

Egnethetsvurdering

ID-nummer	ID2025_081
Handelsnavn (virkestoff)	Braftovi (enkorafenib) og Erbitux (cetuximab) i kombinasjon med kjemoterapi (FOLFOX).
Virkningsmekanisme	Enkorafenib er en RAF-kinasehemmer som undertrykker RAF/MEK/ERK-kaskaden i tumorceller med muterte former av BRAF-kinaser. Enkorafenib hemmer spesielt cellevekst in vitro og in vivo i BRAF V600E-mutasjonspositiv kolorektal kreft. Cetuximab er et monoklonalt antistoff, spesifikt rettet mot epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR). Ved binding av cetuximab til EGFR hemmes proliferasjon og apoptose induseres hos humane tumorceller som uttrykker EGFR. FOLFOX er et standard kjemoterapiregime som består av folinsyre (leukovorin), fluorouracil (5-FU) og oksaliplatin, vanligvis gitt som en kombinasjon av oksaliplatin og leukovorin etterfulgt av både bolus- og kontinuerlig infusjon av 5-FU i 46–48 timer.
Regulatorisk status	Forslaget gjelder bruk utenfor godkjent indikasjon. Den aktuelle bruken er søkt som indikasjonsutvidelse og er til vurdering hos det Europeiske legemiddelbyrået (EMA)¹. Metoden har MT i USA². Alle legemidlene har imidlertid markedsføringstillatelse (MT) i Europa for flere indikasjoner. Relevant for denne egnethetsvurderingen er at enkorafenib har MT for bruk i kombinasjon med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon som tidligere har fått systemisk behandling. FOLFOX-regimet har MT for bruk til metastaserende kolorektalkreft.
Aktuell bruk	Kombinasjon av enkorafenib, cetuximab og kjemoterapi (FOLFOX) som 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS (mikrosatellitt-stabil) metastatisk inoperabel kolorektal kreft.
Forventet dosering	I studien det vises til i forslaget mottok pasientene i intervensjonsarmen encorafenib (300 mg, oralt én gang daglig) og cetuximab (500 mg per kvadratmeter, intravenøst hver 2. uke) i tillegg til et modifisert FOLFOX regime (mFOLFOX6), administrert hver 2. uke i en 28-dagers syklus: oksaliplatin (85 mg per kvadratmeter, intravenøst), leukovorin (400 mg per kvadratmeter, intravenøst) og fluorouracil (400 mg per kvadratmeter som intravenøs bolus etterfulgt av 2400 mg per kvadratmeter som en kontinuerlig intravenøs infusjon over 46 til 48 timer). Pasientene ble behandlet inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	Anmodning om vurdering
Innsendt av	Herish Garresori, ved Avdeling for blod og kreftsykdommer, Stavanger universitetsjukehus, på vegne av kolorektalgruppen i NGICG.

¹ <https://share.google/1VcORiJ5heJuqugAE>

² <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-encorafenib-cetuximab-and-mfolfox6-metastatic-colorectal-cancer-braf>

Bakgrunn	Kolorektal kreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformer i Norge og på verdensbasis. Det ble registrert omtrent 4 800 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i Norge i 2024. Aldersjustert insidens har etter en økning over flere tiår de siste årene stabilisert seg og dels sunket. Ettersom tykk- og endetarmskreft er assosiert med økende alder, medfører en aldrende og voksende befolkning at insidensen i absolutte tall likevel stiger. Median alder for menn og kvinner er henholdsvis 73 og 76 år. De aller fleste er i aldersgruppen 60–84 år når diagnosen stilles. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning, og 5-års overlevelse ved fjernspredning er om lag 15-25 %. Om lag 10 – 20 % av pasienter med metastatisk kolorektal kreft har BRAF V600E-mutasjon. Disse pasientene har generelt dårligere prognose og oftest kort forventet levetid. DMP (da Legemiddelverket) anslo i en metodevurdering fra 2019 prognosetapet (APT) for pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon som tidligere hadde mottatt systemisk behandling til ca. 15,6 QALY (kvalitetsjusterte leveår) med datidens standardbehandling (kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab)³. Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for kreft i tykktarm og endetarm, senest oppdatert i oktober 2025⁴. 5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin (FOLFOX) eller irinotekan (FOLFIRI) er førstelinje behandlingsalternativ hos de fleste pasienter. I Norge brukes som oftest de enkelt administrerbare bolusregimene FLOX eller FLIRI. 5-FU kan erstattes av peroral kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (CAPOX), som er likestilt med FOLFOX. For BRAF-muterte kan tillegg av bevacizumab være aktuelt. Trippelregimet FOLFOXIRI har gitt spesielt oppløftende resultater ved BRAF-muterte svulster, og kan være aktuelt ved BRAF mutasjon, eventuelt med tillegg av bevacizumab. Regimet er dog forbundet med til dels betydelig toksisitet. I andre behandlingslinje anbefales kombinasjonsbehandling med BRAF-hemmer enkorafenib og EGFR-hemmer cetuximab (EC) ved BRAF-mutert svulst. Metoden ble besluttet innført 27.09.2021, basert på en metodevurdering med helseøkonomisk analyse⁵.
Begrunnelse i forslag	Forslagstiller ønsker at kombinasjon av enkorafenib og cetuximab sammen med kjemoterapi (FOLFOX) blir etablert som standard 1.linjes palliativ behandling til pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk eller inoperabel kolorektal kreft.
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Forslaget gjelder førstelinje kombinasjonsbehandling med FOLFOX og EC. Disse legemidlene brukes i dag rutinemessig i henholdsvis første og andre behandlingslinje ved BRAF V600E-mutert metastatisk kolorektal kreft. Den foreslåtte bruken er utenfor godkjent indikasjon, men det er søkt om markedsføringstillatelse i EMA, prosedyrestart 01.11.2025. DMP har gjort et forenklet litteratursøk for å få et inntrykk av dokumentasjonsomfanget for metoden, inkludert eventuelt tidligere

³https://www.nyemetoder.no/4a53d5/siteassets/documents/rapporter/id2019_083_ekorafenib_br_aftovi_kombi-cetuximab-metast-kolorektalkr_-subgruppe---metodevurdering---off-versjon.pdf

⁴ <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/tykk-og-endetarmskreft>

⁵ <https://www.nyemetoder.no/metoder/encorafenib-braftovi-og-cetuximab-erbitux/>

	metodevurderinger på området: - Det ble ikke identifisert tidligere relevante norske systematiske oversikter, metodevurderinger eller metodevarsler. - Ingen pågående eller fullførte relevante metodevurderinger internasjonalt eller relevante systematiske oversikter ble identifisert. - En pågående klinisk studie av EC i kombinasjon med FOLFOX ble identifisert, dette er Fase III studien BREAKWATER som forslagsstiller viser til, og som danner grunnlag for søknaden om MT (NCT04607421⁶). DMP mener at BREAKWATER studien kan være relevant for å informere om forventet nytte av den foreslåtte behandlingen sammenlignet med dagens behandling. Studien er en internasjonal, åpen, 1:1:1 randomisert fase III studie som sammenligner EC + mFOLFOX6 eller EC med standard behandling, definert som utprøvers valg av mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX (standardbehandling gitt med eller uten bevacizumab), hos pasienter med tidligere ubehandlet metastatisk BRAF V600E-mutert kolorektal kreft (n= 637). Studiens koprime endepunkter var ORR og PFS vurdert av en blindet uavhengig komité, mens OS var et sekundært endepunkt. Andre endepunkter var ORR og PFS vurdert av utprøver, responsvarighet, tid til respons, sikkerhet og helserelatert livskvalitet. Ved datakutt hadde omtrent 60 % av pasientene i studiens kontrollarm mottatt ulike påfølgende anticancerbehandlinger. Detaljer mangler i offentliggjorte data for å vurdere eventuelle forskjeller fra norsk behandlingspraksis. Hovedresultater etter en median oppfølgingstid for PFS på 16,8 måneder i EC + mFOLFOX6-armen og 9,8 måneder i kontrollarmen: - Median PFS var 12,8 måneder (95 % KI: 11,2 – 15,9) i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 7,1 måneder (95 % KI: 5,7 – 8,3) i kontrollarmen, HR 0,53 (95 % KI: 0,41 – 0,68). - ORR var 65,7 % (95 % KI: 59,7 – 71,4) i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 37,4 % i kontrollarmen (95 % KI: 31,6 – 43,7). - Median OS var 30,3 måneder (95 % KI: 21,7 – NE) i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 15,1 måneder (95 % KI: 13,7 – 17,7) i kontrollarmen, HR 0,49 (95 % KI: 0,38 – 0,63). - Uønskede hendelser av grad 3 eller 4 forekom hyppigere hos pasientene i EC + mFOLFOX6-armen sammenlignet med kontrollarmen (81,5 % vs. 66,8 %), og førte til permanent seponering av behandlingen for 26,7% av pasientene i EC + mFOLFOX6-armen, sammenlignet med 17,5 % i kontrollarmen.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen. Det pågår en vurdering av markedsføringstillatelse for metoden i EMA, og DMP mener det er hensiktsmessig om leverandør selv anmoder om en vurdering i Nye metoder.

⁶ Elez, E., et al., *Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer*. New England Journal of Medicine, 2025. **392**(24): p. 2425-2437.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2501912>

Versjonslogg*

Dato	Hva
06.01.2026	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.