att beslut om genanalys är oberoende av allmäntillstånd. Andelen som i flödesschemat bedöms ha direkt nytta av genanalys summerar till upp till 40%. Merparten av äldre patienter är dock på grund av samsjuklighet eller ett svagt allmäntillstånd inte aktuella för genanalys. Åldersgruppen 85+ genanalyseras endast i undantagsfall. Dessa utgör ca 10 % av patienter med KRC. Andelen som presenteras i flödesschemat har därför i analysen minskats med 10 % vilket innebär en uppskattning att ca 35 % av samtliga patienter skulle analyseras på indikation.

Kostnadsberäkningar

Tabell B1. Kostnadsberäkning grundanalys.

Utgångsläge: Reflex dMMR (IHC) med BRAF (IHC) och genanalys på indikation

	Antal	Styckpris (Priskod P991)	Kostnad
Tumörer	1312		
dMMR	1312	5 260 kr*	6 901 120 kr
BRAF (12 %)	157	2 315 kr**	364 474 kr
Genanalys (35 %)	459	27 900 kr	12 811 680 kr
Utgångsläge totalt			20 077 274 kr

Reflex KRC

	Antal	Styckpris (Priskod P990)	Kostnad
Tumörer	1312		
dMMR/BRAF + Genanalys (100 %)	1312	27 900 kr	36 604 800 kr
Reflex KRC totalt			36 604 800 kr
Kostnadsskillnad KRC Reflex jämfört med utgångsläge Reflex dMMR			16 527 526 kr

Tabell B2. Kostnadsberäkning, dMMR + BRAF (IHC) på reflex.

Utgångsläge: Reflex dMMR + BRAF (IHC) samt genanalys på indikation

	Antal	Styckpris (Priskod P991)	Kostnad
Tumörer	1312		
dMMR+BRAF	1312	7 575 kr	9 938 400 kr
Genanalys (35 %)	459	27 900 kr	12 811 680 kr
Reflex KRC totalt			22 750 080 kr
Kostnadsskillnad KRC Reflex jämfört med utgångsläge Reflex dMMR + BRAF			13 854 720 kr

Prislistor

Tabell B3. Prislista (2023–2024), Klinisk patologi och cancerdiagnostik, Karolinska Universitetssjukhuset

Paket P990	Ingående komponenter (priskoder)	Pris (kr)	Arbetsmoment	
Priskod P990 Precisionsdiagnostik med genomik	P140	206 kr	Admin & studiehantering: kodning och dokumentation och registrering	
	P360	949 kr	10 glas inkl kontroll + ev HE (ej beräknad i kostnaden)	
	P361	932 kr	Rör Inkl prover till GMCK	
	P544	1 567 kr	BRAF antikroppstillägg nivå 4	
	P501	-	OBS! BRAF Immunologi 1 fraktion (ska räknas in tillsammans med P544)	
	P506	2 382 kr	MMR-Panel	
	P101	513 kr	Snabbhantering ej akut	
	P799	19 950 kr	NGS OFA-D	
	P138	335 kr	Budtransport, Egentligen minst 670-860 kr enligt faktureringar från BEST	
	P160	17 776 kr	Provhantering + Analys obekvämt arbetstid (avser kvälls- och helgarbete för att hålla svarstiderna)	
	Scanning	-	5-6 glas/fall	
	Totalpris för P990 (Faktiska kostnader)	44 611 kr		
	Totalpris för P990 (Debiterat)	27 900 kr		Samtliga moment ovan
	Paket P9901	Ingående komponenter (priskoder)	Pris (kr)	Arbetsmoment
	Priskod P991 Precisionsdiagnostik	P360	949 kr	10 glas inkl kontroll + NY/extra HE (ej beräknad i kostnaden)
P111		164 kr	Djuphantering av vävnad inför ny HE, nivåer, + ev "höjning av biopsi"	
P361		932 kr	Rör inför ev P990. (Utförs MEN lämnas ut endast i samband med P990)	
P544		1 567 kr	BRAF	
P501		-	OBS! BRAF (ska räknas in tillsammans med P544)	
P506		2 382 kr	MMR-Panel	
P101		513 kr	Snabbhantering ej akut	
P138		335 kr	Budtransport, Egentligen minst 670-860 kr enligt faktureringar från BEST	
P401		465 kr	beroende på fynd, och i samband med P111	
P160		17 776 kr	Provhantering + Analys obekvämt arbetstid (avser kvälls- och helgarbete för att hålla svarstiderna)	
Scanning		-	5-6 glas/fall (ev fler glas)	
Totalpris för P991 (Faktiska kostnader)		25 084 kr		
Totalpris för P991 (Debiterat)		7 575 kr		Samtliga moment ovan

Reflex KRC genanalysprocess



Figur B2. Reflex KRC genanalysprocess. När biopsi gjorts och KRC diagnostiserats går provet in i Reflex KRC. Stegen som vävnaden genomgår och det antal dagar som respektive steg kan addera till svarstiden beskrivs i Figur B2. Av logistiskäl startas analyserna endast vid två tillfällen i veckan vilket kan addera till svarstiden. Trots detta kan svarstiden i teorin vara 6–9 dagar. Skulle förfrågan skickas till Klinisk patologi efter MDK, vid analys på indikation, och prov förberedas dagen efter skulle svar kunna erhållas inom 10 dagar.

Litteratursökningar

En första litteratursökning med syfte att ge en översiktlig bild över forskningen på området, utfördes i januari 2024 i databaserna PubMed och Embase (se sökstrategi för PubMed i Tabell B4).

En ytterligare sökning gjordes i juli 2024 i databasen PubMed. Denna sökning gjordes i syfte att kartlägga om det fanns forskning som undersökte hur effekter av konverteringsbehandlingar påverkas av hur snabbt optimala behandlingsstrategier sätts in (se sökstrategi i Tabell B5).

Litteratursökningarna innefattade också sökningar efter nationella och internationella HTA-rapporter.

Utöver dessa sökningar har vi genomfört individuella sökningar efter aktuella referenser för prevalens av dMMR och BRAF-mutation vid dMMR.

Tabell B4. Litteratursökning. Kolorektalcancer och reflextestning

PubMed via NLM 2024-01-17		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
#1.	Colorectal neoplasms[Mesh]	242 299
#2.	Lynch syndrome ii[Mesh]	236
#3.	colorectal neoplasm*[ti/ab] OR colorectal cancer*[ti/ab] OR lynch syndrome[ti/ab]	144 335
#4.	1 OR 2 OR 3	284 3

Intervention		
#5.	DNA mismatch repair[Mesh]	4 137
#6.	Microsatellite instability[Mesh]	4 888
#7.	High throughput nucleotide sequencing[Mesh]	53 264
#8.	Immunohistochemistry[Mesh]	616 333
#9.	immunohistochemistry[ti/ab] OR mismatch repair deficien*[ti/ab] OR MMRd[ti/ab] OR dMMR[ti/ab] OR microsatellite instability[ti/ab] OR MSI[ti/ab] OR MSI-H[ti/ab] OR next generation sequencing[ti/ab] OR BRAF[ti/ab] OR KRAS[ti/ab] OR NRAS[ti/ab] OR PIK3CA[ti/ab] OR ERBB2[ti/ab]	356 465
#10.	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9	915 217
#11.	4 AND 10	33 902
#12.	(reflex[ti/ab] AND test*[ti/ab]) OR (reflex-testing[ti/ab])	18 429
Final	11 AND 12	50

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

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract

Tabell B5. Litteratursökning. Kolorektal cancer och konverteringsbehandling

PubMed via NLM 2024-07-17		
	Search terms	Items found
	Patient, problem	
#1.	Colorectal neoplasms[Mesh]	248 355
#2.	"colorectal tumor*[ti/ab] OR "colorectal cancer*[ti/ab] OR "colorectal carcinoma*[ti/ab] OR "colonic neoplasm*[ti/ab] OR "colon neoplasm*[ti/ab] OR "colon cancer*[ti/ab] OR "colonic cancer*[ti/ab] OR "colon adenocarcinoma*[ti/ab] OR "colorectal carcinoma*[ti/ab] OR "rectal neoplasm*[ti/ab] OR "rectal tumor*[ti/ab] OR "rectal cancer*[ti/ab]	239 160
#3.	1 OR 2	321 293

Intervention

#4.	"conversion resectability"[Title/Abstract:~6] OR "conversion therapy"[Title/Abstract:~6] OR "conversion treatment"[Title/Abstract:~6] OR "conversion chemotherapy"[Title/Abstract:~6] OR "downstaging"[ti/ab] OR "down-staging"[ti/ab] OR "downsizing"[ti/ab] OR neoadjuvant chemotherapy[ti/ab]	34 137
#5.	Antineoplastic combined chemotherapy protocols[Mesh]	165 157
#6.	ErbB Receptors/antagonists and inhibitors"[Mesh]	13 480
#7.	Fluorouracil[Mesh]	52 129
#8.	Irinotecan[Mesh]	8 329
#9.	Oxaliplatin[Mesh]	8 704
#10.	Panitumumab[Mesh]	1 229
#11.	Cetuximab[Mesh]	5 553
#12.	5FU[ti/ab] OR 5-Fu[ti/ab] OR capecitabine[ti/ab] OR irinotecan[ti/ab] OR irrinotecan[ti/ab] OR fluorouracil[ti/ab] OR oxaliplatin[ti/ab] OR eloxatine[ti/ab] OR panitumumab[ti/ab] OR cetuximab[ti/ab]	77 351
#13.	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12	236 411
#14.	3 AND 4 AND 13	1 380
Final	Eng	1 129

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

[ti/ab] = Term found in title and/or abstract