

Egnethetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

1.1 Oppsummering

Metodeforslaget er innsendt på vegne av kolorektalgruppen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), og omhandler adjuvant behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig i 3 år for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor. Forslagsstillerne henviser til RCT som viser økt overlevelse og mindre tilbakefall ved acetylsalisylsyre-behandling. Mutasjonstesting av *PIK3CA* er tidligere metodevurdert som tilhørende diagnostikk ved brystkreftbehandling. Mutasjonstester for *PIK3CA* og *PTEN* brukes i klinikken i dag.

Populasjon: Personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) og/eller endetarmskreft (stadium I-III)

Komparator: standard behandling, placebo

Intervensjon: acetylsalisylsyre 150 mg daglig + testing for genmutasjoner i *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*

Utfall: overlevelse, sykdomsfri overlevelse, tilbakefall, tid til tilbakefall, (alvorlig) uønskede hendelser, livskvalitet

Forslag til fagekspert: onkologer, patologer

1.2 Metodelype

Legemiddel
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester

1.3 Fagområde

Kreftsykdommer
Mage- og tarmkreft

1.4 Tagger/søkeord

☒ Tilhørende diagnostikk ☐ Medisinsk stråling
☐ Genterapi ☐ Vaksine
☐ Kunstig intelligens

1.5 Status for godkjenning

☒ Markedsføringstillatelse
☐ FDA godkjenning
☒ CE-merking
Kommentar:

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
Kommentar: ☐ Ny/endret metode
PIK3AC-mutasjonstester brukes for andre krefttyper

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☒ Fullstendig metodevurdering
☒ Effekt ☒ Helseøkonomi ☐ Etikk
☒ Sikkerhet ☒ Organisasjon ☐ Jus

3: ☐ Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, med forenklet metodisk tilnærming:
Velg et element.

2: ☐ Metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon fra produsent/leverandør

Kommentar: Dersom det ønskes en nasjonal vurdering spesifikt av den foreslåtte metoden, er det mest hensiktsmessig med fullstendig metodevurdering av som tar for seg både adjuvant (off-label) behandling med acetylsalisylsyre for foreslått populasjon, og *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* mutasjonstesting i tumor. Metodevurderingen bør også inkludere et eget kapittel om organisatoriske tiltak, som bl.a. kan beskrive hvordan innføring av mutasjonstesting og påfølgende behandling vil kunne implementeres i norsk spesialisthelsetjeneste, basert på innspill fra fagmiljøet.

2. Punktoppsummering

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

2.1 Om metoden

- Metodeforslaget omhandler adjuvant behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig i 3 år for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor.
- Acetylsalisylsyre hemmer dannelsen av prostaglandiner, som bl.a. er involvert i PI3K-signaleringsveien, hvor genene *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* er involvert.
- Mutasjoner i *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* er vanlig ved kolorektalkreft, og er assosiert med dårligere behandlingsrespons og prognose.
- Testing for å avdekke *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* tumormutasjoner for å avgjøre videre behandling anses som «tilhørende diagnostikk» (companion diagnostics).
- Forslagsstillerne estimerer at metoden vil være aktuell for ca. 1200 personer per år.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- **Systematiske oversikter**
 - Seks (2014-2025) omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved kolorektalkreft
 - Én (2016) omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved ulike typer kreft, som bl.a. brystkreft, prostatakreft og kolorektalkreft
 - Én (2016) omhandler diagnostisk nøyaktighet ved *PIK3CA*-mutasjonstesting av sirkulerende DNA ved brystkreft
- Kliniske studier: i hvert fall én RCT fra 2025, som forslagsstillerne henviser til.

2.3 Om helseøkonomi

- **Årlige behandlingskostnader:** Behandling med 150 mg acetylsalisylsyre daglig koster ca. 893 kr per år, basert på en pakke à 100 tabletter 75 mg til 122,30 kr (AUP).
- **Kostnader ved gentesting:** Pris for gentesting avhenger av antall gener, testtype (hotspot vs. full sekvensering), pasientvolum og laboratoriets oppsett.
 - Kostnad per pasient reduseres når flere gener analyseres samtidig i et panel/NGS
- **FHI-metodevurdering av PIK3CA-testing i Norge**
 - I norske sykehus er NGS-testing estimert til ca. 16 000 kr per prøve, men kan reduseres til 2 000 kr per pasient, dersom flere prøver og biomarkører analyseres samtidig.
- En økonomisk evaluering bør, i tillegg til kostnader for behandling, inkludere kostnader for testing av alle aktuelle pasienter – dvs. også pasienter som ikke har mutasjoner i *PIK3CA*, *PIK3R1* eller *PTEN*.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Dersom det ønskes en nasjonal vurdering av den foreslåtte metoden, virker det mest hensiktsmessig å gjøre en fullstendig MV, som både tar for seg både 1) bruk av acetylsalisylsyre for personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor, og 2) mutasjonstesting for *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*.
- Begrunnelse er som følger: 1) behandling med acetylsalisylsyre er ikke tidligere behandlet i nye metoder, 2) det foreligger dokumentasjon i form av minst én RCT, 3) behandlingen omhandler off-label-behandling med eksisterende legemiddel, 4) det finnes en forenklet metodevurdering av *PIK3CA* mutasjonstesting ved brystkreft, men ikke for alle de tre foreslåtte genene (*PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*) ved kolorektal kreft. Dette forutsetter imidlertid at det finnes tilstrekkelig dokumentasjon.
- Metodevurderingen bør inkludere kapittel om organisatoriske tiltak, som bl.a. kan beskrive hvordan innføring av mutasjonstesting og påfølgende behandling vil kunne implementeres i norsk spesialisthelsetjeneste, basert på innspill fra fagmiljøet.

3. Beskrivelse av metoden

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

Generisk navn	1) Acetylsalisylsyre; 2) Mutasjonstester for PIK3AC, PIK31R, PTEN,
Produktnavn	1) det finnes flere, f.eks. Aspirin og Albyl-E; 2) det finnes flere
Produsenter	1) flere produsenter, f.eks. Bayer AB, Actavic, Orifarm; 2) flere produsenter.

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode

Metodeforslaget er innsendt på vegne av kolorektalgruppen i Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG). Forslagsstillerne ønsker innføring av adjuvant behandling med 150 mg Aspirin daglig i 3 år for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III), med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner i tumor.

Forslagsstillerne har gjennomgående nevnt Aspirin (produktnavn) i metodeforslaget. Vi antar imidlertid at det egentlig menes acetylsalisylsyre (virkestoffnavn), og har derfor valgt å bruke virkestoffnavnet fremfor produktnavnet i denne egnethetsvurderingen.

Slik vi forstår, kan metodeforslaget brytes ned til to metoder som avhenger av hverandre; dvs: **1)** Legemiddelbehandling med acetylsalisylsyre, og **2)** Tilhørende diagnostikk for påvisning av *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* genmutasjoner. Denne egnethetsvurderingen tar for seg begge metodene.

1) Acetylsalisylsyre er et ikke-steroid antiinflammatorisk legemiddel (NSAIDs) indisert for behandling av feber og smerte, tromboseprofylakse ved kardiovaskulær sykdom, og som akuttbehandling av hjerteinfarkt eller iskemisk hjerneslag [1]. Ved å irreversibelt hemme COX-1 og 2, blokkerer acetylsalisylsyre dannelse av prostaglandiner og tromboksaner, som bl.a. er involvert i henholdsvis smerte og betennelsesreaksjoner, og trombosdannelse [1, 2]. Enkelte prostaglandiner kan også bidra til aktivering av PI3K-signalvei som er assosiert i flere cellulære prosesser, inkludert proliferasjon og differensiering, og spiller en viktig rolle i karsinogenese [3, 4]. Genmutasjoner i PI3K er blant de vanligste mutasjonene i kolorektalkreft, og er assosiert med dårligere behandlingsrespons og prognose [5, 6]. I tillegg er COX-2 ofte overuttrykt ved ulike typer kreft (inkludert kolorektalkreft) og er assosiert med dårligere overlevelse [6-8]. Følgelig har flere typer NSAIDs, inkludert acetylsalisylsyre vært utprøvd både profylaktisk og som behandling av ulike typer kreft [9].

Forslagsstillerne henviser til en studie fra 2025 som har vist bedre overlevelse og mindre tilbakefall ved adjuvant behandling med acetylsalisylsyre hos personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) [6]. Ifølge forslagsstillerne er ikke denne behandlingen etablert i Norge per i dag, og eventuell innføring vil dermed være utenfor godkjent indikasjon, dvs «off-label».

2) I innsendt metodeforslag er adjuvant behandling med acetylsalisylsyre kun foreslått for personer operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) med *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN* mutasjoner i tumor. Tester for å avdekke disse tumormutasjonene for å avgjøre videre behandling er da å anse som «tilhørende diagnostikk» (*companion diagnostics*).

Alle tre nevnte gener, dvs *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*, er involvert i PI3K-signalering:

PIK3CA: koder for en subenhet av et enzym som er involvert i fosforylering i PI3K-signaleringsveien [10, 11]. Nedstrøms fører dette til aktivering og signaler som videre er involvert i normal celfunksjon (proliferasjon, metabolisme, etc) [10]. Mutasjon i *PIK3CA* er

	blant de mest vanlige onkogenene i human kreft, inkludert kolorektalkreft (ofte mutasjoner i exon 9 og 20), og medfører økt PI3K-aktivitet [11, 12]. <u>PIK3R1</u>: koder for en regulatorisk subenhet for PI3K-signaleringsveien, som fungerer som en tumorsuppressor ved å stabilisere og hemme katalytisk effekt av PI3K-enzymet, samtidig som det også bindes direkte til PTEN (se under) og øker effekten av denne [13]. Mutasjon i <i>PIK3R1</i> virker å opptre hyppig i ulike krefttyper, inkludert kolorektalkreft, og øker PI3K-aktivitet [13]. <u>PTEN</u>: tumorsuppressorgen, som koder for et enzym som er involvert i defosforylering i PI3K-signaleringsveien, dvs. motsatt effekt av <i>PIK3CA</i> [14]. Fungerer som en negativ regulator, dvs. brems, i PI3K/Akt-signaleringsveien, og holder normale cellefunksjoner i sjakk [12]. <i>PTEN</i> genmutasjon er forholdsvis vanlig ved kolorektalkreft, og kan føre til «functional loss», dvs. at proteinet (enzymet) som <i>PTEN</i> koder for, ikke lenger er funksjonelt (kan ikke gjøre jobben sin korrekt) [12]. I metodeforslaget er det ikke oppgitt noen spesifikke mutasjonstester for de nevnte genene, som ønskes metodevurdert. I epostutveksling med kontaktperson (onkolog) for metodeforslaget, fremkommer det heller ingen forslag til spesifikke tester som bør vurderes, og det anbefales at patologimiljøet bidrar til diskusjon og innspill på relevant metodikk og genpanel. Denne mangelen på konkret test gjør det vanskelig for oss å gi en klar fremstilling av metoden og vurdering av dokumentasjonsgrunnlag. Ved hjelp fra ChatGPT finner vi imidlertid at det er flere ulike testmetoder og assay for å avdekke mutasjoner i <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og/eller <i>PTEN</i>: ulike typer PCR, immunhistokjemi, og next-generation sequencing (NGS)-analyse. Type test som brukes, virker å avhenge av hva man ønsker å analysere, men ettersom metodeforslaget omhandler mutasjonstesting av tre gener (<i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i>), virker det som om relevant analysemetode er NGS-analyse. Mutasjonstesting av <i>PIK3CA</i> har tidligere vært behandlet av Bestillerforum og Beslutningsforum, da som tilhørende diagnostikk ved behandling med alpelisib for postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en <i>PIK3CA</i>-mutasjon, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi [15]. Ettersom behandlingsmetoden (dvs. alpelisib) ble innført av Beslutningsforum 23.05.2022, for denne pasientpopulasjonen, kan vi anta at den tilhørende diagnostiske metoden også er innført, selv om dette ikke står nevnt på Nye metoders nettside [15]. Søk i metodebok.no viser at de tre genene <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> testes for (alene eller sammen) ved flere ulike sykdommer: f.eks. utføres sangersekvensering av <i>PTEN</i>, for Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrom og Cowden syndrom, som begge gir økt risiko for kreft, mens alle tre genene inngår i genpanel for segmental overvekst. [16]. Vi finner imidlertid ingen genpanel for kolorektalkreft. Ifølge Sykehusinnkjøp finnes det ingen avtaler per i dag som inkluderer tester for alle de tre genene <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i>, men både <i>PIK3CA</i> og <i>PTEN</i> inngår i NGS-genpaneler som gjøres ved de største sykehusene i Norge.
Potensiell nytte	1) Forslagsstillerne henviser til studie som viser at behandling med acetylsalisylsyre gav bedre overlevelse og mindre tilbakefall for den aktuelle pasientgruppen. 2) Nytt ved mutasjonstesting vil være å identifisere hvilke pasienter som har relevante mutasjoner, og som dermed kan gis adjuvant behandling med acetylsalisylsyre.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	1) Generelt sett er behandling med acetylsalisylsyre godt kjent og godt tolerert. De vanligste bivirkningene for Albyl-E 75 mg (som er nærmest metodeforslagets foreslåtte behandling), inkluderer bl.a. økt blødningstendens og gastrointestinale plager som kvalme, oppkast, og

	diaré [17]. Ved regelmessig bruk, øker også risiko for mageblødning og ventrikkelsår. Denne risikoen er imidlertid redusert når legemiddelformuleringen er i form av enterotabletter som ikke løses opp i magesekk, men i tarm [17]. 2) Risikoforhold ved mutasjonstesting vil trolig knytte seg til prøvetaking (vevsbiopsi eller blodprøve) og risiko for falskt positivt eller falskt negativt prøvesvar.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Kolorektalkreft (kreft i tykktarm og endetarm) oppstår etter celledforandringer og oppvekst av polypper i tarmslimhinnen [18]. Det er først når polyppene har vokst seg inn submucosa-delen i tarmveggen, at det regnes som en kreftsvulst [18]. De vanligste symptomene på kolorektalkreft inkluderer smerter, endret avføringsmønster og blod i avføringen [18]. Når svulsten vokser seg større, vil den til slutt blokkere tarmlumen, som kan føre til symptomer som ileus (tarmslyng) som hindrer passasje av vann og mat [18]. Ifølge forslagsstillere har ca. 37% av pasientene endringer i <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i>-genene i kolorektalsvulst. Flere artikler oppgir imidlertid at endringer i <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> opptre i henholdsvis 10-30%, 6% og 10% av pasientene [5, 10, 12, 13, 19, 20]. Kreft i fordøyelsesorgan, særlig i tykktarm, er blant de vanligste krefttypene i Norge. I 2024 ble det diagnostisert henholdsvis 3509 nye tilfeller av kreft i tykktarm og 1486 nye tilfeller av kreft i endetarm [21]. Ved utgangen av 2024 var det 43 049 personer i Norge med kreft i tykktarm eller endetarm, hvilket utgjorde over 12% av alle krefttyper [21]. Samme år ble det registrert 1534 dødsfall som følge av kolorektalkreft, som utgjorde over 13 % av alle kreftrelaterte dødsfall i Norge [21]. I metodeforslaget estimerer forslagsstillerne at metoden vil være aktuell for ca. 1200 personer per år. Vi antar at dette gjelder antall pasienter som vil kunne være aktuelle for selve behandlingen med acetylsalisylsyre. Vi er imidlertid usikre på hvor stor pasientpopulasjon som bør testes for mutasjon i <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i>. Dersom det legges til grunn at alle nye pasienter med kolorektalkreft skal testes, vil dette innebære ca. 5000 personer per år.
Dagens behandling	Ifølge forslagsstiller er ikke acetylsalisylsyre etablert som adjuvant behandling for personer med kolorektalkreft i Norge i dag, og mutasjonstesting av <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> i tumor gjøres heller ikke rutinemessig. I epostkommunikasjon med kontaktperson virker det om pasientpopulasjonen i metodeforslaget først og fremst er kurative pasienter. Behandling av kolorektalkreft avhenger bl.a. av kreftens utbredelse, samt pasients alder, allmenntilstand og komorbiditet [18]. Ved (antatt) kurativ kreft, fjernes svulstene (og eventuelle metastaser) kirurgisk, og pasientene vurderes for eventuell behandling med stråleterapi eller kjemoterapi etter inngrepet [18].
Helseøkonomi	I en økonomisk evaluering («test-treatment assessment») av denne intervensjonen vil det være relevant å vurdere kostander og nøyaktighet for både testing og behandling og inkludere kostander til å teste alle relevante pasienter, uansett om de har <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> genmutasjoner i tumor eller ikke. Kostander knyttet til behandling med 150 mg av acetylsalisylsyre daglig summerer seg til omtrent 893 norske kroner årlig, basert på prisen for en pakke av 100 stk. med acetylsalisylsyre 75 mg på 122,3 kr (AUP) (ref. felleskatalogen) [22]. Kostnader forbundet med testing for å selektene pasienter til behandling er avhengig av flere faktorer, bl.a. av antall gener, kompleksitet (så kalt hotspotstesting vs. full gensekvensering), antall pasienter testet samtidig og lokalt laboratorieoppsett. Hvis testen inkluderer flere gener (f.eks. <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i>, <i>PTEN</i> + andre relevante markører) via et panel eller NGS (next generation sequencing) og flere pasienter kan testes samtidig, kan kostnaden per pasient være lavere, enn summen av flere enkelte tester.

	Metodevurdering fra FHI vurderte kostnadene forbundet med de mest relevante diagnostiske metodene for påvisning av <i>PIK3CA</i>-mutasjoner ved avansert brystkreft i norske kliniske setninger, dvs. RT-PCR og NGS. Analysene var basert på data mottatt fra Norske universitetssykehus, laboratoriene for molekylærbiologi. Resultatene viste at kostnadene forbundet med bruk av NGS var rundt 16 000 kroner per prøve. Hvis imidlertid flere prøver og biomarkører, inkludert <i>PIK3CA</i>-mutasjoner hos MBC-pasienter, testes samtidig med NGS, vil kostnadene kunne reduseres til omtrent 2 000 kroner per pasient.
--	--

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

I metodeforslaget har forslagsstillerne henvist til én klinisk studie som dokumentasjon på metodens effekt og sikkerhet: en nylig publisert randomisert kontrollert studie (RCT) av Martling *et al.* (ALASCCA; 2025) [6]. Studien ble gjennomført ved 33 sykehus i Norden, deriblant Norge, og inkluderte totalt 626 pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) med mutasjoner i *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*, som ble behandlet med 160 mg acetylsalisylsyre daglig i 3 år [6]. Forslagsstillerne viser ikke til noen kliniske studier for effekt av mutasjonsanalyse av *PIK3CA*, *PIK3R1* og *PTEN*. Vi har ikke gjort ytterligere søk etter kliniske primærstudier, hverken for behandling med acetylsalisylsyre, eller mutasjonstesting.

Vi har identifisert tre pågående kliniske studier, alle RCTer, som omhandler bruk av acetylsalisylsyre ved kolorektalkreft. To av disse gjennomføres blant annet i Norge, hvorav den ene er ALASCCA-studien som forslagsstiller henviser til. Vi har også identifisert to kliniske studier fra Kina som har til hensikt å undersøke mutasjonstesting, av bl.a. *PIK3CA*, ved ikke-småcellet lungekreft. Begge disse studiene ble første gang registrert i 2022 og var estimert til å ferdigstilles i 2023, selv status for begge fremdeles står som «recruiting». På grunn av mangelfull informasjon om disse to studiene, har vi valgt å ikke inkludere dem i listen nedenfor.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Kolorektalkreft med mutasjoner i <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> , n=600	Acetylsalisylsyre 160 mg daglig i 3 år	Placebo	Tid til tilbakefall Sykdomsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT02647099 ALASCCA Norden	Est. ferdig: 2026 Status: active, not recruiting
Dukes C kolorektalkreft, n=1857	Acetylsalisylsyre 200 mg daglig i 3 år	Placebo	Sykdomsfri overlevelse Totaloverlevelse	NCT00565708 ASCOLT Asia/Oseania	Est. ferdig: 2024 Status: active, not recruiting
Kolorektalkreft med levermetastaser, n=466	Acetylsalisylsyre 160 mg daglig i 3 år	Placebo	Sykdomsfri overlevelse Tid til tilbakefall Totaloverlevelse	NCT03326791 ASAC Skandinavia	Est. ferdig: 2026 Status: active, not recruiting

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har identifisert én nasjonal metodevurdering som omhandler molekylære tester for deteksjon av <i>PIK3CA</i> mutasjoner blant menn og postmenopausale kvinner med HR+/HER2-, lokalavansert eller metastasert brystkreft [23]. Dette var en forenklet metodevurdering utført ved Folkehelseinstituttet (FHI) i 2022, av tilhørende diagnostikk som tillegg til metodevurdering basert på innsendt dokumentasjon (ved Statens legemiddelverk) om adjuvant behandling med alpelisib (ID2019_070) [23, 24]. Metodevurderingen fra FHI inkluderte tre studier som hadde undersøkt testing ved PCR og NGS, og som gav begrenset evidens for testenenes nøyaktighet [23].
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Metodevurderinger Vi har ikke identifisert noen internasjonale metodevurderinger som omhandler hverken behandling med acetylsalisylsyre for pasienter operert for tykktarmskreft (stadium II-III) eller endetarmskreft (stadium I-III) med <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> genmutasjoner i tumor, eller mutasjonstesting av <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> i tumor. Vi har imidlertid identifisert én metodevurdering fra Canada (2024) som omhandler vurdering av væskebiopsitesting ved bruk av DNA-paneler, inkludert <i>PIK3CA</i> , for personer med ikke-småcellet lungekreft [25]. Metodevurderingen inkluderte totalt 61 studier, hvorav 49 til kvantitativ analyse, og 23 omhandler bl.a. <i>PIK3CA</i> [25]. Vi har i tillegg identifisert én metodevurdering fra NICE basert

	på dokumentasjonspakke fra Novartis, for alpelisib for behandling av HR+/HER2-, avansert brystkreft med <i>PIK3CA</i> mutasjon [26], tilsvarende som de to norske metodevurderingene fra henholdsvis FHI og Statens legemiddelverk (ID2019_070) [23, 24]. Denne metodevurderingen virker imidlertid ikke å ha inkludert noe data knyttet til selve mutasjonstesting av <i>PIK3CA</i> [26]. <u>Systematiske oversikter</u> Vi har identifisert seks systematiske oversikter og metaanalyser fra 2014-2025 som omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved kolorektalkreft [27-32]. Vi har også identifisert én systematisk oversikt og metaanalyse fra 2016 som omhandler behandling med acetylsalisylsyre ved ulike typer kreft, som bl.a. brystkreft, prostatakreft og kolorektalkreft [33]. I tillegg har vi identifisert en metaanalyse som omhandler diagnostisk nøyaktighet ved <i>PIK3CA</i>-mutasjonstesting av sirkulerende DNA ved brystkreft fra 2016 [34].
Metodevarsel	Det finnes flere metodevarsler og egnethetsvurderinger som omhandler en eller annen form for gentesting ved kreftbehandling, men vi har ikke identifisert noen som omhandler mutasjonstesting av spesifikt <i>PIK3CA</i>, <i>PIK3R1</i> og <i>PTEN</i> ved kolorektalkreft.

5. Referanser

1. UpToDate Lexidrug. *Aspirin: Drug information*. [Nettside] 2025 [cited 27.11.2025 27.11.2025]; Available from: https://www.uptodate.com/contents/aspirin-drug-information?search=acetylsalicylic%20acid&source=panel_search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1.
2. Arif, H. and S. Aggarwal, *Salicylic Acid (Aspirin)*. 2023, StatPearls Publishing: USA.
3. Liao, X., et al., *Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival*. N Engl J Med, 2012. **367**(17): p. 1596-606.
4. Liu, P., et al., *Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer*. Nat Rev Drug Discov, 2009. **8**(8): p. 627-44.
5. Cathomas, G., *PIK3CA in Colorectal Cancer*. Front Oncol, 2014. **4**: p. 35.
6. Martling, A., et al., *Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer*. N Engl J Med, 2025. **393**(11): p. 1051-1064.
7. Wang, D. and R.N. DuBois, *The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer*. Oncogene, 2010. **29**(6): p. 781-788.
8. Wang, D., D. Xia, and R.N. DuBois, *The Crosstalk of PTGS2 and EGF Signaling Pathways in Colorectal Cancer*. Cancers (Basel), 2011. **3**(4): p. 3894-908.
9. Menter, D.G., R.L. Schilsky, and R.N. DuBois, *Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward*. Clin Cancer Res, 2010. **16**(5): p. 1384-90.
10. Wang, H., et al., *The role of PIK3CA gene mutations in colorectal cancer and the selection of treatment strategies*. Front Pharmacol, 2024. **15**: p. 1494802.
11. German, S., et al., *Carcinogenesis of PIK3CA*. Hered Cancer Clin Pract, 2013. **11**(1): p. 5.
12. Chalhoub, N. and S.J. Baker, *PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer*. Annu Rev Pathol, 2009. **4**: p. 127-50.
13. Xie, H., Y. Li, and X. Li, *Cancer-Associated PIK3R1 Genetic Aberrations and Precision Medicine*. Int J Med Sci, 2025. **22**(12): p. 2932-2943.
14. Koveitypour, Z., et al., *Signaling pathways involved in colorectal cancer progression*. Cell Biosci, 2019. **9**: p. 97.
15. Nye metoder. *Alpelisib (Piqray) kombinasjonsbehandling med fulvestrant til postmenopausale kvinner, samt menn, med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft med en PIK3CA-mutasjon* [Nettside] 2022 [cited 05.12.2025 05.12.2025]; Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/alpelisib-piqray/>.
16. Laboratorietjenester (OUS). Sunnsoft Publishing AS: Norge.
17. Felleskatalogen. *Albyl-E*. [Nettside] 2025 [cited 05.12.2025 05.12.2025]; Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/albyl-e-orifarm-healthcare-545831?markering=0>.
18. Kreftlex. *Kreft i tykktarm og endetarm*. [Nettside] [cited 27.11.2025 27.11.2025]; Available from: <https://www.kreftlex.no/OmKreftlexMeny>.
19. Nosh, K., et al., *PIK3CA mutation in colorectal cancer: relationship with genetic and epigenetic alterations*. Neoplasia, 2008. **10**(6): p. 534-41.
20. Armaghany, T., et al., *Genetic alterations in colorectal cancer*. Gastrointest Cancer Res, 2012. **5**(1): p. 19-27.
21. Cancer Registry of Norway, *Cancer in Norway 2024 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. 2025, Norwegian Institute of Public Health: Oslo.
22. Felleskatalogen. *Acetylsalisylsyre Actavis*. [Nettside] 2025 [cited 15.12.2025 15.12.2025]; Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/acetylsalisylsyre-actavis-actavis-574064>.
23. Flodgren, G., et al., *Molecular tests for detection of PIK3CA mutations in men and postmenopausal women with HR+/HER2-, locally advanced or metastatic breast cancer: A Health Technology Assessment*. 2022, Folkehelseinstituttet: Norge.
24. Statens legemiddelverk, *ID2019_070 Alpelisib (Piqray) i kombinasjon med fulvestrant for behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR- positiv, HER2-negativ, PIK3CA-mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi*. 2021, Statens legemiddelverk: Norge.
25. Ontario Health, *Plasma-Based Comprehensive Genomic Profiling DNA Assays for Non-Small Cell Lung Cancer: A Health Technology Assessment*. Ont Health Technol Assess Ser, 2024. **24**(8): p. 1-306.
26. National Institute for Health and Care Excellence, *Alpelisib in combination with fulvestrant for treating advanced hormone-receptor positive, HER2-negative, PIK3CA-mutated breast cancer 2022*, NICE: UK.
27. Lenz, G., et al., *Adjuvant Anti-Inflammatory Therapy in Postoperative Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. Clin Colorectal Cancer, 2025. **24**(4): p. 415-424.e2.
28. Li, P., et al., *Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis*. Gut, 2015. **64**(9): p. 1419-25.
29. Lin, J.L., et al., *Relationship between aspirin use of esophageal, gastric and colorectal cancer patient survival: a meta-analysis*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 638.
30. Mädege, J.C., et al., *Meta-analysis of aspirin-guided therapy of colorectal cancer*. J Cancer Res Clin Oncol, 2022. **148**(6): p. 1407-1417.
31. Paleari, L., et al., *PIK3CA Mutation, Aspirin Use after Diagnosis and Survival of Colorectal Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2016. **28**(5): p. 317-26.
32. Ye, X.F., et al., *Relationship between aspirin use after diagnosis of colorectal cancer and patient survival: a meta-analysis of observational studies*. Br J Cancer, 2014. **111**(11): p. 2172-9.

33. Elwood, P.C., et al., *Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies*. PLoS One, 2016. **11**(4): p. e0152402.
34. Zhou, Y., et al., *Diagnostic Accuracy of PIK3CA Mutation Detection by Circulating Free DNA in Breast Cancer: A Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0158143.

6. Versjonslogg

ID2025_087 PIK3CA, PIK3R1 og PTEN-mutasjonstesting av personer operert for tykk- og endetarmskreft for vurdering av adjuvant behandling med acetylsalisylsyre

6.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
15.12.2025	Laget metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.