

Medicinrådets vurdering vedrørende encorafenib i kombination med cetuximab til patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har $BRAF^{V600E}$ -mutation



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 9. december 2020

Dokumentnummer 100815

Versionsnummer 1.0



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets konklusion.....	3
2.	Begreber og forkortelser.....	5
3.	Introduktion	7
3.1	Kolorektalkræft	7
3.2	Nuværende behandling	8
3.3	Encorafenib	10
4.	Metode.....	11
5.	Resultater	13
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	13
5.1.1	Litteratur	13
5.1.2	Databehandling og analyse.....	17
5.1.3	Evidensens kvalitet	18
5.1.4	Effektestimater og kategorier	19
5.1.5	Fagudvalgets konklusion.....	30
6.	Andre overvejelser	31
7.	Relation til behandlingsvejledning.....	32
8.	Referencer	33
9.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	35
10.	Versionslog	36
11.	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	37
11.1	Cochrane – risiko for bias.....	37
11.2	GRADE	39



1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at encorafenib i kombination med cetuximab til metastatisk kolorektalkræft med BRAF^{V600E}-mutation giver en moderat merværdi sammenlignet med FOLFIRI eller IRI begge i kombination med cetuximab. Vurderingen er baseret på evidens af lav kvalitet.

© Medicinrådet, 2020
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 9. december 2020



MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



2. Begreber og forkortelser

AE	<i>Adverse event</i>
BRAF:	<i>Proto-oncogene B-Raf</i>
BID:	Dosering to gange dagligt
CI:	Konfidensinterval
DCCG:	Dansk Colorektal Cancer Gruppe
dMMR:	Defekter i <i>mismatch repair</i> -systemet
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IRI	Irinotecan
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IV:	Intravenøs
K-RAS:	<i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue</i>
KRC:	Kolorektalkræft
MAPK:	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
mKRC:	Metastaseret kolorektalkræft
N-RAS	<i>Neuroblastoma RAS Viral Oncogene Homolog</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv respons rate
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per-protocol</i>
PS:	<i>Performance status</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)



- RR:** Relativ risiko
- SMD:** *Standardized Mean Difference*
- QD:** Dosering en gang dagligt
- QW:** Dosering en gang ugentligt
- Q2W:** Dosering to gange ugentligt



3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af encorafenib i kombination med cetuximab til BRAF^{V600E}-positiv metastatisk kolorektalkræft er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling. Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra ansøger, Pierre-Fabre. Vi modtog ansøgningen den 15. oktober 2020

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har encorafenib i kombination med cetuximab sammenlignet med FOLFIRI ± bevacizumab eller EGFR-hæmmer eller FOLFOX ± bevacizumab eller EGFR-hæmmer for patienter med metastatisk kolorektalkræft, som har BRAF^{V600E}-mutation?

3.1 Kolorektalkræft

Kræft i tyk- og endetarmen (kolorektalkræft herefter forkortet KRC) er en af de hyppigste kræftsygdomme i Danmark. I 2018 blev i alt 4433 patienter diagnosticeret med KRC, størstedelen med tyktarmskræft. Hyppigheden af KRC stiger med alderen. KRC diagnosticeres sjældent før 40-års alderen, og de fleste tilfælde diagnosticeres først efter 60 års-alderen [1]. Siden 2014 er alle i aldersgruppen 50-74 år i Danmark blevet tilbudt screening for KRC [2]. Femårsoverlevelsen for endetarmskræft er hhv. 66 og 69 % for mænd og kvinder, mens den for tyktarmskræft er hhv. 63 og 65 % [3,4]. Årsagen til sygdommen er ofte ukendt.

Symptomerne ved KRC manifesterer sig hyppigt ved ændringer i afføringsmønsteret, herunder slim og blod i afføringen, anæmi samt uforklarlige almene symptomer heriblandt vægttab, mavesmerter og svækkelse. De uspecifikke og sene symptomer medfører, at patienter først sent i sygdomsudviklingen opsøger læge. Som konsekvens heraf har omkring 20-30 % af patienterne allerede metastatisk KRC (mKRC) ved diagnosetidspunktet, og yderligere 20 % udvikler mKRC inden for fem år [5]. Overlevelsen for patienter med metastatisk sygdom er forbedret i takt med introduktionen af nye målrettede behandlingsformer og mere aggressiv metastasekirurgi [6].

Identifikation af prognostiske og prædiktive mutationer anvendes med henblik på at planlægge og målrette behandlingen. Derfor undersøges tumorevævet for mutationer i *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-signaleringsvejen (K-RAS, BRAF og N-RAS-mutationer) og for defekter i *mismatch repair*-systemet (dMMR). Patienter med BRAF-mutationer har den dårligste prognose med en median overlevelse på 4-6 måneder efter førstelinjebehandling [6–8].

BRAF er en proteinkinase, som er involveret i MAPK-signaleringskaskaden (*mitogen-activated protein kinase*), som driver celledeling. Næsten alle BRAF-mutationer er af typen BRAF^{V600E} (herefter omtalt BRAF-mutationer), som overaktiverer BRAF, hvilket resulterer i, at maligne celler deler sig hurtigt, og tumor vokser sig større med mulig spredning [9]. Ca. 10 % af patienter med mKRC har BRAF-mutationer [7].



De senere år har der været tiltagende akkumuleret evidens for, at også tumors placering i tarmen (højre side versus venstre side) kan have en prognostisk og prædiktiv betydning, og at højre- og venstresidige tumorer adskiller sig på en række væsentlige punkter med hensyn til patogenese, patologi, mutationsstatus, mikrosattelit instabilitet m.m. Denne viden er dog kun gradvist begyndt at få indflydelse på design af studier og på den kliniske behandling af patienter med KRC [10].

3.2 Nuværende behandling

Behandlingen for mKRC med BRAF-mutationer følger retningslinjer fra Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG) [11]. Målet med behandlingen afhænger af udbredelsen af primær tumor og metastaser, samt lokation af den primære tumor og dermed hvorvidt det vurderes muligt at opnå kirurgisk fjernelse.

De mulige behandlinger i første- og andenlinje består overordnet set af de samme lægemidler. Behandlingsrækkefølgen tilrettelægges efter den enkelte patients behov, ønsker og sygdomskarakteristika. Nedenfor gennemgås samtlige linjer for mKRC.

Førstelindebehandling

For alle patienter, hvor kirurgi ikke er mulig initielt, består førstelinjebehandlingen af kemoterapi. Formålet med behandlingen er at forlænge patienternes liv og lindre eventuelle sygdomssymptomer.

Valg af førstelinje kemoterapi til patienter med BRAF-muteret mKRC er en individuel vurdering. Dette skyldes, at hidtidige studier af førstelinjebehandling, samt øvrige linjer til patienter med mKRC, ikke er selekteret på baggrund af BRAF-mutationsstatus. Evidens for behandling af patienter med BRAF-muterede tumorer bygger derfor på subgruppeanalyser, hvor antallet af patienter med BRAF-mutationer ofte er meget beskedent.

Førstelindebehandling er en af følgende kemoterapi-kombinationer:

- To-stof kemoterapi i form af **FOLFIRI** (folinsyre, fluorouracil (5-FU), irinotecan) *eller* **FOLFOX** (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin).
- Triple kemoterapi i form af FOLFOXIRI (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan).
- Capecitabine i kombination med bevacizumab eller capecitabine i kombination med oxaliplatin (CAPEOX).

FOLFIRI samt FOLFOX anses som ligeværdige behandlingsalternativer, hvad angår deres effekt. I Danmark er der praksis for at tilbyde størstedelen af patienterne FOLFIRI i førstelinje, da oxaliplatin i FOLFOX er kendetegnet ved neurologiske bivirkninger, der kan være irreversible, i fx USA er praksis dog at starte med FOLFOX. Effekten af behandling vurderes hver 2. til 3. måned med CT-scanninger. Ophør af behandling skyldes typisk progression af sygdom, eller at patienten får intolerable bivirkninger af behandlingen. Der findes derfor ikke en fast behandlingstidslængde.



Behandling med FOLFOXIRI anses som en mere aggressiv men samtidig også mere bivirkningsfuld. Behandlingen tilbydes kun til en mindre gruppe patienter, der har særlig god almen tilstand. Typisk er det yngre patienter, der har symptomgivende sygdom, og/eller som vurderes at have en tumor, som potentielt kan blive resektabel. Formålet med behandlingen er således tumorreduktion, enten for at gøre tumor resektabel eller for at opnå symptomlindring.

Capecitabine i kombination med bevacizumab er en mindre aggressiv behandling, som bl.a. benyttes til patienter, der ikke kan tåle flerstofs kemoterapi-kombinationer. Derfor bruges det i mindre grad end de øvrige muligheder.

Targeteret antistofbehandling

FOLFIRI, FOLFOX og FOLFOXIRI kan gives i kombination med targeteret antistofbehandling. Targeteret antistofbehandling kan enten være en EGFR-hæmmer (cetuximab eller panitumumab) eller angiogenesehæmmeren bevacizumab. EGFR-hæmmere har kun effekt, hvis patientens tumor er K- og N-RAS-wildtype. Da RAS mutation meget sjældent forekommer sammen med BRAF-mutation, har det været praksis at behandle patienter med BRAF-mutation som værende K- og N-RAS-wildtype, dvs. at behandling med EGFR-hæmmere derfor benyttes til denne patientgruppe. I flere posthoc-analyser af randomiserede fase-III-studier har man forsøgt at bestemme den prædiktive værdi af BRAF-mutation i forhold til effekt af behandling med EGFR-hæmmer. Resultatet af disse studier har ikke kunnet opnå statistisk signifikans til at afklare dette spørgsmål. Endvidere har man i to metaanalyser forsøgt at belyse dette men med modstridende konklusioner [12–14]. Det er derfor fortsat usikkert, om BRAF-mutationer er en prædiktiv markør for effekt af behandling med EGFR-hæmmer. Der er ingen kendt prædiktiv biomarkør for effekt af behandling med bevacizumab.

Der foretages en individuel vurdering af, hvorvidt der skal tillægges targeteret antistofbehandling. For BRAF-muterede patienter er det kun en mindre andel, hvor targeteret behandling anvendes i førstelinje. Det er oftest patienter, hvor det vurderes, at tumor kan gøres resektabel. Typen af antistofbehandling afhænger af lokalisation af tumor; EGFR-hæmmere anvendes oftest ved venstresidige tumorer uden RAS-mutationer og bevacizumab oftest ved højresidige tumorer, da der ses differentieret respons [15].

Andenlinjebehandling

Ved progression under eller efter endt førstelinjebehandling tilbydes patienterne andenlinjebehandling, hvis patienternes performance status og almentilstand tillader det. Således anslås det, at ca. 50 % af patienter, der gennemgår førstelinjebehandling vil være i stand til at starte andenlinjebehandling. Andenlinjebehandling afhænger af, hvad patienten fik som førstelinjebehandling. Er der givet FOLFIRI i førstelinje, tilbydes der efterfølgende FOLFOX i andenlinje og omvendt. Da FOLFIRI oftest benyttes i førstelinje, vurderer fagudvalget, at størstedelen af patienter i dansk klinisk praksis modtager FOLFOX i andenlinje.



I andenlinjebehandling kan targeteret antistofbehandling anvendes, hvis det ikke blev givet i førstelinjebehandling.

Som anført er der ingen klar international konsensus vedrørende behandling med EGFR-hæmmere til patienter med BRAF-muterede mKRC. Fagudvalget vurderer, at der er en større del af patienter, der modtager bevacizumab i tillæg til kemoterapi som andenlinjebehandling, men behandling med EGFR-hæmmer kan også anvendes.

Eksempler på dansk praksis i første- og andenlinjebehandling af patienter med BRAFmut-tumorer:

- Hvis en patient med BRAFmuteret tumor modtager FOLFOXIRI + bevacizumab i førstelinje, og patienten har almen tilstand til yderligere behandling, vil irinotecanholdig behandling med EGFR-hæmmer være en mulighed i andenlinjebehandling.
- Hvis en tilsvarende patient har modtaget FOLFIRI i førstelinje vil behandling med FOLFOX + bevacizumab være en mulighed som andenlinjebehandling.
- Hvis en tilsvarende patient har modtaget capecitabine + bevacizumab i førstelinje vil FOLFOX + bevacizumab eller FOLFIRI + EGFR-hæmmer være muligheder som andenlinjebehandling

Tredjelinjebehandling

Der er relativt få patienter, som har så god almenstatus, at de kan modtage tredjelinjebehandling, og der er derfor ikke nogen veletableret tredjelinjebehandling af BRAF-muterede mKRC-patienter. Eneste mulighed vil, som udgangspunkt, være eksperimentel behandling. Hvis patienterne ikke er progredieret under et tidligere behandlingsregime, kan behandling i få tilfælde reinduceres, hvis bivirkningerne tillader det, og patienten ud fra en helhedsbetragtning vurderes som egnet.

3.3 Encorafenib

Encorafenib er af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) godkendt i kombination med cetuximab. Behandlingen har indikation til voksne patienter med mKRC, der udtrykker BRAF^{V600E}-mutation.

Encorafenib er en potent BRAF-kinasehæmmer, som hæmmer MAPK-signaleringsvejen i tumorceller, der udtrykker BRAF^{V600E}-mutationer, hvorved tumorvækst hæmmes.

Encorafenib gives i kombination med EGFR-hæmmeren cetuximab (herefter encorafenib + cetuximab), da monoterapi med en BRAF-hæmmer i KRC medfører aktivering af en feedback-mekanisme, som leder til aktivering af EGFR, hvilket bevirker at der ingen effekt ses af behandlingen. Kombinationsbehandlingen sikrer at dette ikke sker. Encorafenib + cetuximab har indikation til patienter, der tidligere har modtaget første- eller andenlinjebehandling jf. afsnit 3.2. Encorafenib + cetuximab kan dermed anvendes som anden- og tredjelinjebehandling og udgør en ny virkningsmekanisme.



Encorafenib er formuleret som kapsler. Den anbefalede dosis af encorafenib er fire kapsler af 75 mg (300 mg) én gang dagligt. Encorafenib skal administreres i kombination med cetuximab, som gives i forhold til gældende produktresumé (intravenøst (IV) én gang ugentlig, initialdosis 400 mg/m², efterfølgende doser er 250 mg/m²).

Behandling bør fortsættes indtil progression, eller indtil patienten udvikler uacceptable bivirkninger/toksicitet.

Encorafenib + cetuximab er af EMA allerede godkendt til behandling af ikke-resektabel og/eller metastatisk modermærkekræft.

Fagudvalget forventer, at såfremt encorafenib + cetuximab anbefales, vil det primært få plads i andenlinjebehandling. Det forventes dog, at behandlingen i det første år både vil blive tilbudt patienter i anden- og tredje linje indtil behandlingen er indfaset.

Fagudvalget skønner, at ca. 110 patienter med BRAF^{V600E}-muteret mKRC årligt vil være kandidater til encorafenib + cetuximab i anden linje. Dette er baseret på følgende estimater; 4433 diagnosticeret med KRC om året, 50 % af dem vil udvikle mKRC (ca. 2217 patienter), og 10 % af disse har BRAF^{V600E} (ca. 221 patienter). Der forventes et stort frafald fra første til anden linje, derfor er det sandsynligt, at ca. 50 % kan tilbydes andenlinjebehandling (ca. 110 patienter).

Fagudvalget gør opmærksom på, at flere immunterapi-behandlinger er under godkendelse i EMA til en subgruppe af patienterne med mKRC, som har dMMR. Disse udgør ca. 30 % af de 110 patienter, som forventes at være kandidater til encorafenib + cetuximab. Immunterapi forventes at blive indplaceret som behandlingsmulighed i anden linje, og derfor kan der forventes et frafald af kandidater til encorafenib + cetuximab, hvis disse immunterapier godkendes.

4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering af encorafenib i kombination med cetuximab beskriver sammen med Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

Det kliniske spørgsmål er:

Hvilken værdi har encorafenib i kombination med cetuximab sammenlignet med FOLFIRI ± bevacizumab eller EGFR-hæmmer eller FOLFOX ± bevacizumab eller EGFR-hæmmer for patienter med metastatisk kolorektalkræft, som har BRAF^{V600E}-mutation?

Population

Patienter med mKRC, der har BRAF^{V600E}-mutation, og som tidligere har modtaget systemisk terapi i form af kemoterapi i første- og/eller andenlinjebehandling, jf. afsnit 3.2.



Intervention

300 mg oralt administreret encorafenib én gang dagligt i kombination med intravenøst cetuximab én gang ugentligt, initialdosis 400 mg/m², efterfølgende doser er 250 mg/m².

Komparator

- FOLFOX (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin) ± bevacizumab eller EGFR-hæmmer.
- FOLFIRI (folinsyre, 5-FU, irinotecan) ± bevacizumab eller EGFR-hæmmer.

Andenlinje kemoterapi afhænger af, hvad patienten fik som førstelinjebehandling. Er der givet FOLFIRI i førstelinje, tilbydes der efterfølgende FOLFOX i andenlinje og omvendt. I protokollen var det derfor specificeret, at ansøger blot skulle belyse én af de to komparatorer i deres kliniske ansøgning, eftersom de anses som klinisk ligestillede. I den sundhedsøkonomiske analyse er der forskellige omkostninger forbundet med FOLFOX og FOLFIRI. Derfor belyses de separat i den sundhedsøkonomiske analyse.

Effekt mål

Se Tabel 1.

Tabel 1. Effekt målstabel, som angivet i protokollen

Effekt mål	Vigtighed	Effekt målgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Overlevelse (OS)	Kritisk	Dødelighed/ overlevelse	Median OS	3 måneder
			Andel, som er i live efter 12 måneder	5 %-point
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30	10 point
Bivirkninger	Vigtig	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter, der får én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser	-

For alle effekt mål har fagudvalget bedt om data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.



5. Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning. Til besvarelse af det kliniske spørgsmål baserer ansøgningen sig på ét fase-III-studie, der også var angivet i protokollen:

- Kopetz et al. 2019 (BEACON CRC); Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in BRAF V600E-mutated Colorectal Cancer; N Engl. J Med. [16]

BEACON-studiet indeholder en direkte sammenligning mellem intervention og komparator for effektmålene *samlet overlevelse (OS) og bivirkninger*. Fagudvalget efterspurgte i protokollen også data for livskvalitet og opfølgende data på overlevelse. Ansøger har for disse effektmål indsendt *data on file* for at besvare det kliniske spørgsmål. Fagudvalget vil vurdere relevansen af de upublicerede data, jf. Medicinrådets kriteriepapir vedrørende upublicerede data [17].

Studiekarakteristika

BEACON-studiet [16] er et randomiseret, ublindet, fase-III-studie, som undersøgte effekt og sikkerhed af encorafenib i kombination med cetuximab eller encorafenib i kombination med både cetuximab og binimetinib hos patienter med BRAF^{V600E}-muteret mKRC, hvis sygdom har progredieret efter én eller to tidligere behandlinger. Studiet undersøgte, hvorvidt behandlingen kunne øge overlevelsen sammenlignet med FOLFIRI eller irinotecan (IRI), begge i kombination med cetuximab.

Patienter blev inkluderet fra 221 klinikker i 28 lande, hvoraf 111 af klinikkerne lå i Europa. Studiet inkluderede patienter ≥ 18 år, med BRAF^{V600E}-muteret mKRC, som havde progredieret på enten førstelinje eller andenlinjebehandling, og som havde en *European Cancer Oncogenic Group (ECOG) performancestatus (PS)* på 0-1.

I studiet blev 665 patienter randomiseret i en ratio 1:1:1 til en af følgende arme:

- Encorafenib 300 mg én gang dagligt (QD) + cetuximab IV én gang om ugen (QW) (N = 220)
- Encorafenib 300 mg QD + binimetinib 45 mg to gange dagligt (BID) + cetuximab IV QW (N = 224)
- Klinikers valg af kemoterapi (N=221)
 - IRI IV hver 2. uge (Q2W) + cetuximab IV QW, eller
 - FOLFIRI (folinsyre IV Q2W + 5-FU Q2W + IRI IC Q2W) + cetuximab IV QW

Ingen overkrydsning var tilladt mellem armene.



Hvert center skulle forud for randomiseringen oplyse, hvilken kemoterapi man ville behandle med. Randomiseringen var stratificeret i forhold til følgende faktorer: ECOG PS, tidligere behandling med IRI, hvorvidt cetuximab blev givet jf. amerikansk eller EMA's indikation, og om patienterne stod til at skulle modtage hhv. anden- eller tredjelinjebehandling.

De primære endepunkter i studiet inkluderede OS og objektiv respons rate (ORR) for encorafenib + binimetinib + cetuximab-armen. Sekundære endepunkter inkluderede OS for encorafenib + cetuximab-armen samt ORR, progressionsfri overlevelse (PFS), *duration of respons* (DOR), *time to response* (TRR), hvor de to interventionsarme blev sammenlignet med komparator, og indbyrdes. Derudover blev der også foretaget analyser af bivirkninger og livskvalitet. Analyse af bivirkninger blev foretaget baseret på en *safety* populationen, som inkluderede alle patienter, der havde modtaget mindst én behandlingsdosis i enten interventions- eller kontrolarmen, og som var blevet evalueret mindst én gang efter behandling.

Baseline karakteristika

Tabel 2 lister baselinekarakteristika for populationen i BEACON-studiet. I studiet indgår en interventions-arm med triplet-regimet, encorafenib + binimetinib + cetuximab. Resultatet fra denne arm vil ikke indgå i fagudvalgets vurdering, da der ikke er ansøgt om godkendelse af denne kombination i EMA.

Tabel 2. Baseline karakteristika fra BEACON-studiet

	Encorafenib + cetuximab (n = 220)	Kontrol (n = 221)
Køn, n (%)		
Mænd	115 (52,3)	94 (42,5)
Kvinder	105 (47,7)	127 (57,5)
Alder (år)		
Mean (SD)	60.2 (11,7)	58.4 (12,1)
Median	61	60
Min, max	30, 91	27, 91
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	25 (11,4)	39 (17,6)
Kaukasisk	183 (83,2)	172 (77,8)
Sorte/afroamerikaner	0 (0,0)	0 (0,0)
Andre	3 (1,4)	3 (1,4)
Ikke rapporteret som følge af konfidentielle årsager	8 (3,6)	7 (3,2)
ECOG PS ved baseline, n (%)		
0	112 (50,9)	108 (48,9)
1	104 (47,3)	113 (51,1)
2	4 (1,8)	0 (0,0)
Antal tidligere systemiske regimer for metastatisk, n (%)		



1	146 (66,4)	145 (65,6)
2	74 (33,6)	75 (33,9)
> 2	0 (0,0)	1 (0,5)
Tidligere IRI	114 (51,8)	117 (52,9)
Tidligere oxaliplatin	210 (95,5)	201 (91,0)
Primær tumor lokation, n (%)		
Ventre colon, inklusiv rectum	83 (37,7)	68 (30,8)
Højre colon	110 (50,0)	119 (53,8)
Ventre og højre colon	11 (5,0)	22 (10,0)
Ukendt	16 (7,3)	12 (5,4)
Primær tumor fjernet, n (%)		
Fuldstændig resekeret	123 (55,9)	122 (55,2)
Delvist resekeret/ikke resekeret	97 (44,1)	99 (44,8)
Antal organer involveret		
Gennemsnit (SD)	3 (1,4)	3 (1,3)
Median	2	2
Min, max	0, 7	1, 8
Antal organer involveret, n (%)		
≤ 2	117 (53,2)	123 (55,7)
≥ 3	103 (46,8)	98 (44,3)
Lokation af metastase, n (%)		
Lever	134 (60,9)	128 (57,9)
Lunge	83 (37,7)	86 (38,9)
Lymfeknuder	82 (37,3)	88 (39,8)
Peritoneum/omentum	97 (44,1)	93 (42,1)
Microsatellite instability status (polymerase chain reaction), n (%)		
Abnormal høj	19 (8,6)	12 (5,4)
Abnormal lav	1 (0,5)	1 (0,5)
Normal	157 (71,4)	147 (66,5)
Ikke evaluerbar	16 (7,3)	10 (4,5)
Manglende data	27 (12,3)	51 (23,1)
Carcinoembryonisk antigen (CEA) ved baseline, n (%)		
> 5 µg/L	153 (69,5)	178 (80,5)
≤ 5 µg/L	67 (30,5)	42 (19,0)
Manglende data	0 (0,0)	1 (0,5)

Forkortelser: CEA = Carcinoembryonisk antigen; ECOG = European Cancer Oncogenic Group; IRI = irinotecan; PS = performance status; SD = standard deviation.



Fagudvalget har sammenlignet baselinekarakteristika fra studiepopulationen med den forventede danske patientpopulation. Fagudvalget noterer, at mange af patienterne i studiet har PS 0, hvilket er bedre, end der kan forventes i dansk klinisk praksis. Dertil modtager ca. 1/3 af patienterne tredjelinjebehandling i studiet, hvilket er flere, end fagudvalget forventer i dansk klinisk praksis. Fagudvalget vurderer, at dette indikerer, at patienterne overordnet set har haft en god prognose fra start, i og med at de kan håndtere så mange behandlingslinjer. Selvom der er flere patienter med venstresidige tumorer i encorafenib + cetuximab-armen, noterer fagudvalget, at der i begge arme er omkring 50 % af patienterne, som har primær tumorlokalisering i højre side af tarmen, hvilket er det mest almindelige ved BRAF-muterede tumorer og tilsvarende danske patienter. Højresidige tumorer opdages oftest senere end venstresidige tumorer, og derfor kan disse patienters sygdom være mere fremskreden. Fagudvalget noterer, at patienterne i studiet er yngre end den gennemsnitlige danske KRC-patient. Dog ses det, at patienter med BRAF-muterede tumorer er yngre end den samlede population af mKRC [8], hvilket, fagudvalget mener, stemmer godt overens med patienterne i dansk klinisk praksis. Fagudvalget finder ikke, at der er betydende forskelle mellem populationerne i behandlingsarmene.

Kontrolarmen modtager potentielt samme regime kemoterapi i anden-/tredjelinjebehandling som i første-/andenlinjebehandling

Jf. tabel 2, havde 65,6 % af patienterne i studiets kontrolarm tidligere modtaget én systemisk behandling og skulle dermed modtage andenlinjebehandling. 33,9 % havde modtaget to tidligere systemiske behandlinger og skulle derfor modtage tredjelinjebehandling. Tabel 2 angiver desuden, at 52,2 % i kontrolarmen tidligere havde modtaget IRI. Fagudvalget er opmærksomme på, at patienter, som indgik i studiets kontrolarm forud for studiet, kunne have modtaget en irinotecan-holdig behandling i enten første- eller andenlinjebehandling. Dette kan teoretisk forringe effektresultaterne i kontrolarmen og deraf overestimere effektforskellene mellem armene. Det er dog normal praksis at give irinotecan-holdig behandling sammen med EGFR-hæmmer trods tidligere progression på irinotecan-holdigt regime. Det skyldes at chancen for respons forøges væsentligt sammenlignet med cetuximab monoterapi [18].

Sammenligning af kontrolarmen i studiet med dansk klinisk praksis

I studiet modtager patienterne i kontrolarmen FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab.

I dansk klinisk praksis anvendes oftere FOLFIRI i førstelinje og dermed FOLFOX i anden linje, selvom de to behandlinger er vurderet som klinisk ligestillet. Fagudvalget forventer ikke, at det ville have haft nogen betydning for studiets resultater, hvis FOLFOX blev anvendt i førstelinje i stedet for FOLFIRI.

I studiet kan investigator vælge mellem IRI og FOLFIRI i kontrolarmen. Der foreligger ikke studier, der viser differentieret respons mellem IRI og FOLFIRI [19], og fagudvalget vurderer derfor, at de to behandlinger er klinisk ligestillede.

Det er lidt vanskeligere at drage paralleller til dansk klinisk praksis i forhold til targeteret behandling. Argumentet for at tillægge cetuximab (som man gør i kontrolarmen i



BEACON-studiet, men sjældent i dansk klinisk praksis) er en viden om, at BRAF-mutation udelukker K- og N-RAS-mutation og omvendt, og at EGFR-hæmmere har effekt for patienter som er RAS-wildtype. I Danmark er man mere tilbageholdende med at anvende EGFR-hæmmere i førstelinje i kombination med kemoterapi til BRAF-muteret sygdom. Det skyldes bl.a. stigende opmærksomhed på tumors placering i forhold til en række parametre for prognose og prædiktivitet, hvor BRAF-mutationer overvejende ses i højresidige tumorer, og hvor EGFR-hæmmere synes at have bedre effekt i venstresidige tumorer. Derfor er det i dansk klinisk praksis vurderet, at behandling med FOLFOX + bevacizumab er en relevant andenlinjebehandling til disse patienter.

Fagudvalget finder det vanskeligt med stor sikkerhed at vurdere, om der er væsentlige forskelle i effekten af andenlinjebehandling med enten FOLFOX + bevacizumab eller irinotecan-holdig behandling med tillæg af EGFR-hæmmere til patienter med BRAF-muterede tumorer.

På baggrund af de beskrevne usikkerheder, vurderer fagudvalget, at BEACON-studiets kontrolarm er relevant.

Det er muligt, at FOLFOX + bevacizumab er et bedre valg af behandling end irinotecan-holdig behandling suppleret med EGFR-hæmmere, men det er meget vanskeligt at vurdere, hvor stor forskellen er.

Fagudvalget anerkender de forskelle, der kan være mellem studiet og dansk klinisk praksis, som potentielt kan betyde, at effektforskellen mellem interventions- og kontrolarmen overestimeres. Fagudvalget understreger, at da dette er det første studie, der undersøger effekten af et lægemiddel i en population udelukkende bestående af BRAF-muterede patienter, er det svært at sammenligne med resultater fra tidligere studier samt effekten af nuværende behandling i dansk klinisk praksis. Eftersom der ikke findes en etableret international konsensus vedrørende anden- og tredje linjebehandling for patienter med BRAF-mutation, og da der er flere muligheder for førstelinjebehandling afhængig af bl.a. den enkelte patients sygdoms karakteristika og målet med behandling og patientens præferencer, så mener fagudvalget, at det er vanskeligt at pege på en mere optimal kontrolarm.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenfor beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål. Ansøger har indsendt data fra BEACON-studiet, som indeholder en direkte sammenligning mellem intervention og komparator, hvilket er i overensstemmelse med protokollen. I den endelige ansøgning præsenterer ansøger data fra BEACON-studiet fra tre forskellige analysetidspunkter.

Den første analyse af BEACON-studiet blev foretaget i februar 2019 (præspecificeret interimanalyse) med 7,8 måneders median opfølgningstid [16]. Her er der data for OS og bivirkninger, som efterspurgt i protokollen. Derudover indeholder analysen også publicerede livskvalitetsdata [20], dog opgjort anderledes end efterspurgt i protokollen.



Fagudvalget vil benytte data for effektmålene livskvalitet og bivirkninger fra dette analysetidspunkt.

Den anden analyse af BEACON-studiet blev foretaget i august 2019 med 12,8 måneders median opfølgningstid. Analysen er også prædefineret. Data for median OS fra denne analyse indgår i *European Public Assessment Report* (EPAR) [20]. Overlevelsesraten ved 12 måneder forventes publiceret i januar 2021 og vil derfor indgå i kategoriseringen af encorafenib + cetuximab. Data vedrørende livskvalitet og bivirkninger indgår som *data on file*, der er konfidentielt. Jf. Medicinrådets kriteriepapir, skal data kunne publiceres minimum 12 måneder efter vurderingsrapportens offentliggørelse. Da ansøger ikke har kunnet bekræfte, at dette kan lade sig gøre for livskvalitetsdata og bivirkninger, kan fagudvalget ikke benytte disse data i vurderingen. Fagudvalget vil således kun anvende overlevelsesdata¹ fra dette opfølgningstidspunkt.

Den tredje analyse af BEACON-studiet blev foretaget i maj 2020 med ca. 21 måneders median opfølgningstid. Det er en post-hoc overlevelsesanalyse, som ikke er præspecificeret. OS-data fra dette opfølgningstidspunkt indgår som *data on file*, der er konfidentielt. Fagudvalget kan derfor ikke benytte data fra denne opfølgning i forbindelse med kategorisering af OS men benytter data som supplerende information.

Data for livskvalitet, opgjort i overensstemmelse med Medicinrådets protokol, er på nuværende tidspunkt fortroligt og indgår derfor ikke i kategoriseringen. Ansøger har i deres ansøgning suppleret med publiceret data på EORTC QLQ-C30 fra BEACON-studiet, opgjort som tid til 10 % forringelse i livskvalitet for hhv. encorafenib + cetuximab-armen og for kontrolarmen. Data stammer fra analysetidspunktet i februar 2019. Fagudvalget vurderer, at dette data kan benyttes kvalitativt i vurderingen af livskvalitet.

Ansøger har præsenteret data for bivirkninger fra BEACON-studiet baseret på en *safety* populationen (n = 409 patienter, heraf n = 216 i encorafenib + cetuximab-armen og n = 193 i kontrolarmen).

Fagudvalget vurderer, at det indsendte datagrundlag er tilstrækkeligt til at vurdere det kliniske spørgsmål, der er opstillet i Medicinrådets protokol.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Der er nedgraderet for inkonsistens, da der kun foreligger et sammenlignende studie. For livskvalitet er der yderligere nedgraderet for indirekthed, da data var opgjort på en

¹ Data fra andelen, der er i live efter 12 måneder, er ikke publiceret for dette analysetidspunkt. Ansøger forventer denne data publiceret i januar 2021, og det forventes derfor at kunne inddrages i kategoriseringen.



anden måde end efterspurgt i protokollen. Derudover er der for dette effektmål også nedgraderet for risk of bias, eftersom studiet var ublindet, hvilket kan have haft en indflydelse på patienternes besvarelse af livskvalitetsspørgeskemaet. For effektmålet samlet overlevelse, er der nedgraderet for indirekthed, da komparatorarmen i studiet er forskellige fra dansk klinisk praksis, hvilket kan påvirke effektestimaterne.

Fagudvalget er opmærksomme på, hvilke usikkerheder et ublindet design medfører, men vurderer, at det vil være vanskeligt med et blindet design til denne behandling. Dels fordi det ville kræve, at alle patienter fik anlagt et centralt venekateter med dertilhørende risiko for blødning, pneumothorax, thrombedannelse og infektioner og dels ville det kræve en meget høj administrationsfrekvens for patienterne.

Fagudvalget vægter højt, at BEACON-studiet er det første studie, hvor den samlede population er patienter med BRAF-muterede tumorer. Det er derfor et særdeles væsentligt studie i forhold til tidligere studier, der næsten udelukkende baserer sig på subgruppeanalyser i uselektede patientpopulationer. Det er desuden det første studie på mKRC-patienter, hvor man behandler targeteret i forhold til denne BRAF-mutation.

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabel 3 herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for det kliniske spørgsmål.



Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Målenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Overlevelse (OS)	Median OS (MKRF: 3 mdr.)	Kritisk	3,4 mdr. [^]	Kan ikke kategoriseres	HR: 0,61 [0,48; 0,77]	Stor merværdi	Moderat merværdi
	Andel, som er i live efter 12 måneder (MKRF: 5 %-point)		16,7 %-point ^{^*}	Kan ikke kategoriseres			
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 (MKRF: 10 point)	Vigtig	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Ingen data	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel af patienter, der får én eller flere grad 3-4 uønskede hændelser (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	-11 %-point [-21; -1 %] [†]	Ingen dokumenteret merværdi	RR: 0,82 [0,69; 0,98]	Merværdi af ukendt størrelse	Merværdi af ukendt størrelse
	Kvalitativ gennemgang af uønskede hændelser		IR, se side 21 for gennemgang af bivirkningsprofil				
Konklusion							
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Moderat merværdi					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					



*CI = konfidensinterval, HR = Hazard Ratio, MKRF = mindste klinisk relevante forskel, IR = ikke relevant, mdr. = måneder, OR = Odds Ratio, RR = relativ risiko. *Data stammer fra data on file. Ansøger forventer denne data bedømt i et fagfællebedømt tidsskrift januar 2021. ^Data stammer fra analysetidspunktet den 15. august 2019. †Data stammer fra analysetidspunktet den 11. februar 2019.*



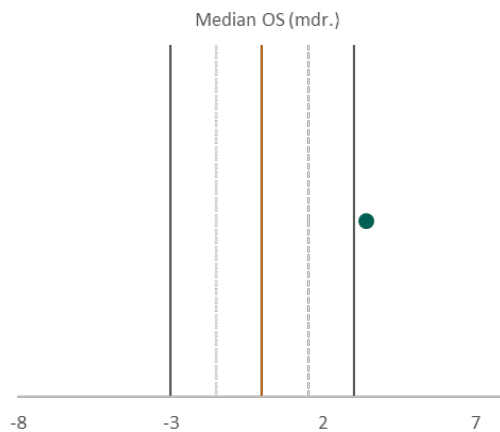
Overlevelse

Som beskrevet i protokollen er effektmålet overlevelse kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi kræftsygdommen er forbundet med høj dødelighed. Det er derfor afgørende, at behandlingen kan forlænge patienternes levetid. Fagudvalget ønskede effektmålet opgjort som median OS, hvilket afspejler OS for den samlede patientpopulation samt overlevelseshastighed ved 12 måneder, som viser, hvor stor en gruppe af patienterne der opnår længerevarende effekt af behandlingen. Medicinrådet fastsatte i protokollen, at tre måneders median overlevelse var en klinisk relevant forskel i patientgruppen, fagudvalget pointerer dog, at dette er en patientgruppe med særdeles dårlig prognose, hvor patienterne forventes at overleve 4-6 måneder efter førstelinjebehandling.

I vurderingen af effektmålet tages der udgangspunkt i data fra august 2019 som den nyeste publicerede opgørelse. Median opfølgningstid var 12,8 måneder.

Median OS

Median OS var 9,3 måneder for patienter behandlet med encorafenib + cetuximab sammenlignet med 5,9 måneder i komparatorarmen. Dette resulterer i en absolut effektforskel for median OS på 3,4 måneder, se figur 1, hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel, da estimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget understreger, at dette er en forbedring på ca. 50 % ift. patienternes nuværende prognose (4-6 måneder). Derfor vurderer fagudvalget at 3,4 måneders yderligere overlevelse er en betydelig forbedring.



Figur 1. Punktestimat for den absolutte forskel for median overlevelse. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

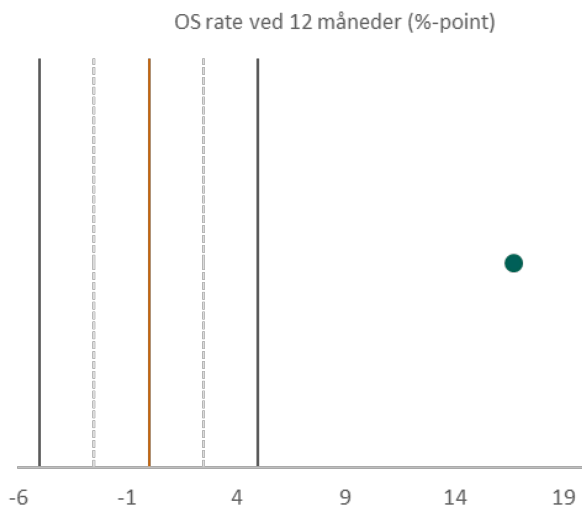
Overlevelseshastighed ved 12 måneder

Efter 12 måneder var OS-raten 41,5 % [34,2; 48,7] i encorafenib + cetuximab-armen mod 24,8 % [18,5; 31,5] i kontrolarmen². Punktestimatet for den absolutte effektforskel er

² Dette data er pt. *data on file*, men ikke fortroligt. Resultaterne forventes publiceret i januar 2021.



16,7 %-point, se figur 2, hvilket afspejler en klinisk relevant effektforskel (defineret i protokollen som værende 5 %-point). Der foreligger publicerede data for overlevelsesraten fra et tidligere opfølgningstidspunkt (februar 2019). Dette data vurderes dog som umodent med mange censureringer, før medianen nås, hvilket betyder, at 12-månedersraten herfra ikke kan benyttes. Her viser overlevelsesraten ved 6 måneder, at 65 % af patienterne er i live i encorafenib + cetuximab-armen, mens 47 % af patienterne var i live i kemoterapi-armen, som giver en absolut effektforskel på 18 %-point.



Figur 1. Punktestimat og 95% konfidensinterval for den absolutte forskel for 12 måneders overlevelsesraten. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

De absolutte forskelle for de to opførelser af OS er afbildet i figur 1 og figur 2. Der er ikke noget konfidensinterval på de absolutte effektforskelle, da der ikke findes veletablerede metoder til beregning af et konfidensinterval baseret på Kaplan-Meier kurver. Derfor har encorafenib + cetuximab en foreløbig værdi, **som ikke kan kategoriseres** for OS.

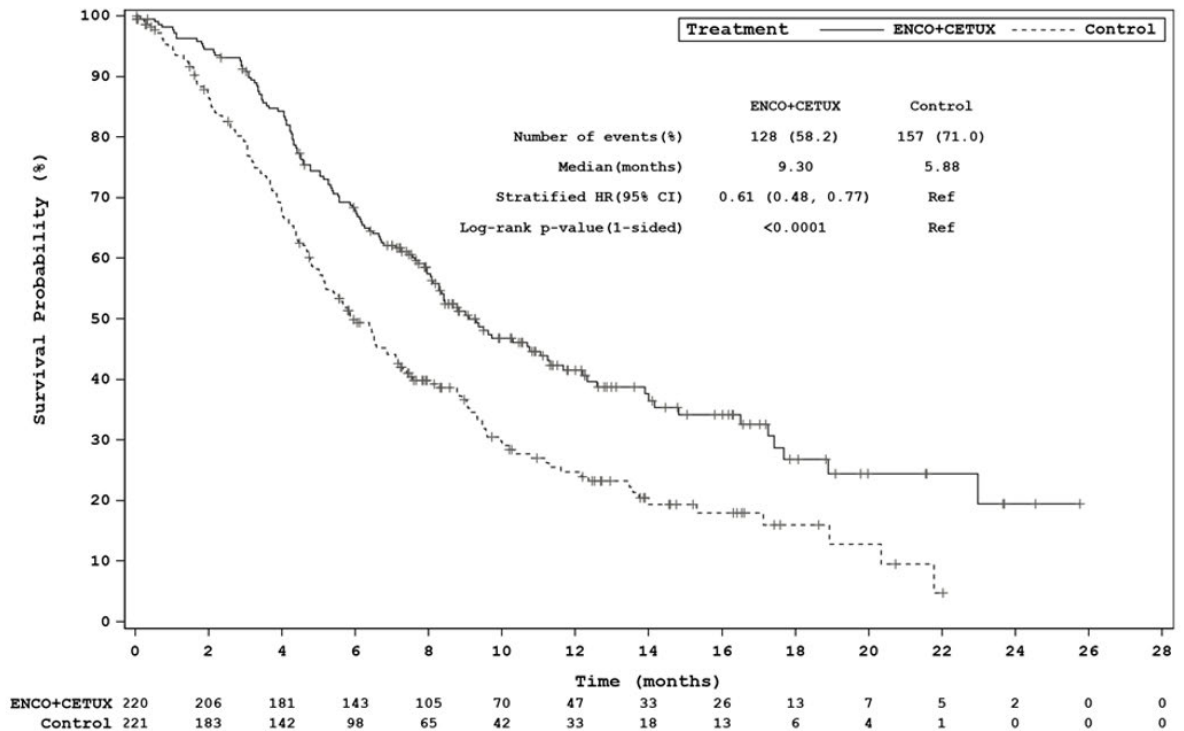
Den relative effektforskel er opgjort som en Hazard Ratio (HR) på 0,61 (0,48; 0,77). Baseret på den relative effektforskel har encorafenib + cetuximab **en stor merværdi** for OS.

Overlevelseskurve

I ansøgers ansøgning indgår en overlevelseskurve fra august 2019 med en median opfølgningstid på 12,8 måneder, se figur 3.



Figur 3. Overlevelseskurve fra BEACON-studiet analysetidspunkt fra august 2019 [21,22]



Fagudvalget vurderer, at overlevelseskurverne indikerer, at *proportional hazard* antagelsen er opfyldt, da det ses, at kurverne allerede deler sig efter 2 måneder og forbliver adskilte over tid. Fagudvalget vurderer dog, at der er mange censureringer før median OS, især efter 6 måneder. Derfor er der betydelige usikkerheder ved at vurdere kurven i forbindelse med 12-måneders overlevelsesraten samt usikkerhed ift. median OS for encorafenib + cetuximab. Derudover er der få patienter tilbage ved 12 måneder, hvorfor datagrundlaget for at vurdere 12-måneders overlevelsesraten er sparsomt. Ansøger har indsendt overlevelsesdata fra et senere analysetidspunkt med længere opfølgningstid (maj 2020), som dog er fortrolige³.

[Redacted text block]

³ Ansøger har oplyst om, at dette data forventes publiceret ca. maj 2021. Indtil data er publiceret, vil denne information være blændet. Data vil dog blive offentliggjort senest 27. januar 2022, jf. Medicinrådets kriteriepapir for anvendelse af publiceret data.



Samlet OS

Der ses en stor merværdi for den relative effektforskel, hvilket fagudvalget vægter tungt. Dertil ses der absolutte effektforskelle for hhv. median overlevelse (3,4 måneder) og overlevelseshraten ved 12-måneder (16,7 %-point), som begge er større end MKRF. Fagudvalget finder, at alle disse resultater viser, at encorafenib + cetuximab forlænger overlevelsen for patientgruppen. Fagudvalget understreger dog, at datagrundlaget indeholder mange censureringer omkring median OS og 12-måneders overlevelseshraten, hvilket gør estimaterne usikre. Desuden er der tvivl om, hvorvidt behandlingen i kontrolarmen er dårligere end dansk klinisk praksis. Dette kan betyde, at forskellen mellem de to behandlingsarme overvurderes. Fagudvalget vurderer at median OS i kontrolarmen er høj sammenlignet med hvad fagudvalget ellers ser i patientpopulationen (4-6 måneder), hvilket kan skyldes at populationen i studiet har en bedre almen tilstand end danske patienter. Samlet vurderer fagudvalget, at encorafenib + cetuximab aggregeret har en **moderat merværdi** for effektmålet overlevelse sammenlignet med komparatoren FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab vedr. effektmålet overlevelse.

Livskvalitet

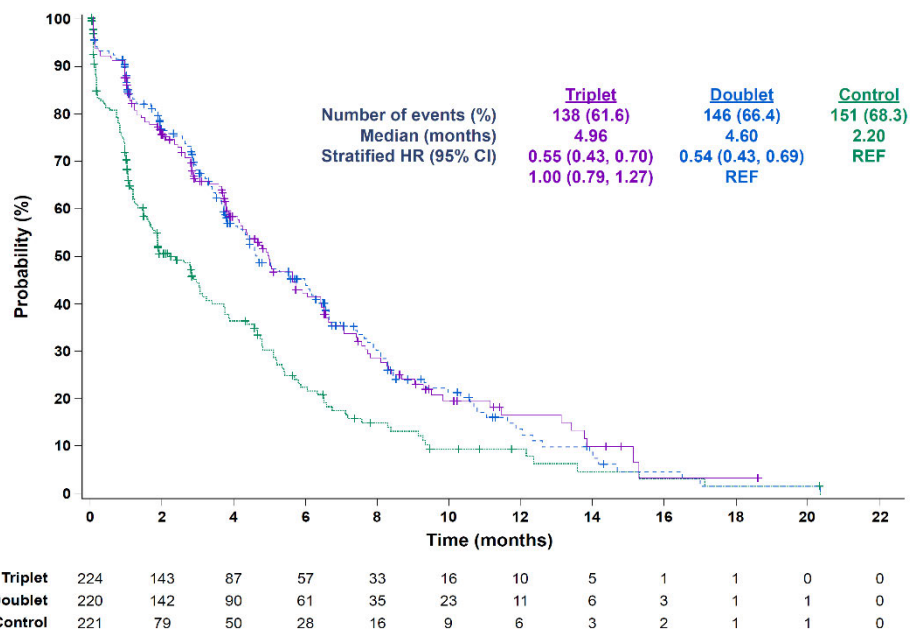
Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi, eftersom det er vigtigt, at behandling med encorafenib + cetuximab ikke forringer patienternes livskvalitet yderligere, da patienterne allerede har forringet livskvalitet som følge af sygdommen og tidligere behandling(er).

Livskvalitet blev i protokollen efterspurgt som gennemsnitlig ændring fra baseline på EORTC-QLQ-C30. Der foreligger på nuværende tidspunkt intet data for dette, da data ikke er udgivet og er fortroligt, jf. afsnit 5.1.2. Effektmålet kan dermed ikke kategoriseres.

Ansøger har indleveret data for livskvalitet opgjort som tid til 10 % forringelse på EORTC QLQ-C30, se figur 4. Fagudvalget vurderer, at data kan benyttes til en narrativ vurdering af livskvalitet og dermed til en vis grad belyse effektmålet.



Figur 4. Tid til 10 % forringelse i EORTC QLQ-C30 fra BEACON-studiet, analysetidspunkt: Februar 2019 [20]



Det ses, at median tid til 10 % forringelse i EORTC-QLQ-C30 er 4,6 måneder i encorafenib + cetuximab-armen og 2,2 måneder komparator-armen, hvilket resulterer i en absolut forskel på 2,4 måneder. Den relative forskel er opgjort som en HR på 0,54 [0,43; 0,69]. Resultaterne indikerer, at patienter i behandling med encorafenib + cetuximab formår at opretholde deres livskvalitet i længere tid, sammenlignet med standard kemoterapi.

Fagudvalget vurderer, at data er modne, eftersom mange patienter allerede har oplevet en 10 % forværring af livskvalitet ved analysetidspunktet.

Fagudvalget vurderer, at den narrative gennemgang indikerer, at encorafenib + cetuximab har en bedre effekt ift. effektmålet livskvalitet, end komparator. Fagudvalget kan ikke udelukke, at et ublindt design af studiet kan medvirke til en bedre oplevelse af livskvalitet, hvorfor data skal tolkes med forbehold. Fagudvalget finder det plausibelt, at patienternes livskvalitet forbedres, da der er færre bivirkninger forbundet med encorafenib + cetuximab sammenlignet med kemoterapi (se næste afsnit), og fordi patienterne oplever at være i en effektiv behandling.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet bivirkninger vigtig for vurderingen af lægemidlets værdi, dette skyldes, at bivirkninger har betydning for patientens compliance og livskvalitet i behandlingsforløbet. Derudover er det væsentligt, at encorafenib + cetuximab ikke medfører flere alvorlige bivirkninger end nuværende standardbehandling, da patienternes almene tilstand kan være svækket som følge af både sygdommen og tidligere behandling. I protokollen ønskede fagudvalget bivirkninger

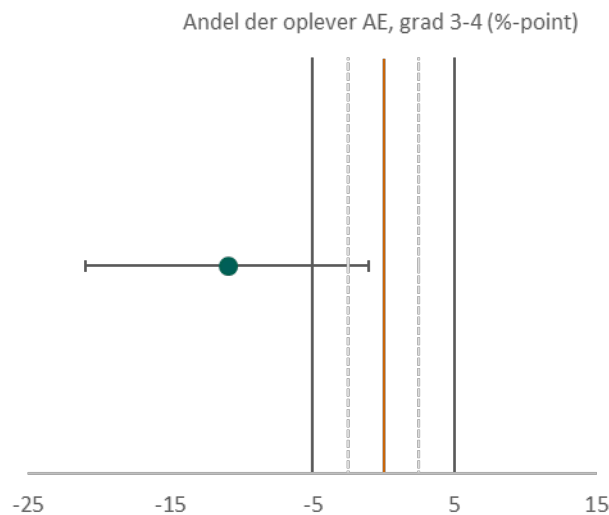


opgjort som andelen, der oplevede grad 3-4 uønskede hændelser (adverse event (AE)) samt en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen. Ansøger har indsendt bivirkningsdata foretaget på safety-populationen.

Grad 3-4 uønskede hændelser

Punktestimatet for den absolutte effektforskel (-11 %-point i encorafenibs favør, se figur 5) afspejler en klinisk relevant effektforskel, da det overstiger mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Dvs. at færre patienter oplever grad 3-4 uønskede hændelser ved behandling med encorafenib + cetuximab end ved behandling med komparator. Konfidensintervallet er bredt (-21; -1) og indeholder både værdier, som indikerer, at encorafenib + cetuximab medfører færre bivirkninger men også værdier, som indikerer, at der ingen forskel er imellem encorafenib + cetuximab og komparator. Derfor er den foreløbige værdi af encorafenib + cetuximab **ingen dokumenteret merværdi** vedr. grad 3-4 uønskede hændelser.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 5 nedenfor.



Figur 5: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for bivirkninger. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Den relative effektforskel er opgjort som en Risk Ratio (RR) på 0,82 (0,69; 0,98). Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har encorafenib + cetuximab foreløbigt en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. bivirkninger.

Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkningsdata baserer sig på *safety* populationen i studiet, derudover er EMA's produktresumé også blevet konsulteret [23]. Af tabel 4 fremgår det, hvilke uønskede hændelser som forekom i studiet. Median behandlingsvarighed var for encorafenib + cetuximab 19 uger og behandlingsvarigheden var 7 uger i kontrolarmen.



Tabel 4. Bivirkningstabel for encorafenib + cetuximab samt kontrolarmen

	Encorafenib + cetuximab (n = 216)		Kontrolarm (n = 193)	
	Alle grader n (%)	Grad 3+ n (%)	Alle grader n (%)	Grad 3+ n (%)
Diarré	83 (38,4)	6 (2,8)	94 (48,7)	20 (10,4)
Kvalme	82 (38,0)	1 (0,5)	84 (43,5)	3 (1,6)
Træthed	72 (33,3)	9 (4,2)	54 (28,0)	9 (4,7)
Nedsat appetit	67 (31,0)	3 (1,4)	56 (29,0)	6 (3,1)
Aknieform dermatitis	65 (30,1)	1 (0,5)	77 (39,9)	5 (2,6)
Mavesmerter	60 (27,8)	7 (3,2)	54 (28)	10 (5,2)
Opkastning	59 (27,3)	3 (1,4)	61 (31,6)	6 (3,1)
Kraftløshed	52 (24,1)	8 (3,7)	53 (27,5)	10 (5,2)
Ledsmerter	49 (22,7)	3 (1,4)	3 (1,6)	0 (0)
Hovedpine	43 (19,9)	0 (0)	5 (2,6)	0 (0)
Anæmi	42 (19,4)	12 (5,6)	36 (18,7)	13 (6,7)
Pyreksi	40 (18,5)	3 (1,4)	28 (14,5)	1 (0,5)
Forstoppelse	39 (18,1)	0 (0)	39 (20,2)	2 (1)
Modermærkeforandring	34 (15,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Myalgi	33 (15,3)	1 (0,5)	4 (2,1)	0 (0)
Udslæt	32 (14,8)	0 (0)	28 (14,5)	3 (1,6)
Muskuloskeletale smerter	29 (13,4)	0 (0)	5 (2,6)	0 (0)
Tør hud	28 (13,0)	0 (0)	16 (8,3)	1 (0,5)
Rygmerter	28 (13,0)	3 (1,4)	27 (14)	2 (1,0)
Stakåndethed	28 (13,0)	2 (0,9)	20 (10,4)	6 (3,1)
Hypomagnesiæmi	25 (11,6)	1 (0,5)	19 (9,8)	3 (1,6)
Smerte i ekstremiteterne	25 (11,6)	0 (0)	2 (1)	0 (0)
Hudkløe	24 (11,1)	0 (0)	10 (5,2)	0 (0)
Vægtforøgning	24 (11,1)	1 (0,5)	12 (6,2)	0 (0)
Søvnløshed	24 (11,1)	0 (0)	13 (6,7)	0 (0)
Perifert ødem	23 (10,6)	0 (0)	14 (7,3)	1 (0,5)
Smerte i øvre del af maven	22 (10,2)	2 (0,9)	15 (7,8)	1 (0,5)
Urinvejsinfektion	17 (7,9)	5 (2,3)	6 (3,1)	2 (1)
Forhøjet alanin aminotransferase	14 (6,5)	1 (0,5)	14 (7,3)	4 (2,1)
Tarmobstruktion	14 (6,5)	10 (4,6)	8 (4,1)	5 (2,6)
Mundbetændelse	13 (6,0)	0 (0)	45 (23,3)	4 (2,1)
Hypokalæmi	13 (6,0)	2 (0,9)	27 (14,0)	6 (3,1)
Alopeci	9 (4,2)	0 (0)	21 (10,9)	0 (0)
Hypertension	8 (3,7)	3 (1,4)	6 (3,1)	5 (2,6)
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet	7 (3,2)	4 (1,9)	10 (5,2)	4 (2,1)



Kræft smerter	6 (2,8)	5 (2,3)	2 (1,0)	1 (0,5)
Hypocalcæmi	4 (1,9)	0 (0)	9 (4,7)	5 (2,6)
Lungeemboli ^a	3 (1,4)	3 (1,4)	10 (5,2)	9 (4,7)
Tyndtarmobstruktion	3 (1,4)	3 (1,4)	6 (3,1)	5 (2,6)
Neutropeni	3 (1,4)	2 (0,9)	36 (18,7)	20 (10,4)
Subileus (tarmslyng)	2 (0,9)	0 (0)	4 (2,1)	4 (2,1)
Fysisk almen svækkelse	1 (0,5)	1 (0,5)	4 (2,1)	4 (2,1)
Fald i neutrofile celler	1 (0,5)	1 (0,5)	21 (10,9)	16 (8,3)
Fald i hvide blodceller	1 (0,5)	0 (0)	14 (7,3)	8 (4,1)
Febril neutropeni	0 (0)	0 (0)	5 (2,6)	5 (2,6)

De hyppigste bivirkninger (alle grader > 25 %) forbundet ved behandling med encorafenib + cetuximab er træthed, kvalme, diarré, akne (dermatitis acneiform), mavesmerter, nedsat appetit og opkast. For kontrolarmen ses en lidt højere andel, som oplever hyppige typer af bivirkninger, heriblandt diarré, kvalme, træthed, nedsat appetit, akne, opkastning, kraftløshed og mavesmerter.

De hyppigste grad 3+ bivirkninger i encorafenib + cetuximab-armen er tarmobstruktion, anæmi og træthed, disse adskiller sig dog ikke fra kontrolarmen, hvori der tilmed ses en del andre typer grad 3+ bivirkninger. Fagudvalget bemærker, at der i kontrolarmen ses flere tilfælde af febril neutropeni samt større risiko for lungeemboli og tarmslyng, hvilket kan være forbundet med indlæggelse for patienten.

Det er angivet, at flere i behandling med encorafenib + cetuximab oplever modermærkeforandringer (15,7 %, grad 1 + 2). Desuden er det i produktresuméet angivet, at ny primær melanom er en mulig bivirkning ved behandling med encorafenib + cetuximab [23]. Fagudvalget finder dog ikke dette bekymrende taget patienternes forventede restlevetid i betragtning.

Encorafenib + cetuximab medfører overordnet set betydeligt færre bivirkninger sammenlignet med kemoterapi af alle grader. Der er dog visse typer af bivirkninger såsom tør hud, dyspnøe, søvnløshed og ødemer, som er hyppigere ved behandling med encorafenib + cetuximab. Fagudvalget understreger dog, at dette primært handler om bivirkninger af grad 1-2, og at der ikke er tegn på, at encorafenib + cetuximab medfører flere tilfælde af grad 3+ bivirkninger. Fagudvalget understreger, at der er tale om et ublindt klinisk studie, hvilket betyder, at der kan være forskelle i, hvor tilbøjelige patienterne i hver arm er til at indrapportere bivirkninger. Fagudvalget vurderer, at de få bivirkninger der er forbundet ved behandling med encorafenib + cetuximab reflekteres i, at få patienter ophører med behandlingen grundet bivirkninger. 8,3 % af patienterne, som modtog encorafenib og cetuximab, ophørte behandling grundet bivirkninger, hvorimod der var 11,4 % af patienterne i kontrolarmen, som måtte ophøre behandlingen.



Fagudvalget konkluderer, at encorafenib + cetuximab har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab.

Behandling med encorafenib + cetuximab anbefales ikke til patienter med moderat-svær leverpåvirkning (Child-Pugh Class B og C).

Dosisreduktion og seponering grundet bivirkninger

Der er særlige bivirkninger forbundet med encorafenib + cetuximab, som kan håndteres ved dosisreduktion eller pausering af behandling. Fagudvalget henviser til EMA's produktresumé i forhold til dosisreduktion og seponering.

Fagudvalgets konklusion vedr. effektmålet bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at encorafenib + cetuximab aggregeret har en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. bivirkninger. Fagudvalget vægter den relative effektforskel tungest ved grad 3-4 uønskede hændelser, som viser en merværdi af ukendt størrelse. Punkttestimatet for den absolutte effektforskel for grad 3-4 uønskede hændelser indikerer en klinisk relevant effektforskel (MKRF 5 %-point) til fordel for encorafenib + cetuximab, men grundet det brede konfidensinterval er der usikkerheder forbundet med dette estimat. Fagudvalget finder det klinisk plausibelt, at encorafenib + cetuximab har færre bivirkninger end den nuværende standardbehandling med kemoterapi, som patienterne modtager i dansk klinisk praksis. Dette understøttes af den narrative gennemgang af bivirkninger, hvor fagudvalget konkluderer, at encorafenib + cetuximab har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at encorafenib i kombination med cetuximab giver en **moderat merværdi** sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab, til patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har BRAF^{V600E}-mutation.

I den samlede vurdering af værdien af encorafenib i kombination med cetuximab vægter fagudvalget den betydelige effekt på overlevelse højt. Overlevelseseffekten skal ses i lyset af en ellers forventet overlevelse i størrelsesordenen 4-6 måneder efter progression på førstelinje kemoterapi. Endvidere ses en favorabel bivirkningsprofil ved behandlingen.

For det kritiske effektmål *overlevelse* havde encorafenib i kombination med cetuximab en foreløbig stor merværdi ift. den relative effektforskel. Ligeledes var de absolutte effektforskelle for hhv. median overlevelse (3,4 måneder) og overlevelseshastigheden ved 12 måneder (16,7 %-point) større end MKRF. Fagudvalget vægter den relative effektforskel højt i den samlede vurdering af effektmålet men vurderer, at de usikkerheder der er forbundet med overlevelseshastigheden, skal trække den samlede værdi for overlevelse ned på moderat merværdi for encorafenib i kombination med cetuximab sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab.

For det vigtige effektmål *bivirkninger* har encorafenib i kombination med cetuximab en merværdi af ukendt størrelse i forhold til uønskede hændelser grad 3-4. Fagudvalget konkluderer baseret på den narrative gennemgang af bivirkninger, at encorafenib i



kombination med cetuximab har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab.

For det vigtige effektmål *livskvalitet* kunne effektmålet ikke kategoriseres, da data ikke var opgjort som angivet i protokollen. Fagudvalget har dog foretaget en narrativ gennemgang af effektmålet vha. tid til 10 % forringelse af patienternes livskvalitet. Denne gennemgang underbygger, at encorafenib i kombination med cetuximab har bedre effekt på livskvalitet sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab. Fagudvalget finder det plausibelt, at patienternes livskvalitet forbedres, da der er færre bivirkninger forbundet med encorafenib sammenlignet med FOLFIRI eller IRI i kombination med cetuximab.

I den samlede vurdering af værdien af encorafenib i kombination med cetuximab vægter fagudvalget den betydelige effekt på overlevelse højt samtidig med, at der ses en favorabel bivirkningsprofil ved behandlingen.

Fagudvalget pointerer, at det er første gang, man har et studie, som udelukkende inkluderer BRAF-muterede mKRC-patienter. Behandlingen er et vigtigt skridt i retningen mod at kunne tilbyde en effektiv behandling til en patientgruppe, som har en meget dårlig prognose og dårligere effekt af standardbehandling end andre patienter med mKRC.

6. Andre overvejelser

Fordeling mellem FOLFIRI og IRI i komparatorarmen for studiet

Fagudvalget ønskede i protokollen en redegørelse ift. fordelingen af patienter mellem valg af komparator; dvs. IRI + cetuximab eller FOLFIRI + cetuximab samt oplysninger om, hvor mange patienter der allerede i første eller anden linje har modtaget et regime med et af stofferne. Ansøger har givet disse informationer i ansøgningen, men de er fortrolige og kan derfor ikke beskrives i vurderingsrapporten.

Patienter, som kan modtage encorafenib + cetuximab som andenlinjebehandling

Fagudvalget vurderer, at hvis lægemidlet anbefales, vil anvendelsen hovedsageligt finde sted i andenlinje.

Som nævnt i afsnit 3.3, tilbydes kun ca. 50 % af patienterne på nuværende tidspunkt andenlinje kemoterapi, da patienternes almentilstand ofte ikke er forenelig med yderligere behandling. Fagudvalget vurderer, at det er sandsynligt, at flere patienter vil kunne tilbydes encorafenib + cetuximab, da denne kombination har en favorabel bivirkningsprofil sammenlignet med kemoterapi-kombinationerne.



7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet, men der findes en behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), men her er det faglige grundlag forældet. Der er planlagt en opdatering af behandlingsvejledningen på området.



8. Referencer

1. Landsdaekkende database for kræft i tyk-og endetarm (DCCG.dk). 2018.
2. Screening for tarmkræft | Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 19. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/forebyg/screening/screening-tarmkraeft/>
3. Statistik om endetarmskræft og analkræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/endetarmskraeft-rektumcancer/statistik-endetarmskraeft/>
4. Statistik om kræft i tyktarmen - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/tyktarmskraeft-coloncancer/statistik-tyktarmskraeft/>
5. Dreier Christensen T, Andreas Palshof J, Ole Larsen F, Svenstrup Poulsen T, Høgdall E, Pfeiffer P, et al. Acta Oncologica Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. 2018 [citeret 25. maj 2020]; Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ionc20>
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
7. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-mutated colorectal cancer: Clinical and molecular insights. Bd. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
8. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF mutation frequency and marked survival differences in subgroups according to KRAS/BRAF mutation status and tumor tissue availability in a prospective population-based metastatic colorectal cancer cohort. *PLoS One* [internet]. 2015 [citeret 3. juli 2020];10(6). Tilgængelig fra: </pmc/articles/PMC4484806/?report=abstract>
9. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The Prognostic Value of BRAF Mutation in Colorectal Cancer and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. [citeret 25. maj 2020]; Tilgængelig fra: www.plosone.org
10. Baran B, Mert Ozupek N, Tetik Y, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Rev Gastroenterol Res* [internet]. 2018 [citeret 15. november 2020];11(4):264–73. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.14740/gr1062w>
11. Qvortrup C, Klinik O, Kell Østerlind R, Afd O, Hospital H, Nørgård L, et al. DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer Ansvarlige.
12. Sanz-Garcia E, Argiles G, Elez E, Tabernero J. BRAF mutant colorectal cancer: Prognosis, treatment, and new perspectives [internet]. Bd. 28, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2017 [citeret 15. november 2020]. s. 2648–57. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29045527/>
13. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1888–94.
14. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al.



- Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer* [internet]. 2015;51(5):587–94. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054>
15. Heinemann V, Weikersthal LF Von, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer* [internet]. 2020;(October). Tilgængelig fra: http://feeds.nature.com/~r/bjc/rss/current/~3/DVUgywA48UA/s41416-020-01140-9?utm_source=researcher_app&utm_medium=referral&utm_campaign=RESR_MRKT_Researcher_inbound
 16. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2019 [citeret 6. juli 2020];381(17):1632–43. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908075>
 17. Medicinrådet. Kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data [internet]. [citeret 2. november 2020]. Tilgængelig fra: www.medicinraadet.dk
 18. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2004 [citeret 15. november 2020];351(4):337–45. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15269313/>
 19. Wulaningsih W, Wardhana A, Watkins J, Yoshuantari N, Repana D, Van Hemelrijck M. Irinotecan chemotherapy combined with fluoropyrimidines versus irinotecan alone for overall survival and progression-free survival in patients with advanced and/or metastatic colorectal cancer. Bd. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
 20. EMA. Braftovi: Assessment Report. Bd. 44, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2020.
 21. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan HS, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E metastatic colorectal cancer: Updated survival results from a randomized, three-arm, phase III study versus choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):4001–4001.
 22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Single Technology Appraisal Encorafenib in dual or triple therapy for previously treated BRAF V600E mutation- positive metastatic colorectal cancer. 2020.
 23. European Medicines Agency E. Braftovi - Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency. 2019.



9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Lone Nørgård Petersen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
René Olesen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Anders Kindberg Boysen <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Torben Frøstrup Hansen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Lars Simon Reiter <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Jacob Hagen Vasehus Schou <i>Konstitueret overlæge</i>	Region Hovedstaden
Gabor Liposits <i>Overlæge</i>	Dansk Colorectal Cancer gruppe
Anita Grant <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Jette Lyngholm <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Solvej Wandy Pedersen <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jesper Sonne <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

10. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	9. december 2020	Godkendt af Medicinrådet



11. Bilag 1: Evidensens kvalitet

11.1 Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).



Table 2 Vurdering af risiko for bias Kopetz et al. 2019, Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer, NCT-02928224

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Patienterne blev randomiseret i en ratio 1:1:1 via et <i>interactive web response system</i> .
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var ublindt, dvs. patienter og investigator var klar over den tildelte intervention. Sponsor var blindet. Der ses dog ikke nogen variationer mellem interventionerne. Analyserne var baseret på <i>intention-to-treat</i> -princippet.
Manglende data for effektmål	Lav	Effektivitetsanalyser blev foretaget på <i>full analysis set</i> , dvs. alle randomiserede patienter, der modtog minimum en dosis af tildelte intervention. Imputering blev foretaget ved manglende data.
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Investigator og patienter var ublindt. Det kan have haft en effekt på opgørelsen af livskvalitet, da patienterne selv skulle stå for det. Scanningsdata blev udført retrospektivt (4 uger efter initialt respons) af blindet <i>readers</i> . Incidens og sværhedsgrad af alvorlige hændelser blev vurderet ift. bestemte kriterier (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03)
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Alle effektmål defineret i Medicinrådets protokol var præspecificeret. Dog er det lidt uklart ud fra clinicaltrials.gov , om EORTC-QLQ livskvalitetsmåling blev tilføjet senere. Valget af effektmål er dog, hvad man kan forvente i populationen.
Overordnet risiko for bias	Lav	Den største bekymring var studiets ublindede design. Det vurderes dog at have en minimal betydning taget sygdommen og aktuel behandling i betragtning, da patienter i kontrolarmen stort set får den behandling de ellers vil kunne have fået. Desuden vil det være svært at rekruttere til et dobbeltblindt studie, som følge af karakteristiske bivirkninger i armene, og som følge af at administrationsfrekvensen af både placebo og behandling ellers vil være meget høj.



11.2 GRADE

Det kliniske spørgsmål – encorafenib + cetuximab sammenlignet med FOLFIRI eller IRI begge + cetuximab til behandling af BRAF^{V600E}-muteret mKRC

Tabel 3. GRADE evidensprofil for det kliniske spørgsmål

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Encorafenib + cetuximab	FOLFIRI + cetuximab eller IRI + cetuximab	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Overlevelse (OS), follow up: median 12,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	128/220 (58,2 %)	157/221 (71,0 %)	HR 0,61 (0,48; 0,77)	3,4 måneder	⊕⊕○○ LOW	KRITISK
Livskvalitet (EORTC-QLQ-C30), follow up: median 7,8 måneder												
1	RCT	Alvorlig ^c	Alvorlig ^a	Alvorlig ^d	Ikke alvorlig	Ingen	146/220 (66,4 %)	151/221 (68,3 %)	HR 0,54 (0,43; 0,69)	2,4 måneder	⊕○○○ VERY LOW	VIGTIGT
Uønskede hændelser, follow up: median 7,8 måneder												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	108/216 (50,0 %)	117/193 (60,6 %)	RR 0,82 (0,69; 0,98)	-11 %-point (-21; -1)	⊕⊕⊕○ MODERATE	VIGTIGT
Kvalitet af den samlede evidens LAV												

CI: Konfidens interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio



^a Der er nedgraderet ét niveau, da kun var ét studie.

^b Der er nedgraderet ét niveau, da fagudvalget vurderer, at komparator er anderledes end den gængse standardbehandling i dansk klinisk praksis,

^c Der er nedgraderet ét niveau, da studiet var ublindat,

^d Der er nedgraderet ét niveau, da data var opgjort anderledes end efterspurgt i protokollen,