Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering uten innsendt dokumentasjon

Enkorafenib og cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til pasienter med *BRAF*^{V600E}-mutert mikrosatellittstabil inoperabel, metastatisk kolorektalkreft

ID2025_081

07.10.2026

Utgitt av Direktoratet for medisinske produkter
Område metodevurdering

Tittel Enkorafenib og cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til pasienter med *BRAF*^{V600E}-mutert mikrosatellittstabil inoperabel, metastatisk kolorektalkreft: En metodevurdering uten innsendt dokumentasjon

English title Encorafenib and cetuximab in combination with chemotherapy as first-line treatment for patients with *BRAF*^{V600E}-mutated microsatellite-stable inoperable metastatic colorectal cancer: A health technology assessment

Ansvarlig Carolin Hagen, fungerende enhetsleder
Forfattere Severin Zinöcker, prosjektleder (effekt og sikkerhet)
Espen Movik (helseøkonomi)
Jon-Vidar Gaustad (effekt og sikkerhet)
Ragnhild A. Tornes (litteratursøk)

Publikasjonstype Metodevurdering
Antall sider 35 (43 inkludert vedlegg)
Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder
Emneord (MeSH) *Cetuximab, Colorectal Neoplasms, Proto-Oncogene Proteins B-raf*
Sitering Zinöcker S, Movik E, Gaustad JV, Tornes RA. Enkorafenib og cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling til pasienter med *BRAF*^{V600E}-mutert mikrosatellittstabil inoperabel, metastatisk kolorektalkreft: En metodevurdering uten innsendt dokumentasjon [Encorafenib and cetuximab in combination with chemotherapy as first-line treatment for patients with *BRAF*^{V600E}-mutated microsatellite-stable inoperable metastatic colorectal cancer: A health technology assessment]. Oslo: Direktoratet for medisinske produkter, 2026.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag **4**
Executive summary **7**
Forord **10**
Forkortelser **11**
1. Innledning **12**
1.1 Kolorektalkreft 12
1.2 Alvorlighet 12
1.3 Dagens behandling 12
1.4 Ny behandlingsstrategi under vurdering 13
1.5 Problemstilling og avgrensing av oppdraget 13
1.6 Prosjektmedarbeidere og eksterne eksperter 14
2. Effekt og sikkerhet **15**
2.1 Seleksjonskriterier 15
2.2 Litteratursøk 15
2.2.1 Søk i bibliografiske databaser 15
2.2.2 Søk i studieregister 16
2.3 Utvelging av studier 16
2.4 Beskrivelse av inkludert studie 17
2.5 Klinisk effekt 19
2.5.1 Respons 19
2.5.2 Progresjon og overlevelse 20
2.6 Sikkerhet 21
2.7 Risiko for systematiske skjevheter 24
2.8 Vurdering av tillit til resultatene 24
3. Helseøkonomisk vurdering **26**
3.1 Hovedanalyse 26
3.2 Scenarioanalyse 27
3.2.1 Legemiddelkostnader 27
3.2.2 Administrasjonskostnader 28
3.2.3 Kostnader ved pasientreiser 28
3.2.4 Kostnader ved øvrig oppfølging i spesialisthelsetjenesten 29
3.3 Resultater 29
3.3.1 Hovedanalyse 29
3.3.2 Scenarioanalyse 29

4. Diskusjon 30
4.1 Diskusjon effekt og sikkerhet 30
4.1.1 Hovedfunn 30
4.1.2 Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og kan vi stole på det? 30
4.1.3 Kunnskapshull 31
4.2 Diskusjon helseøkonomi 31
4.3 Resultatenes betydning for praksis 31
5. Konklusjon 33
Referanser 34
Vedlegg 1: Søkestrategi 36
Vedlegg 2: Ekskludert litteratur lest i fulltekst 40
Vedlegg 3: Subgruppeanalyser 41
Vedlegg 4: Legemiddelkostnader 42
Vedlegg 5: Budsjettvirkning (merkostnader) 43
Vedlegg 6: Logg 0

Sammendrag

Innledning

Kolorektalkreft er en samlebetegnelse for kreft i tykk- og endetarm. Sykdommen deles inn i fire stadier, der stadium IV innebærer spredning til andre organer (metastaser). I Norge ble det registrert 4 782 nye tilfeller av kolorektalkreft i 2025. Omtrent hver femte pasient hadde metastaser.

5-års relativ overlevelse er 80 til 90 % i tidlige stadier av sykdommen, men kun 20 % ved metastaser (stadium IV). Metastatisk kolorektalkreft med V600E-mutasjon i kreftcellenes *BRAF*-gen (*BRAF*^{V600E}) er en svært alvorlig sykdom. Direktoratet for medisinske produkter (DMP, den gang Legemiddelverket) anslo i 2019 et absolutt prognosetap på 15,6 kvalitetsjusterte leveår for denne pasientgruppen.

Dagens behandling av stadium IV mikrosatelittstabil (MSS) kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon er kjemoterapi (vanlige regimer er FOLFOX og FOLFIRI), etterfulgt av enkorafenib og cetuksimab i andre linje. I denne metodevurderingen har DMP vurdert en ny behandlingsstrategi som kombinerer kjemoterapi, enkorafenib og cetuksimab i første linje. Førstelinjebehandling av voksne pasienter med MSS *BRAF*^{V600E} metastastisk kolorektalkreft ved enkorafenib, cetuksimab og FOLFOX kjemoterapi (5-fluorouracil, kalsiumfolinat og oksaliplatin) har nylig fått markedsføringstillatelse.

DMP søkte også etter dokumentasjon for pasienter med inoperabel kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon som ikke har metastaser, etter ønske fra de medisinske fagekspertene som hjalp oss med oppdraget. Denne pasientgruppen var ikke en del av oppdraget og er ikke inkludert i den nylige indikasjonsutvidelsen.

DMP har vurdert klinisk effekt og sikkerhet og laget en enkel kostnadsanalyse. DMP sammenlignet den nye behandlingsstrategien både med standard kjemoterapi (dagens førstelinjebehandling) og med enkorafenib og cetuksimab uten kjemoterapi.

Klinisk effekt og sikkerhet

DMP søkte systematisk etter relevant litteratur i databaser og studieregistre. To medarbeidere leste titler, sammendrag og relevante artikler i fulltekst, og vurderte publikasjonene mot forhåndsbestemte kriterier. DMP fant ingen studier som har undersøkt ovennevnte behandling av pasienter med inoperabel kolorektalkreft uten metastaser.

Én randomisert, kontrollert fase III multisenterstudie (BREAKWATER) med voksne kolorektalkreft-pasienter som hadde metastaser og *BRAF*^{V600E}-mutasjon i tumorvevet oppfylte kriteriene. BREAKWATER inkluderte 637 deltakere i 28 land som fikk én av følgende behandlinger i første linje:

- Enkorafenib, cetuksimab og standard kjemoterapi (intervensjon, ny behandlingsstrategi)
- Standard kjemoterapi alene (sammenligning, dagens behandling)
- Enkorafenib og cetuksimab alene (sammenligning)

Klinisk effekt er oppsummert i tabellen på neste side. Flere pasienter responderte på den nye behandlingsstrategien enn pasienter som fikk dagens behandling (66 mot 37 %). Den nye behandlingsstrategien resulterte også i lengre progresjonsfri overlevelse (12,8 mot 7,1 måneder) og lengre total overlevelse (30,3 mot 15,1 måneder) sammenlignet med dagens behandling.

Kombinasjonen av enkorafenib, cetuksimab og kjemoterapi ga også effekt hos flere pasienter, samt lengre progresjonsfri overlevelse og lengre total overlevelse enn enkorafenib og cetuksimab alene (se tabell på neste side).

DMP brukte Cochrane RoB-2 og GRADE for å vurdere risikoen for systematiske skjevheter og i hvilken grad en kan stole på effektestimatene. Risikoen for skjevhet var lav, og DMP har høy tillit til resultatene for responsrate, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.

Forfatterne av BREAKWATER oppga at bivirkningsprofilene ved de ulike pasientgruppene var sammenlignbare, men flere pasienter som fikk intervensjonen rapporterte alvorlige uønskede

medisinske hendelser (grad 3 og 4) enn pasienter som fikk standard kjemoterapi (82 mot 67 %). Flere av pasientene som fikk kombinasjonsbehandlingen måtte avbryte behandling (27 mot 18 %) eller redusere dose (66 mot 54 %) enn blant de som fikk dagens behandling.

Den nye behandlingsstrategien ga også flere alvorlige uønskede medisinske hendelser (grad 3 og 4), hyppigere seponering og oftere dosereduksjon enn enkorafenib og cetuksimab alene. Forskjellene i forekomst av alvorlige uønskede medisinske hendelser, seponering og dosereduksjon var statistisk signifikante for begge sammenligninger.

Enkorafenib, cetuksimab og kjemoterapi sammenlignet med standard kjemoterapi alene og enkorafenib og cetuksimab alene for *BRAF*^{V600E}-mutert, mikrosatellittstabil, metastatisk kolorektalkreft

Utfall	Forventet absolutt effekt (95 % KI)		Relativ effekt (95 % KI)	Antall deltakere (studier)	Tillit til effektestimat (GRADE)
	Sammenligning	Ny behandling			
Ny behandlingsstrategi sammenlignet med standard kjemoterapi (dagens førstelinjebehandling)					
Responsrate	**37 %**	**66 %** (54–79 %)	**RR 1,75** (1,45–2,11)	**479** (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ HØY
Progresjonsfri overlevelse	**7,1 md** (6,8–8,5 md)	**12,8 md** (11,2–15,9 md)	**HR 0,53** (0,41–0,68)	**479** (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ HØY
Total overlevelse	**15,1 md** (13,7–17,7 md)	**30,3 md** (21,7 md – NE)	**HR 0,49** (0,38–0,63)	**479** (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ HØY
Ny behandlingsstrategi sammenlignet med enkorafenib og cetuksimab					
Responsrate	**46 %**	**66 %** (54–79 %)	**RR 1,44** (1,19–1,75)	**394** (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ HØY
Progresjonsfri overlevelse	**6,8 md** (5,7–8,3 md)	**12,8 md** (11,2–15,9 md)	**HR 0,49** (0,37–0,64)	**394** (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ HØY
Total overlevelse	**19,5 md** (17,6–22,5 md)	**30,3 md** (21,7 md – NE)	**HR 0,69** (0,52–0,93)	**394** (1 RCT)	⨁⨁⨁⨁ HØY

Forkortelser: GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, HR: *hazard ratio*, KI: konfidensintervall, md: måneder, NE: *not estimated*, RCT: *randomised controlled study*, RR: *risk ratio*

Helseøkonomi

DMP utførte en hovedanalyse og en scenarioanalyse. I begge analyser har DMP lagt til grunn at 100 nye pasienter med metastastisk *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft vil starte med behandling hvert år. I tillegg gjorde DMP enkle beregninger på pasientoppfølging i spesialisthelsetjenesten.

I hovedanalysen vurderte DMP kun legemiddelkostnader. Forskjellen i kostnad per pasient per år er 894 888 NOK. Dette tilsier en netto budsjettvirkning (merkostnader for spesialisthelsetjenesten ved ny behandlingsstrategi istedenfor dagens behandling) på cirka 89 millioner NOK per år for behandling av hele pasientgruppen.

Den utvidete scenarioanalysen inkluderte andrelinjebehandling etter enkorafenib, cetuksimab og FOLFOX. Her la DMP til grunn at alle pasienter vil få kjemoterapi med FOLFIRI i andre linje. Fordi det ikke finnes data fra kliniske studier, tok DMP utgangspunkt i forskjellen mellom progresjonsfri overlevelse i første og andre linje i BREAKWATER og anslo en gjennomsnittlig varighet av behandling

på 17,3 uker (4 måneder) i andre linje. Med disse antakelsene blir forskjellen i kostnad per pasient 960 084 NOK per år. For 100 pasienter blir netto budsjettvirkning cirka 96 millioner NOK per år.

DMP antar at de reelle merkostnadene på grunn av økt legemiddelbruk ligger et sted mellom hoved- og scenarioanalyse (89 til 96 millioner NOK). Dersom en legger til øvrig pasientoppfølging, er de totale årlige merkostnadene om lag 134 millioner NOK.

Diskusjon

De medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i Norge i all hovedsak er sammenlignbare med populasjonen i BREAKWATER. Ifølge de medisinske fagekspertene er den nye behandlingsstrategien også aktuell for pasienter med stadium I til III inoperabel kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon (uten metastaser). DMP har imidlertid ikke funnet studier som har undersøkt den nye behandlingsstrategien hos denne pasientgruppen, og kan derfor ikke si noe om behandlingseffekten hos pasienter med kolorektalkreft uten metastaser.

For pasienter med stadium IV kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon ga den nye behandlingsstrategien høyere responsrate, lengre progresjonsfri overlevelse og lengre total overlevelse enn dagens behandling. Den nye behandlingen ga imidlertid også flere alvorlige uønskede medisinske hendelser (grad 3 og 4). Det europeiske legemiddelbyrå (EMA) har vurdert at de kliniske fordelene er større enn risikoen for alvorlige uønskede medisinske hendelser. De medisinske fagekspertene påpeker likevel at behandlende leger bør vurdere om aktuelle pasienter vil tåle mulige bivirkninger (som ved all kreftbehandling), og videre være oppmerksomme på større behov for dosereduksjon og seponering.

DMP sammenlignet også den nye behandlingsstrategien med enkorafinib og cetuksimab alene. Enkorafinib og cetuksimab uten kjemoterapi er ikke godkjent som førstelinjebehandling for den aktuelle pasientgruppen og brukes heller ikke i norsk klinisk praksis. Sammenligningen med enkorafinib og cetuksimab er likevel viktig fordi den viser at enkorafinib og cetuksimab ikke gir like god effekt i førstelinje uten kjemoterapi. Kombinasjonen med kjemoterapi i første linje er nødvendig for å oppnå fordelene i responsrate og overlevelse.

DMP vurderer at risikoen for systematiske skjevheter er lav. DMP har høy tillit til resultatene responsrate, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. DMP påpeker imidlertid at kunnskapsgrunnlaget er basert på én studie og at denne er finansiert av et legemiddelfirma.

I henhold til oppdraget har DMP ikke utarbeidet en kostnad-nytte-analyse. For å beregne den totale budsjettvirkningen ved innføring av den nye behandlingsstrategien måtte DMP gjøre noen skjønnsmessige antagelser. Anslagene på kostnader er beheftet med usikkerhet.

Konklusjon

Den nye behandlingsstrategien hadde bedre effekt målt som respons og overlevelse enn både standard kjemoterapi (dagens førstelinjebehandling) og enkorafenib og cetuksimab alene hos pasienter med stadium IV *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft. Behandlende leger bør likevel være oppmerksomme på økt risiko for alvorlige hendelser og større behov for dosereduksjon og seponering.

DMP anslår at budsjettvirkningen i spesialisthelsetjenesten ved innføring av den nye behandlingsstrategien for hele pasientpopulasjonen ligger et sted mellom 89 og 96 millioner NOK per år (kun legemiddelkostnader). Antatte kostnader på oppfølging av pasientene øker den totale budsjettvirkningen til cirka 134 millioner kroner per år (kostnader for behandling av mulige uønskede medisinske hendelser er ikke inkludert i beregningen).

Executive summary

Introduction

Colorectal cancer (cancer of the colon and rectum) is divided into four stages, with stage IV indicating the cancer spreading to other organs (metastases). In 2025, 4782 cases of colorectal cancer were registered in Norway. Roughly one in five patients had metastases.

Relative survival after 5 years is 80–90% in early stages of the disease, and only 20% in patients with metastases (stage IV). Colorectal cancer with metastases and the V600E-mutation in the cancer tissue's *BRAF* gene (*BRAF*^{V600E}) has particularly poor prognosis. The Norwegian Medical Agency (NoMA) estimated in 2019 that these patients have an absolute loss of 15,6 quality-adjusted life years.

The current recommended treatment for stage IV *BRAF*^{V600E} colorectal cancer is chemotherapy (commonly used regimen are FOLFOX and FOLFIRI) in the first line, followed by encorafenib and cetuximab in the second line. In this health technology assessment, NoMA evaluated a new treatment strategy that combines chemotherapy, encorafenib and cetuximab in the first line. First-line treatment with encorafenib, cetuximab and FOLFOX chemotherapy (5-fluorouracil, calcium folinate and oxaliplatin) of adult patients with metastatic *BRAF*^{V600E} colorectal cancer has recently received marketing authorization.

NoMA also searched for studies reporting on this treatment regimen in patients with inoperable *BRAF*^{V600E} colorectal cancer without metastases, at the request of the medical experts who helped us with this assignment. This patient group was not included in the commission and is not indicated by the marketing authorization.

NoMA assessed clinical effectiveness and safety and conducted a simple cost analysis. We compared the new treatment strategy with both standard chemotherapy (current first-line treatment) and with encorafenib and cetuximab without chemotherapy.

Effectiveness and safety

NoMA systematically searched for relevant literature in databases and study registries. Two project members screened titles and abstracts, as well as relevant full-text articles, and assessed the publications, using predefined criteria for study selection. NoMA did not find studies that investigated the abovementioned treatment in patients with inoperable colorectal cancer without metastases.

One randomized, controlled, phase III multicenter study (BREAKWATER) of adult colorectal cancer patients with metastases and *BRAF*^{V600E} fulfilled the criteria. BREAKWATER included 637 participants in 28 countries, who received one of the following first-line treatments:

- Encorafenib, cetuximab, and standard chemotherapy (intervention, new treatment strategy)
- Standard chemotherapy alone (comparison, standard of care)
- Encorafenib and cetuximab alone (comparison)

The clinical effects are summarized in the table on the next page. More patients responded to the new treatment strategy than patients who received standard of care (66% versus 37%). Combining first- and second-line treatments also resulted in longer progression-free survival (12.8 versus 7.1 months) and longer overall survival (30.3 versus 15.1 months) compared with standard of care.

Encorafenib, cetuximab and chemotherapy also resulted in higher response rates, as well as extended progression-free and overall survival, than encorafenib and cetuximab alone (see table below).

NoMA assessed the risk of bias and confidence in the evidence using Cochrane RoB-2 and GRADE. The risk of bias was low, and NoMA has high confidence in the estimates of response rate, progression-free survival and overall survival.

The BREAKWATER study authors reported comparable adverse event profiles of the different treatment strategies, but more patients who received the intervention reported serious adverse events

(grade 3 and 4) than patients who received standard chemotherapy (82% versus 67%). More patients had to discontinue treatment (27% versus 18%) and reduce their treatment dose (66% versus 54%) than those who received standard of care.

The new treatment regimen also resulted in more frequent adverse events and serious adverse events, discontinuations and dose reductions than encorafenib and cetuximab alone. The differences in the incidence of adverse events, including serious adverse events, treatment discontinuation and treatment dose reduction were statistically significant for both comparisons.

Encorafenib, cetuximab and chemotherapy compared to standard of care (chemotherapy) for *BRAF*-V600E-mutated microsatellitte-stabile metastatic colorectal cancer

Outcome	Expected absolute effects (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Evidence assessment (GRADE)
	Comparator	Intervention			
New treatment strategy compared with standard chemotherapy (current first-line treatment)					
Response rate	**37%**	**66%** (54–79%)	**RR 1.75** (1.45–2.11)	479 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Progression-free survival	**7.1 m** (6.8–8.5 m)	**12.8 m** (11.2–15.9 m)	**HR 0.53** (0.41–0.68)	479 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Overall survival	**15.1 m** (13.7–17.7 m)	**30.3 m** (21.7 m – NE)	**HR 0.49** (0.38–0.63)	479 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
New treatment strategy compared with encorafenib og cetuximab					
Response rate	**46%**	**66%** (54–79%)	**RR 1.44** (1.19–1.75)	**394** (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Progression-free survival	**6.8 m** (5.7–8.3 m)	**12.8 md** (11.2–15.9 m)	**HR 0.49** (0.37–0.64)	**394** (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
Overall survival	**19.5 m** (17.6–22.5 m)	**30.3 md** (21.7 m – NE)	**HR 0.69** (0.52–0.93)	**394** (1 study)	⊕⊕⊕⊕ HIGH

Abbreviations: CI, confidence interval; GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HR, hazard ratio; NE: not estimated; RR, relative risk

Health economics

NoMA performed one main and one scenario analysis. In both analyses, we assumed that 100 additional *BRAF*^{V600E} metastatic colorectal cancer patients would receive treatment each year. In the scenario analysis, we included approximate costs for patient follow-up in specialist healthcare.

In the main analysis, we assessed only expenses for drugs. The difference in costs per patient per year is NOK 894 888. NoMA estimates the net budget impact (additional costs in specialist healthcare for the new treatment strategy replacing current treatment) at about NOK 89 million per year to treat all new patients.

In the scenario analysis, NoMA included second-line treatment following encorafenib, cetuximab and FOLFOX. Here, NoMA assumed that all patients would receive chemotherapy with FOLFIRI in second

line. Because no data from clinical trials are available, NoMA considered the difference in progression-free survival in first and second line reported in BREAKWATER and estimated an average treatment duration of 17.3 weeks (4 months) in second line. Based on these assumptions, the difference in costs per patient is NOK 960 084 per year, and the net budget impact roughly NOK 96 million per year.

NoMA assumes that the actual additional costs due to increased drug use will be between the main and the scenario analysis (NOK 89 to 96 million). Accounting for additional patient follow-up costs, the estimated total additional costs amount to approximately NOK 134 million per year.

Discussion

It is the medical experts' opinion that patients in Norway are comparable to the population investigated in BREAKWATER. According to the experts, the new treatment strategy is also relevant for patients with inoperable *BRAF*^{V600E} colorectal cancer without metastases (stage I to III). NoMA was unable to find studies that have investigated the new treatment regimen in the latter patient population.

For patients with stage IV *BRAF*^{V600E} colorectal cancer, the new treatment strategy resulted in improved response rates, longer progression-free survival, and longer overall survival than standard of care. However, it also led to more frequent adverse and serious adverse events (grade 3 and 4). The European Medicines Agency (EMA) has concluded that the clinical benefits outweigh the risks of adverse events. Nonetheless, the medical experts emphasize that treating physicians should consider whether eligible patients will tolerate potential adverse effects (as is the case with all cancer treatment) and more frequent need for dose tapering and discontinuation.

NoMA also compared the new treatment strategy with encorafenib and cetuximab alone. Encorafenib and cetuximab without chemotherapy is not indicated as first-line treatment and is not used in clinical care in Norway. The comparison with encorafenib and cetuximab is nonetheless of interest, because the results show that encorafenib and cetuximab are not as effective in first line without chemotherapy. The treatment combination including chemotherapy in first line is necessary for increased response rates and patient survival.

NoMA assessed the risk of bias as low. We have high confidence in the evidence regarding response rate, progression-free survival and overall survival. However, we highlight that the evidence is based on a single randomized controlled trial funded by the pharmaceutical industry.

NoMA was not commissioned to conduct a cost-effectiveness analysis. We made several assumptions when estimating the total budget impact of introducing the new treatment strategy in Norway. Our cost estimates are uncertain.

Conclusion

The new treatment strategy, combining standard chemotherapy with encorafenib and cetuximab, showed better efficacy in terms of response and survival than both standard chemotherapy (current first-line treatment) and encorafenib plus cetuximab in patients with metastatic *BRAF*^{V600E} colorectal cancer. Treating physicians should be aware of potential adverse effects, as the former intervention led to more frequent adverse events, dose reductions and treatment discontinuations.

NoMA estimates the budget impact of introducing this treatment strategy in specialist healthcare at NOK 89 to 96 million per year (drug expenses only). Patient follow-up will increase additional costs to roughly NOK 134 million each year (treatment expenses for possible adverse effects not included).

Forord

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) fikk i januar 2026 i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en metodevurdering av enkorafenib og cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinje palliativ behandling av pasienter med mikrosatelittstabil, metastatisk inoperabel kolorektalkreft med *BRAF*-V600E-mutasjon (ID2025_081). Metodevurderingen er ment å inngå som beslutningsgrunnlag for de regionale helseforetakene i Beslutningsforum for nye metoder.

En logg over aktiviteter og framdrift er lagt ved (se Vedlegg 6).

Område metodevurdering ved DMP følger en felles framgangsmåte i arbeidet med metodevurderinger. Det innebærer blant annet at vi bruker standardformuleringer når vi beskriver vår forskningsmetode, resultater og diskusjon av funnene.

Bidragsytere

Prosjektmedarbeidere ved DMP:

- Severin Zinöcker, effekt og sikkerhet (prosjektleder)
- Espen Movik, helseøkonomi
- Jon-Vidar Gaustad, effekt og sikkerhet
- Ragnhild Agathe Tornes, litteratursøk

Medisinske fageksperter oppnevnt av Nye metoder:

- Morten Brændengen, overlege, Diakonhjemmet sykehus
- Hanne Hamre, overlege, Kreftavdelingen Vestre Viken
- Inger Marie Løes, overlege, Kreftklinikken, Haukeland Universitetssjukehus

Takk til interne fagfeller Elin Bjørnhaug, Fawaz Chaudhry og Annette Flatby som har kritisk gjennomgått og gitt innspill til metodevurderingen. Takk også til vår kollega Elisabeth Bryn for nyttige innspill. Vi takker vår kollega Gunn Eva Næss for fagfellevurdering av våre litteratursøk.

Begrensninger

I denne metodevurderingen har vi benyttet en forenklet metode som ikke sier noe om forholdet mellom nytte og ressursbruk ved tiltakene eller alvorlighetskriteriet. Vi har beregnet kostnader ved den nye behandlingsstrategien, men i henhold til oppdraget har vi ikke utarbeidet en kostnad-nytte-analyse.

Interessekonflikter

Alle prosjektmedarbeidere, medisinske fageksperter og interne fagfeller i DMP har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Alle oppgir at de ikke har noen interessekonflikter.

Direktoratet for medisinske produkter tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Carolin Hagen
fungerende enhetsleder

Severin Zinöcker
prosjektleder

Forkortelser

Forkortelse	Forklaring
ATP	absolutt prognosetap
BRAF	B-raf proto-onkogen (*rapidly accelerated murine fibrosarcoma viral oncogene homolog B*)
BRAF^{V600E}	mutasjon (aminosyre valin byttet ut med glutamat i posisjon 600) i kreftcellenes *BRAF*-gen
E+C	enkorafenib og cetuksimab
E+C+kjemoterapi	enkorafenib og cetuksimab og standard kjemoterapi
ECOG	verktøy for å beskrive pasientens funksjonsnivå (*Eastern Cooperative Oncology Group*)
EGFR	epidermal vekstfaktorreseptor (*epidermal growth factor receptor*)
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået (*European Medicines Agency*)
FDA	*Food and Drug Administration*
GRADE	verktøy for å systematisk vurdere tillit til resultatene (*Grading of Recommendations Assessment, Development And Evaluation*)
HR	*hazard ratio*
KI	konfidensintervall
MeSH	*medical subject headings*
MSS	mikrosatelittstabil
NOK	norske kroner
RHF-AUP	pris for regionale helseforetak forhandlet av Sykehusinnkjøp
QALY	kvalitetsjustert leveår (*quality-adjusted life year*)
RCT	randomisert, kontrollert studie (*randomized controlled trial*)
RoB	risiko for systematiske skjevheter (*risk of bias*)
RR	relativ risiko *(risk ratio)*
TTD	tid til avslutning av behandling (*time to treatment discontinuation*)

1. Innledning

1.1 Kolorektalkreft

Kolorektalkreft er et samlebegrep for kreft i tykk- og endetarm. I de aller fleste tilfellene kommer kreftsvulsten fra kjertelvev i tarmslimhinnen (adenokarsinom) (1). Sykdommen er delt inn i fire stadier (I til IV) med økende alvorlighet. I stadium IV er kreftceller spredt til andre organer (metastaser).

Risikoen for kolorektalkreft øker med alder. Median alder ved diagnose i 2025 var henholdsvis 74 og 75 år for menn og kvinner ved tykktarmskreft, og henholdsvis 69 og 71 år for menn og kvinner ved endetarmskreft ifølge Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft (2).

Årsaken til sykdommen er ukjent. Derimot vet vi at genetiske forandringer, miljøfaktorer og livsstil øker risikoen for å få kolorektalkreft. Røyking, høyt inntak av alkohol og rødt kjøtt, overvekt og fedme, høyt blodsukker og lite fysisk aktivitet korrelerer med forekomsten av sykdommen (1).

Det ble registrert 4782 nye tilfeller av kolorektalkreft i Norge i 2025: 3490 tilfeller av tykktarmskreft og 1292 tilfeller av endetarmskreft. De seneste årene har forekomsten vært stabil eller svakt synkende blant personer over 55 år, samtidig som årlige tilfeller blant personer under 55 år har økt (2).

23 % og 18 % av pasientene med henholdsvis tykk- og endetarmskreft hadde metastaser (tall fra 2021 til 2025) (2). Vi regner derfor med over 1000 nye tilfeller av stadium IV kolorektalkreft i Norge årlig. Andelen pasienter som har V600E-mutasjon i kreftcellenes *BRAF*-gen (*BRAF*^{V600E}) er et sted mellom 5 og 20 % (3). Følgelig anslår vi at 50 til 200 personer i Norge får BRAF^{V600E}-mutert kolorektalkreft med spredning hvert år.

Kolorektalkreft med metastaser og *BRAF*^{V600E}-mutasjon gir spesielt dårlig utsikt på forventet levetid. Forløpet av sykdommen er blant annet avhengig av kreftens genetikk, vekst og spredning til andre organer. 5 års relativ overlevelse er 80 til 90 % i tidligere stadier av sykdommen (stadium I til III), men kun 20 % ved metastatisk sykdom (stadium IV) (1;2).

1.2 Alvorlighet

Metastatisk kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon er en svært alvorlig sykdom. DMP (den gang Legemiddelverket) anslo i 2019 et absolutt prognosetap på 15,6 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for pasienter med stadium IV *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft. Tallet var basert på datidens standardbehandling, det vil si kjemoterapi i kombinasjon med antistoffet bevacizumab (4).

1.3 Dagens behandling

Det finnes nasjonale retningslinjer for behandling av kolorektalkreft i Norge (5). Pasienter med mikrosatelittstabil (MSS) *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft i stadium IV får standard kjemoterapi med eller uten bevacizumab i første linje (Figur 1). Vanlige kjemoterapeutiske regimer i denne sammenheng er FOLFOX og FOLFIRI, det vil si kombinasjoner av 5-fluorouracil og oksaliplatin eller irinotekan (5).



Figur 1. *Første- og andrelinjebehandling av pasienter med MSS metastatisk BRAF^{V600E} kolorektalkreft i dagens behandlingsstrategi*

I andre behandlingslinje anbefaler retningslinjen kombinasjonsbehandling med B-raf proto-onkogen (*BRAF*)-hemmeren enkorafenib og epidermal vekstfaktorreseptor (*EGFR*)-hemmeren cetuksimab (5) basert på en metodevurdering med helseøkonomisk analyse (ID2019_083) (4) (se Figur 1).

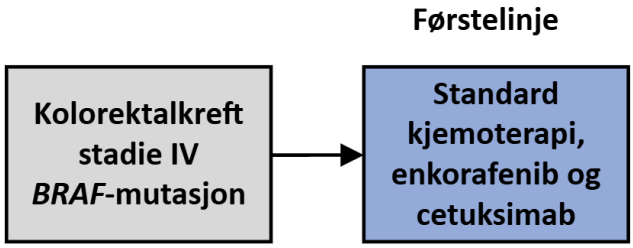
Erbitux inneholder virkestoffet cetuksimab. Cetuksimab er et kunstig antistoff som binder til EGFR og hindrer nedstrømsignaler som er aktive i kreftceller.

Pasientene får Erbitux (produsert som infusjonsvæske i hetteglass) intravenøst ved hjelp av infusjonspumpe, sprøytepumpe eller som drypp én gang per uke eller annenhver uke. Dosering av Erbitux er avhengig av pasientens kroppsoverflate (8).

Braftovi inneholder virkestoffet enkorafenib. Enkorafenib hemmer spesielt vekst av *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft ved å blokkere både signalveier i kreftcellene og reaktivering av EGFR etter administrasjon av cetuksimab. Pasienten svelger Braftovi kapsler daglig med eller uten mat (9).

1.4 Ny behandlingsstrategi under vurdering

DMP har i denne metodevurderingen vurdert kombinasjonsbehandling med standard kjemoterapi, enkorafenib og cetuksimab (E+C+kjemoterapi) i første linje. Den nye behandlingen kombinerer dagens første- og andrelinjebehandling av stadium IV MSS *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft (Figur 2).



Figur 2. *Ny behandlingsstrategi for pasienter med MSS metastatisk BRAF^{V600E}-mutert kolorektalkreft*

Den nye behandlingsstrategien ble anbefalt («positive CHMP opinion») i mai 2026 (7) og fikk markedsføringstillatelse for E+C i kombinasjon FOLFOX som førstelinjebehandling av voksne med metastatisk *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft den 19. juni 2026 (8;9). Et gruppeunntak er besluttet i Norge i et interregionalt fagdirektørmøte den 19. januar 2026 (10). Vedtaket innebærer at den nye behandlingsstrategien er tillat i norske sykehus som palliativ behandling av pasienter med MSS *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft i stadium IV.

1.5 Problemstilling og avgrensing av oppdraget

Den nye behandlingsstrategien ble foreslått vurdert av faggruppen som oppdaterer de nasjonale retningslinjene for behandling av kolorektalkreft i Norge (10). Bestillerforum for nye metoder ba DMP utrede den nye behandlingsstrategien i januar 2026. På dette tidspunkt hadde leverandørfirma Pierre Fabre søkt markedsføringstillatelse hos EMA, men visste ikke om, eller når, de ville anmode om vurdering for offentlig finansering i Norge (kommunikasjon med firma den 28. januar 2026).

DMP fikk i oppdrag å utarbeide en metodevurdering uten dokumentasjon fra leverandør. Hensikt med metodevurderingen er å undersøke effekt, sikkerhet og kostnader ved enkorafenib og cetuksimab i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinje behandling for pasienter med *BRAF*^{V600E}-mutert MSS inoperabel kolorektalkreft og metastaser. Etter ønske fra de oppnevnte medisinske fagekspertene har DMP i tillegg søkt etter dokumentasjon for behandling av inoperabel kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon uten metastaser. Vi har beregnet kostnader ved den nye behandlingsstrategien. I henhold til oppdraget har vi ikke utarbeidet en kostnad-nytte-analyse (se kapittel 3).

1.6 Prosjektmedarbeidere og eksterne eksperter

En prosjektgruppe bestående av fire medarbeidere fra DMP og tre medisinske fageksperter (rekruttert fra regionale helseforetak og oppnevnt av Nye metoder, se forord) ble opprettet for å svare ut Nye metoders oppdrag ID2025_081.

Problemstillingen samt kriterier for utvelging av relevante studier ble bestemt av prosjektgruppen i samråd i et oppstartsmøte. De medisinske fagekspertene har videre bidratt med utfyllende informasjon om kolorektalkreft, pasientforløp, oppfølging og behandling i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene har lest og vurdert rapportutkastet DMP har skrevet og fått tilbud om å skrive et eget vedlegg til metodevurderingen. Ingen av de medisinske fagekspertene har ønsket dette.

2. Effekt og sikkerhet

2.1 Seleksjonskriterier

Kriterier for hvilke forskningsstudier som er relevante i dette oppdraget ble drøftet av DMP og de medisinske fagekspertene. Vi bestemte i samråd følgende kriterier for inklusjon:

Populasjon	1. Voksne (≥18 år) med MSS metastatisk *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft 2. Voksne (≥18 år) med MSS inoperabel *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft uten metastaser
Intervensjon	Enkorafenib, cetuksimab og standard kjemoterapi (som førstelinjebehandling)
Sammenligning	1. Standard kjemoterapi med eller uten bevacizumab (som førstelinjebehandling) 2. Enkorafenib og cetuksimab (som førstelinjebehandling)
Utfall	1. Responsrate 2. Tid til respons 3. Varighet av respons 4. Progresjonsfri overlevelse 5. Total overlevelse 6. Uønskede medisinske hendelser (*adverse effects*) og bivirkninger (*adverse reactions*)
Studieoppsett	Randomiserte, kontrollerte studier (RCT)
Publikasjonsår	Alle
Land/Kontekst	Alle
Språk	Alle

DMP fikk i oppdrag å vurdere den nye behandlingsstrategien (intervensjonen) for pasienter med MSS metastatisk *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft (10). Ifølge de medisinske fagekspertene kan behandlingen også være aktuell for pasienter med MSS *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft i tidligere stadier der kreftsvulsten er inoperabel (bruk utenfor godkjent indikasjon). Vi har derfor søkt etter dokumentasjon for begge populasjonene (se også kapittel 1.5).

De medisinske fagekspertene fortalte DMP at ulike regimer med kjemoterapi med eller uten bevacizumab er dagens førstelinjebehandling for de aktuelle pasientgruppene. Standard kjemoterapi med eller uten bevacizumab er derfor den relevante sammenligningen for intervensjonen. E+C er ikke godkjent som førstelinjebehandling for den aktuelle pasientgruppen og brukes heller ikke i norsk klinisk praksis. De medisinske fagekspertene synes likevel at regimet var interessant å sammenligne med. Sammenligningen kan gi svar på betydningen av kjemoterapi sammen med E+C i første linje, eller om E+C alene gir samme resultat. Begge behandlingsregimer er derfor brukt som sammenlignende tiltak.

Vi tok ikke med oversiktsartikler, nyhetsartikler og konferanse- eller populærvitenskapelige sammendrag.

2.2 Litteratursøk

2.2.1 Søk i bibliografiske databaser

Bibliotekar Ragnhild Tornes utarbeidet en søkestrategi i samarbeid med prosjektgruppen. Bibliotekar Gunn Eva Næss fagfellevurderte søkestrategien. Søkestrategien er gjengitt i sin helhet i Vedlegg 1.

Tornes utførte litteratursøket i databasene Medline (Ovid) og Embase (Ovid) i mai 2026. Søket hadde ingen språk- eller tidsbegrensninger. Søkestrategien inkluderte elementene kolorektalkreft, B-RAF, enkorafenib, cetuksimab og kjemoterapi.

I Embase og Medline ble det søkt med kontrollerte emneord i kombinasjon med fritekst i titler, sammendrag og forfatternes nøkkelord. Søket består blant annet av relevante emneord (medical subject headings) som “Colorectal neoplasms”, “Proto-Oncogene Proteins B-raf", “Cetuximab”, og

"Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols", i tillegg til flere varianter av søketermer som for eksempel "colonic neoplasm", "bowel cancer", "B-RAF", "Braftovi", "Erbitux" og "FOLFOX". Vi benyttet et filter for å avgrense søket til RCT.

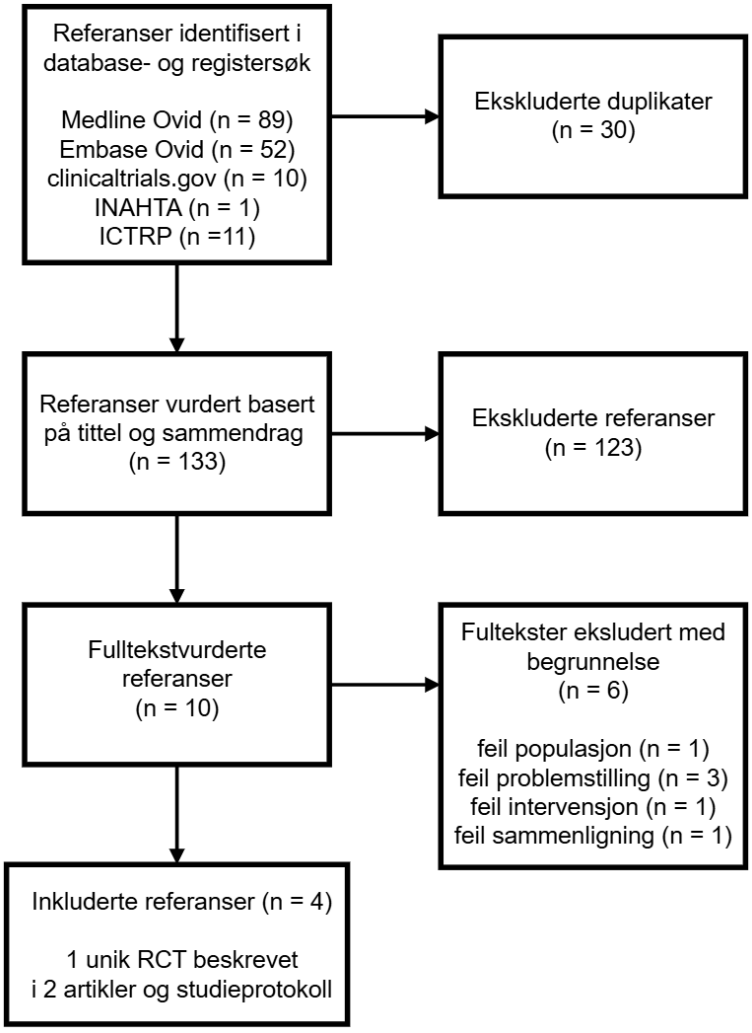
2.2.2 Søk i studieregister

Tornes søkte etter pågående studier i ClinicalTrials.gov, INAHTA og WHO International Clinical Trials Registry Platform i mai 2026. Treffene fra disse søkene ble behandlet sammen med treffene fra databasesøkene. Detaljert søkestrategi for hvert studieregister er gjengitt sammen med søkestrategiene for databasene i Vedlegg 1.

2.3 Utvelging av studier

Søkene i databaser og studieregistre ga totalt 163 treff før fjerning av dubletter (se Figur 3). Vi fjernet 30 dubletter ved hjelp av EndNote (11). Vi flyttet så 133 unike referanser til EPPI-Reviewer (12). Severin Zinöcker og Jon-Vidar Gaustad vurderte uavhengig av hverandre om studiene oppfylte våre kriterier (se kapittel 2.1). For enkelte studier diskuterte og løste vi uenighet om inklusjon og eksklusjon.

Vi ekskluderte 123 referanser som åpenbart ikke oppfylte kriteriene basert på tittel og sammendrag (Figur 3). Vi fikk tak i og leste 10 publikasjoner i fulltekst, hvorav vi ekskluderte 6. Se Vedlegg 2 for en liste over publikasjoner vi ekskluderte etter fulltekstvurdering og årsakene til eksklusjon. Vi inkluderte én unik studie beskrevet i to originalartikler (13;14) og to studieprotokoller (15;16).



Figur 3. *Flytskjema over utvelgelse av studier*

Vi fant ingen pågående studier som oppfylte kriteriene. Vi fant en fase III-studie (BEACON) (17) som hadde inkludert pasienter med metastatisk *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft. I BEACON ble det undersøkt behandlinger med blant annet E+C alene eller i kombinasjon med binimetinib i andre eller tredje linje. Fordi ingen deltakere fikk kombinasjonen E+C+kjemoterapi (17), inkluderte vi ikke BEACON i våre analyser av effekt og sikkerhet, i henhold til våre seleksjonskriterier (kapittel 2.1). Vi har likevel kunnet bruke BEACON for å beregne kostnader (se kapittel 3.1).

2.4 Beskrivelse av inkludert studie

Vi inkluderte én studie, BREAKWATER, beskrevet i to originalartikler (13;14). Studieprotokollen er registrert på ClinicalTrials.gov (NCT04607421) og i EU Clinical Trials Register (EudraCT 2020-001288-99) (15;16).

Elena Élez et al. (2025) rapporterte resultater fra datauttrekk den 6. januar 2025 (13). Scott Kopetz et al. (2025) rapporterte resultater fra et tidligere datauttrekk, 22. desember 2023 (14). I denne metodevurderingen rapporterer vi resultater fra det siste tilgjengelige datauttrekket (6. januar 2025). Zinöcker hentet informasjon fra publikasjonene og Gaustad kontrollerte at datauthentingen var korrekt.

Tabell 1. Beskrivelse av den inkluderte studien

BREAKWATER	
Publikasjoner	Kopetz 2025 (14), Élez 2025 (13)
Oppsett	Fase III randomisert, kontrollert multisenterstudie med tre behandlingsgrupper
Tid og sted	Studien er gjennomført i 28 land, 637 pasienter ble inkludert i perioden 16.11.2023 til 22.12.2025
Populasjon	Voksne (≥ 18 år) med patologisk bekreftet kolorektal adenokarsinom, metastatisk (stadium IV) og målbar sykdom (i henhold til RECIST versjon 1.1) og tidligere ubehandlet
Intervensjon	Enkorafenib (300 mg, oralt, en gang per dag), cetuksimab (500 mg per m^2, intravenøst, annenhver uke) og standard kjemoterapi (alle komponenter i FOLFOX*) som førstelinjebehandling. Median [min–maks] behandlingslengde i studien: 49,8 uker [1,3–161,9 uker]
Sammenligning	1. Standard kjemoterapi (alle komponenter i FOLFOX, FOLFOXIRI eller CAPOX, med eller uten bevacizumab) som førstelinjebehandling. Median [min–maks] behandlingslengde i studien: 25,9 uker [2,0–150,0 uker] 2. Enkorafenib (300 mg, oralt, en gang per dag) og cetuksimab (500 mg per m^2, intravenøst, annenhver uke) som førstelinjebehandling. Median [min–maks] behandlingslengde i studien: 27,0 uker [2,0–153,6 uker]
Utfall	• Responsrate (objektiv respons) • Tid til respons • Varighet av respons • Progresjonsfri overlevelse • Total overlevelse • Uønskede medisinske hendelser (*adverse events*) og alvorlige, uønskede medisinske hendelser (*serious adverse events*) • Farmakokinetikk (ikke inkludert i våre seleksjonkriterier) • Biomarkører (ikke inkludert i våre seleksjonskriterier) • Progresjonsfri overlevelse etter andrelinje behandling (ikke inkludert i våre seleksjonskriterier)
Siste datauttrekk	06.01.2025

* FOLFOX gitt hver 14. dag i syklus på 28 dager bestod av oksaliplatin (85 mg per m^2 intravenøst), kalsiumfolinat (400 mg per m^2 intravenøst) og 5-fluorouracil (400 mg per m^2 som intravenøs bolus, deretter 2400 mg per m^2 intravenøst kontinuerlig i 46 til 48 timer). FOLFOX, FOLFOXIRI og CAPOX er vanlige regimer for kjemoterapi (5).

BREAKWATER er en fase III randomisert, kontrollert multisenterstudie der over 1000 pasienter ble vurdert for deltakelse og 637 pasienter ble inkludert mellom 2023 og 2025. Målpopulasjonen i BREAKWATER var voksne med patologisk bekreftet kolorektalkreft, metastatisk sykdom og *BRAF*^{V600E}-mutasjon. Studien er dermed relevant for populasjon 1 i denne metodevurderingen (se kapittel 2.1). Vi har ikke funnet andre studier som undersøker effekten av denne behandlingsstrategien for populasjon 2 (voksne med MSS inoperabel *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft uten metastaser).

Deltakerne i BREAKWATER fikk en av tre typer behandling:

- E+C+kjemoterapi som førstelinjebehandling (intervensjon)
- standard kjemoterapi (kjemoterapi) som førstelinjebehandling (sammenligning 1)
- E+C som førstelinjebehandling (sammenligning 2)

Behandlingen ble avsluttet ved forverring av sykdommen, ved død eller når pasienten ikke tålte behandlingen, trakk sitt samtykke eller ikke møtte opp til oppfølging. Se gjennomsnittlig (median) varighet av behandling i Tabell 1.

BREAKWATER målte utfallene responsrate, tid til respons, varighet av respons, progresjonsfri overlevelse, total overlevelse og uønskede medisinske hendelser. Flere utfall er rapportert av Kopetz og Élez et al. (13;14), men ikke gjengitt i denne rapporten. Se Tabell 1 for detaljer.

Vi viser et utvalg av studiedeltakernes karakteristikk i Tabell 2. Pasientene var sammenlignbare i de tre behandlingsgruppene. *BRAF*^{V600E}-mutasjon var bekreftet hos de fleste deltakere (94 %). Videre var flertallet av pasientene i stadium IV ved diagnose (77 %). Det er mulig at pasienter uten metastaser fikk behandling i studien (se også diskusjon av pasientpopulasjonen i kapittel 4.1.2).

De medisinske fagekspertene påpeker at en tredjedel av deltakerne i studien var av asiatisk herkomst. Samlet sett vurderer likevel de medisinske fagekspertene at pasientene er sammenlignbare med populasjonen som vil være aktuell for den nye behandlingsstrategien i Norge.

Tabell 2. Karakteristika ved deltakerne i BREAKWATER (prosenttall oppgir andel pasienter i gruppen)

	E+C+kjemo (*n*=236)	**Kjemo** (*n*=243)	**E+C** (*n*=158)
Alder			
Median [min-maks]	60 [24–81] år	62 [28–84] år	59 [26–84] år
Kjønn			
Menn	52,1 %	49,0 %	50,0 %
Kvinner	47,9 %	51,0 %	50,0 %
Kreftstadium ved diagnose			
I	1,3 %	0,8 %	2,5 %
II	5,5 %	4,1 %	4,4 %
III	16,1 %	18,5 %	15,2 %
IV	77,1 %	76,5 %	77,8 %
Lokasjon til primærtumor			
Venstre side av kolon	38,1 %	40,3 %	43,7 %
Høyre side av kolon	61,9 %	59,7 %	56,3 %
Primærtumor fjernet			
Komplett	49,2 %	45,3 %	51,3 %
Delvis	5,9 %	4,5 %	5,7 %

	E+C+kjemo (*n*=236)	**Kjemo** (*n*=243)	**E+C** (*n*=158)
Ikke fjernet	44,9 %	50,2 %	43,0 %
Spredning til andre organer			
≤ 2 organer	50,4 %	52,3 %	54,4 %
≥ 3 organer	49,6 %	47,7 %	45,6 %
Levermetastaser	61,0 %	64,2 %	59,5 %
ECOG-status			
0	54,2 %	53,9 %	50,0 %
1	44,1 %	40,3 %	46,8 %
***BRAF*-V600E-status i tumor**			
Bekreftet	95,8 %	92,2 %	94,9 %
Usikker	0	0,4 %	0,6 %
Ikke bekreftet	1,7 %	0,8 %	0
Ukjent	2,5 %	6,6 %	4,4 %
Etnisitet			
Hvit	59,7 %	59,3 %	55,7 %
Asiatisk	37,3 %	37,4 %	40,5 %
Annen eller ikke rapportert	3,0 %	3,3 %	3,7 %

Forkortelser: C, cetuksimab; E, enkorafenib; ECOG, standard skala for å beskrive pasientens funksjonsnivå; kjemo, standard kjemoterapi; *n*, antall pasienter i gruppen

2.5 Klinisk effekt

2.5.1 Respons

Objektiv respons var definert som komplett eller delvis respons i henhold til kriteriene i retningslinjen RECIST versjon 1.1 (18). En sentral enhet som var blindet for deltakernes tilhørighet til behandlingsgruppene vurderte utfallet uavhengig av personell som ga behandlingen.

Flere pasienter hadde en objektiv respons på E+C+kjemoterapi enn pasienter som fikk standard kjemoterapi alene (65,7 % mot 37,4 %), eller E+C alene (65,7 % mot 45,6 %); se Tabell 3 på neste side.

Vi brukte RevMan Web (19) for å beregne *risk ratio* (RR), det vil si sammenligning av responsratene mellom ulike behandlinger. Forskjellene i objektiv respons mellom E+C+kjemoterapi og kjemoterapi, og mellom E+C+kjemoterapi og E+C, var statistisk signifikante (p<0,001; se Tabell 3).

Median tid til respons var sammenlignbar i de tre gruppene (Tabell 3) Det var derimot stor variasjon i hvor fort de enkelte pasientene responderte (fra 4 til over 100 måneder etter oppstart av behandling). Objektiv respons varte i 13,9 måneder hos pasientene som fikk E+C+kjemoterapi, 10,8 måneder hos pasientene som fikk standard kjemoterapi og 7,0 måneder hos pasientene som fikk E+C (median varighet). Forskjellene mellom gruppene var ikke signifikante (overlappende KI, se Tabell 3).

Tabell 3. Responsrate, tid til respons og responsvarighet

	E+C+kjemo (*n*=236)	**Kjemo** (*n*=243)	**E+C** (*n*=158)
Responsrate			
Andel pasienter (95 % KI)	65,7 % (59,4–71,4 %)	37,4 % (31,6–43,7 %)	45,6 % (38,0–53,3 %)
RR (95 % KI); *p*-verdi	–	1,75 (1,45–2,11); *p*<0,001	1,44 (1,19–1,75); *p*<0,001
Tid til respons			
Median [min-maks]	7,0 md [5,1–103,6 md]	7,3 md [5,4–48,0 md]	6,6 md [4,3–86,4 md]
Responsvarighet			
Median (95 % KI)	13,9 md (10,9–18,5 md)	10,8 md (7,6–13,4 md)	7,0 md (4,2–11,6 md)

Forkortelser: C, cetuksimab; E, enkorafenib; KI, konfidensintervall; kjemo, standard kjemoterapi; md, måneder; *n*, antall pasienter; RR, relativ risiko (*risk ratio*) for intervensjon i forhold til komparator

2.5.2 Progresjon og overlevelse

Progresjonsfri overlevelse var definert som tiden fra randomisering til første dokumenterte sykdomsforverring i henhold til RECIST versjon 1.1 (18) eller dødsfall uavhengig av dødsårsak. Vurderingen ble gjort av en uavhengig sentral enhet som var blindet for tilhørighet til behandlingsgrupper. Progresjonsfri overlevelse var lengre hos pasientene som fikk E+C+kjemoterapi enn hos pasientene som fikk enten kjemoterapi alene (12,8 mot 7,1 måneder; *p*<0,001) eller E+C alene (12,8 mot 6,8 måneder; *p*<0,001), se også Tabell 4.

Total overlevelse var definert som tiden fra randomisering til dødsfall uansett årsak. Total overlevelse var lengre hos pasientene som fikk E+C+kjemoterapi enn hos pasientene som fikk kjemoterapi alene (30,3 mot 15,1 måneder; *p*<0,001) eller E+C alene (30,3 mot 19,5 måneder; p=0,01), se også Tabell 4.

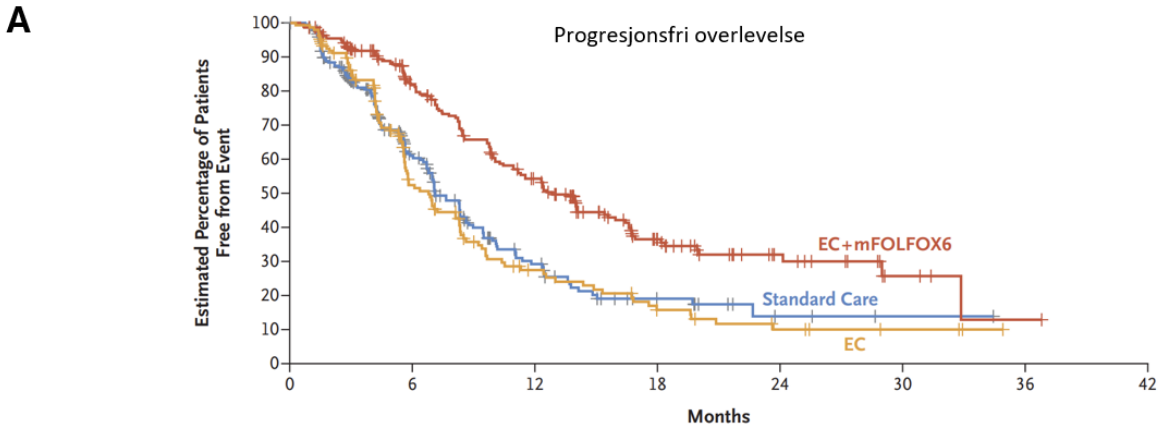
Tabell 4. Progresjonsfri- og total overlevelse

	E+C+kjemo (*n*=236)	**Kjemo** (*n*=243)	**E+C** (*n*=158)
Progresjonsfri overlevelse			
Median (95 % KI)	12,8 md (11,2–15,9 md)	7,1 md (6,8–8,5 md)	6,8 md (5,7–8,3 md)
HR (95 % KI); *p*-verdi	-	0,53 (0,41–0,68); *p*<0,001	0,49 (0,37–0,64); *p*<0,001
Total overlevelse			
Median (95 % KI)	30,3 md (21,7 md–NE)	15,1 md (13,7–17,7 md)	19,5 md (17,6–22,5 md)
HR (95 % KI); *p*-verdi	-	0,49 (0,38–0,63); p<0,001	0,69 (0,52–0,93); *p*=0,01

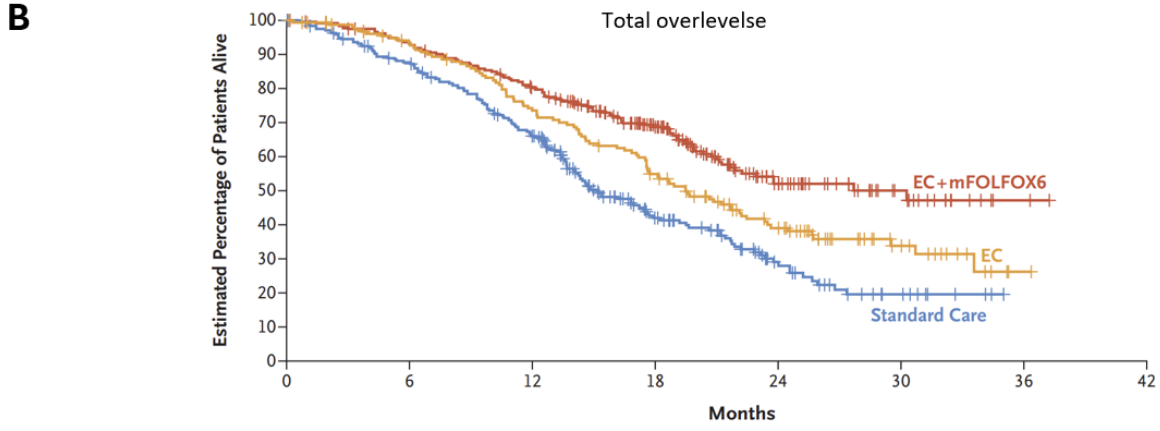
Forkortelser: C, cetuksimab; E, enkorafenib; HR, *hazard ratio* for intervensjon i forhold til komparator; KI, konfidensintervall; kjemo, standard kjemoterapi; md, måneder; *n*, antall pasienter; NE, *not estimated*

Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri og total overlevelse vises i Figur 4 på neste side. Overlevelseskurvene for pasienter som fikk E+C+kjemoterapi (rød kurve) skilte seg tidlig fra pasientene som fikk standard kjemoterapi (blå kurve).

Forskerne utførte også subgruppeanalyser for sammenligningen E+C+kjemoterapi mot kjemoterapi. *Hazard ratio* for subgruppeanalysene er vist i Tabell 13, Vedlegg 3. Alle undergrupper av pasienter som fikk E+C+kjemo hadde lengre progresjonsfri og total overlevelse enn pasientene som fikk kjemo alene. Dette illustrerer at fordelen i progresjonsfri og total overlevelse var robust og ikke skyldes at kun en del av pasientene responderte bedre på behandlingen.



No. at Risk							
EC+mFOLFOX6	236	156	96	39	16	4	1
Standard care	243	100	34	11	3	1	0
EC	158	60	24	12	6	3	0



No. at Risk								
EC+mFOLFOX6	236	216	182	121	48	17	2	0
Standard care	243	202	147	64	27	9	0	0
EC	158	137	107	78	44	16	1	0

Figur 4. *Kaplan-Meier kurver for progresjonsfri (A) og total (B) overlevelse EC+mFOLFOX6, standard care og EC tilsvarer E+C+kjemoterapi, standard kjemoterapi og E+C, der E er enkorafenib og C er cetuksimab. Begge figurene er hentet fra originalartikkelen Élez et al. 2025 (13) i The New England Journal of Medicine. Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society. Gjengitt med tillatelse fra Massachusetts Medical Society, rettighetshaver av tidsskriftet.*

2.6 Sikkerhet

Uønskede medisinske hendelser oppsto hos de fleste pasienter (97–100 %; Tabell 5 på neste side). Alvorlige, uønskede medisinske hendelser (grad 3 og 4) oppsto hos 81,5 % av pasientene som fikk E+C+kjemoterapi, 66,8 % som fikk kjemoterapi og 42,5 % av pasientene som fikk E+C.

Vi beregnet *risk ratio* (RR) for uønskede medisinske hendelser ved hjelp av RevMan Web (19). Forskjellene mellom gruppene når det gjelder uønskede medisinske hendelser av grad 3 og 4 var statistisk signifikante (p<0,001; se Tabell 5). De ulike typene behandling var sammenlignbare (p>0,05) når det gjelder uønskede medisinske hendelser av grad 5.

Uønskede medisinske hendelser førte til at behandlingen ble stoppet hos 26,7 % av deltakerne som fikk E+C+kjemoterapi, 17,5 % som fikk kjemoterapi og 13,1 % som fikk E+C (se Tabell 5). Hos 65,5 % av deltakerne som fikk E+C+kjemoterapi, 54,1 % som fikk kjemoterapi og 10,5 % som fikk E+C ble dosen redusert som følge av uønskede medisinske hendelser. Forskjellene i behandlingsstopp og dosereduksjon var statistisk signifikante (p<0,001 til 0,02).

Tabell 5. Uønskede medisinske hendelser, behandlingsstopp og dosereduksjon

	E+C+kjemo (*n*=232)	**Kjemo** (*n*=229)	**E+C** (*n*=153)
Uønskede medisinske hendelser, alle grader			
Andel	100 %	99,1 %	97,4 %
RR (95 % KI); *p*-verdi	-	1,01 (0,99–1,02); *p*=0,24	1,03 (1,00–1,06); *p*=0,05
Uønskede medisinske hendelser, grad 3 og 4			
Andel	81,5 %	66,8 %	42,5 %
RR (95 % KI); *p*-verdi	-	1,22 (1,09–1,36); *p*<0,001	1,92 (1,58–2,33); *p*<0,001
Uønskede medisinske hendelser, grad 5 (fatale)			
Andel	4,3 %	4,4 %	2,6 %
RR (95 % KI); *p*-verdi	-	0,99 (0,42–2,33); *p*=0,98	1,65 (0,53–5,16); *p*=0,36
Permanent behandlingsstopp på grunn av uønskede medisinske hendelser			
Andel	26,7 %	17,5 %	13,1 %
RR (95 % KI); *p*-verdi	-	1,53 (1,07–2,18); *p*=0,02	2,04 (1,29–3,24); *p*=0,002
Dosereduksjon på grunn av uønskede medisinske hendelser			
Andel	65,5 %	54,1 %	10,5 %
RR (95 % KI); *p*-verdi	-	1,21 (1,04–1,41); *p*=0,01	6,27 (3,90–10,05); *p*<0,001

Forkortelser: C, cetuksimab; E, enkorafenib; KI, konfidensintervall; kjemo, standard kjemoterapi; md, måneder; *n*, antall pasienter; RR, relativ risiko (*risk ratio*)

De vanligste uønskede medisinske hendelser er vist i Tabell 6 nedenfor. Forfatterne oppga at uønskede medisinske hendelser ved kombinasjonsbehandlingen E+C+kjemoterapi var sammenlignbare med enkeltbehandlingene (standard kjemoterapi og E+C). Andelen pasienter som fikk behandlingsstopp eller dosereduksjon tyder likevel på at omfanget av uønskede medisinske hendelser var større for pasienter som fikk E+C+kjemoterapi enn for dem som fikk enten kjemoterapi eller E+C alene (se Tabell 5).

Tabell 6. Uønskede medisinske hendelser som oppsto hos mer enn 20 % av pasientene i intervensjonsgruppen (E+C+kjemoterapi)

	E+C+kjemo (*n*=232)		**Kjemo** (*n*=229)		**E+C** (*n*=153)	
	alle grader	grad 3 og 4	alle grader	grad 3 og 4	alle grader	grad 3 og 4
Kvalme	53,9 %	3,0 %	49,8 %	3,9 %	20,3 %	1,3 %
Anemi (blodmangel)	46,1 %	15,1 %	25,3 %	3,9 %	20,9 %	6,5 %
Diaré	41,8 %	1,3 %	50,2 %	4,8 %	18,3 %	1,3 %
Redusert appetitt	37,5 %	2,2 %	27,1 %	1,3 %	16,3 %	0,7 %
Oppkast	36,2 %	3,9 %	22,3 %	2,2 %	14,4 %	1,3 %
Redusert antall nøytrofile granulocytter	34,1 %	19,0 %	29,3 %	17,0 %	1,3 %	0,7 %
Leddsmerter	31,5 %	2,6 %	5,2 %	0,4 %	34,6 %	0,7 %
Kløe	30,2 %	1,3 %	3,9 %	0	17,6 %	0,7 %

	E+C+kjemo (*n*=232)		**Kjemo** (*n*=229)		**E+C** (*n*=153)	
	alle grader	grad 3 og 4	alle grader	grad 3 og 4	alle grader	grad 3 og 4
Asteni (sykelig tretthet)	29,3 %	5,2 %	14,8 %	1,3 %	18,3 %	0,7 %
Feber	28,9 %	2,2 %	15,7 %	0,4 %	17,0 %	1,3 %
Perifer nevropati (nerveskade)	27,6 %	7,8 %	23,6 %	3,5 %	1,3 %	0
Forstoppelse	27,2 %	0,4 %	22,7 %	0,4 %	14,4 %	0,7 %
Perifer sensorisk nevropati (følenerveskade)	26,7 %	6,9 %	23,6 %	3,5 %	2,0 %	0
Utmattelse	26,3 %	2,6 %	27,9 %	3,5 %	21,6 %	1,3 %
Nøytropeni (mangel på nøytrofile granulocytter)	24,1 %	15,1 %	24,9 %	10,0 %	2,0 %	1,3 %
Hårtap	22,8 %	0	11,4 %	0	8,5 %	0
Redusert antall blodplater	22,8 %	1,3 %	14,0 %	1,7 %	2,0 %	0
Økt lipase	22,4 %	17,2 %	11,8 %	6,1 %	6,5 %	3,3 %
Buksmerter	20,3 %	4,7 %	23,1 %	1,3 %	16,3 %	3,3 %

Forkortelser: C, cetuksimab; E, enkorafenib; KI, konfidensintervall; kjemo, standard kjemoterapi; *n*, antall pasienter i gruppen

Alvorlige uønskede medisinske hendelser var sjeldne. Se Tabell 7 for vanlige alvorlige uønskede medisinske hendelsene. Det var små eller ingen forskjeller mellom behandlingsgruppene, men antall pasienter er for lavt for å kunne oppdage sjeldne hendelser (lav statistisk styrke).

Tabell 7. Alvorlige uønskede medisinske hendelser som oppsto hos mer enn 1 % av pasientene i intervensjonsgruppen (E+C+kjemoterapi)

	E+C+kjemo (*n*=232)	**Kjemo** (*n*=229)	**E+C** (*n*=153)
Forstoppelse	4,7 %	2,2 %	3,9 %
Feber	3,9 %	1,3 %	0
Anemi	3,4 %	0,4 %	0
Sykdomsprogresjon	3,4 %	0,4 %	2,6 %
Abdominal smerte	2,6 %	3,1 %	2,0 %
Oppkast	2,6 %	0,4 %	0,7 %
Sepsis	1,7 %	0,4 %	0,7 %
Økt alanin-aminotransferase	1,3 %	0,4 %	0
Ascites	1,3 %	0	0
Tarmslyng (ileus)	1,3 %	1,7 %	1,3 %
Lungebetennelse	1,3 %	2,2 %	0
Lungeemboli	1,3 %	0,4 %	0
Tynntarmforstoppelse	1,3 %	0,4 %	0,7 %
Urinveisinfeksjon	1,3 %	0,9 %	3,9 %

Forkortelser: C, cetuksimab; E, enkorafenib; KI, konfidensintervall; kjemo, standard kjemoterapi; n, antall pasienter i gruppen

2.7 Risiko for systematiske skjevheter

Zinöcker og Gaustad vurderte risiko for systematiske skjevheter uavhengig av hverandre for utfallene responsrate, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. Her brukte vi Cochrane Risk of Bias tool 2 (20). Vi diskuterte og løste uenighet om vurderingene oss imellom. Resultatene var de samme for de ulike utfallene, se Figur 5 nedenfor.

BREAKWATER hadde lav risiko for systematisk skjevhet i alle domener og følgelig lav samlet risiko for skjevhet (Figur 5). Både pasienter og behandlere visste hvilken behandling som ble gitt («open label RCT»), noe som kan føre til skjevhet både i tildelingen til gruppene (som bør være tilfeldig) og frafall fra tildelt behandling (som bør være upåvirket av type behandling). Likevel gjennomførte over 95 % av pasientene tiltaket slik det ble tildelt, og årsakene som ble oppgitt for ikke å ha fulgt tildelt behandling virket plausible. Vi vurderte derfor at kjennskap til behandling trolig ikke førte til avvik fra behandling som planlagt (domene 2).

Forfatterne har gjort rede for både frafall fra behandling og manglende målinger. Vi legger merke til at flere pasienter i gruppen som fikk standard kjemoterapi avbrøt behandling eller trakk seg fra studien enn pasienter som fikk E+C sammen med kjemoterapi. Vi har likevel vurdert at risikoen for skjevhet på grunn av manglende data er lav (domene 3). BREAKWATER har inkludert alle pasienter som ble valgt ut for studien og som ble tildelt en behandling («intention to treat») i sine analyser.

Vurdering av sykdomsprogresjon og behandlingsrespons var basert på objektive kriterier (RECIST versjon 1.1) (18). En uavhengig sentral enhet som var blindet for tilhørighet til behandlingsgrupper utførte vurderingene. Også total overlevelse er basert på objektive vurderinger (pasienten er død eller i live). Vi vurderer derfor at kjennskap til gruppen ikke vil ha påvirket måling av utfallene responsrate, progresjonsfri og total overlevelse (domene 4).

	Risiko for skjevhet					
Utfall	**Domene 1:** Randomisering og tildeling	**Domene 2:** Avvik fra planlagt behandling	**Domene 3:** Manglende data	**Domene 4:** Måling av utfall	**Domene 5:** Selektiv rapportering	**Samlet risiko for skjevhet**
Responsrate	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	**Lav**
Progresjonsfri overlevelse	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	**Lav**
Total overlevelse	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	**Lav**

Figur 5. *Vi fant lav risiko for skjevhet i alle domener (indikert med grønn farge) for de relevante utfallene. Våre vurderinger er basert på rapportering av studieresultater fra BREAKWATER i to artikler, Kopetz et al. 2025 (14) og Élez et al. 2025 (13).*

2.8 Vurdering av tillit til resultatene

Zinöcker og Gaustad vurderte tilliten til resultatene uavhengige av hverandre ved hjelp av verktøyet GRADEpro (21). Med tillit til resultatene mener vi en bedømmelse av hvorvidt, og i hvor stor grad, vi kan være sikre på resultatene. Vi vurderer med andre ord om effekten vi finner i dokumentasjonen gjenspeiler den sanne effekten av tiltaket vi undersøker, etter vår mening.

Vi brukte *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (22), en etablert metode for å systematisk vurdere tillit til resultatene. Grad av tillit er en kontinuerlig størrelse, men av praktiske hensyn er den delt inn i kategoriene høy, middels, lav og svært lav.

Høy tillit	⨁⨁⨁⨁	Vi har stor tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten.
Middels tillit	⨁⨁⨁⊖	Vi har middels tillit til effektestimatet: effektestimatet ligger sannsynligvis (trolig) nær den sanne effekten, men effektestimatet kan også være vesentlig ulik den sanne effekten. Vi bruker uttrykket *trolig* for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Lav tillit	⨁⨁⊖⊖	Vi har begrenset tillit til effektestimatet: den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimatet. Vi bruker uttrykket *muligens* for å uttrykke vår tillit til resultatet.
Svært lav tillit	⨁⊖⊖⊖	Vi har svært liten tillit til at effektestimatet ligger nær den sanne effekten. Vi bruker uttrykket *uklart/usikkert* for å uttrykke vår tillit til resultatet.

Flere beskrivelser av hvordan en bruker GRADE til å vurdere studier og tilliten til resultatene finnes i Guyatt og medarbeidere (23) og på nettsiden til arbeidsgruppen i GRADE (24).

Vi vurderte fem kriterier med utgangspunkt i type forskningsstudie, for å komme frem til hvor stor tillit vi har til deres funn: 1. risiko for systematiske skjevheter (*risk of bias*), 2. grad av overensstemmelse mellom resultatene (*consistency*), 3. hvor presise målingene er (*precision*), 4. direkthet eller overførbarhet (*directness*) og 5. formidlingsskjevhet (*publication bias*).

Vi kom frem til at vi har høy tillitt til estimatene for responsrate, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse. Vi har ikke vurdert i hvor stor grad vi stoler på resultatene når det gjelder varighet av, og tid til, respons, og heller ikke forskjellene uønskede medisinske hendelser.

3. Helseøkonomisk vurdering

DMP fikk i oppdrag å utføre en metodevurdering uten en kostnad-nytte-analyse. DMP har imidlertid valgt å belyse budsjettvirkningene av å innføre E+C+kjemoterapi (FOLFOX) som førstelinjebehandling sammenlignet med dagens praksis (10). Budsjettvirkninger er merutgifter, det vil si de totale utgiftene ved å innføre den nye metoden minus de totale utgiftene ved ikke å gjøre det.

Vi beregnet budsjettvirkninger for spesialisthelsetjenesten i hele Norge basert på forventet antall pasienter over den kommende femårsperioden (2027 til 2032). De medisinske fagekspertene forventer rundt 100 nye pasienter årlig med MSS *BRAF*^{V600E}-mutert metastatisk kolorektalkreft i denne perioden. Vi har lagt til grunn at alle pasienter vil følge den nye behandlingsstrategien dersom den blir innført, og at ingen pasienter vil gjøre det i motsatt tilfelle.

I denne metodevurderingen presenterer vi to analyser:

1. Hovedanalysen er svært forenklet og avgrenset til legemiddelkostnadene forbundet med E+C+FOLFOX i første linje sammenlignet med FOLFOX i første og E+C i andre linje. Vi antar at utgifter for legemidlene vil utgjøre det meste av budsjettvirkningen.
2. I Scenarioanalysen har vi tatt med andrelinjebehandling etter E+C+FOLFOX, samt kostnader knyttet til administrasjon av intravenøse legemidler, reisekostnader og øvrig oppfølging over pasientens levetid. Analysen er mer utfyllende enn hovedanalysen, da den forsøker å fange opp større deler av pasientforløpet. Samtidig er den mindre sikker på grunn av antagelser om de forskjellige kostnadskomponentene i andre linje.

De regionale helseforetakene får kompensert merverdiavgift på legemidler, og det foreligger forhandlede rabatter på et eller flere av legemidlene som inngår i våre beregninger. Resultater basert på konfidensielle priser sender vi til aktører med tjenstlig behov i et separat dokument.

I budsjettberegningene brukte vi legemiddelpriser inkludert merverdiavgift (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026), slik at resultatene er like, enten finansieringsansvaret er plassert i folketrygd eller spesialisthelsetjenesten.

Vi har sett bort fra hetteglassdeling i våre beregninger og tar ikke hensyn til relativ doseintensitet. Bevacizumab er ikke inkludert i beregningene, men blir ofte brukt sammen med FOLFOX og FOLFIRI. En fullstendig oversikt over legemiddelkostnadene er vist i Tabellene 14 og 15, Vedlegg 4. Kostnader for behandling av eventuelle bivirkninger er heller ikke tatt med i våre analyser.

3.1 Hovedanalyse

I hovedanalysen har vi kun tatt med kostnader knyttet til forbruk av legemidler. Kostnadene for legemidler per pasient følger av gjennomsnittlig varighet av behandling.

Median behandlingsvarighet for E+C+kjemoterapi i første linje var 49,8 uker i BREAKWATER (13;14). 69 % av pasientene fikk annen behandling etter E+C+kjemoterapi, men andrelinjebehandling etter E+C+kjemoterapi er ikke tatt med i hovedanalysen.

Median behandlingsvarighet for kjemoterapi i første linje var 25,9 uker (13;14). 61 % av pasientene som fikk kjemoterapi gikk videre til behandling med E+C i andre linje. Varighet av behandling med E+C i andre linje er ikke rapportert i BREAKWATER. Vi har derfor brukt behandlingsvarighet for E+C i andre linje fra BEACON-studien (19 uker). BEACON undersøkte effekt av E+C med eller uten binimetinib hos pasienter med metastatisk *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft.

Våre kostnadsanslag for henholdsvis E+C+FOLFOX, FOLFOX og E+C er vist i Tabellene 8, 9 og 10 nedenfor.

Behandlingstiden for oksaliplatin er satt til 4 måneder (DMP sitt anslag), da det er vanlig i klinisk praksis å avslutte behandlingen med dette legemiddelet tidligere.

Tabell 8. Kostnader per pasient ved E+C+FOLFOX i første linje (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026 inkludert merverdiavgift, avrundet til hele kroner)

Virkestoff	Legemiddelkostnad per uke	Antall uker i behandling	Kostnad per behandling
cetuksimab	10 492 NOK	49,8	522 507 NOK
enkorafenib	11 495 NOK	49,8	572 468 NOK
5-fluorouracil	874 NOK	49,8	43 515 NOK
kalsiumfolinat	1 452 NOK	49,8	72 303 NOK
oksaliplatin	761 NOK	17,3	13 188 NOK
Totalt			**1 223 981 NOK**

Tabell 9. Kostnader per pasient ved FOLFOX i første linje (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026 inkludert merverdiavgift, avrundet til hele kroner)

Virkestoff	Legemiddelkostnad per uke	Antall uker i behandling	Kostnad per behandling
5-fluorouracil	874 NOK	25,9	22 631 NOK
kalsiumfolinat	1 452 NOK	25,9	37 603 NOK
oksaliplatin	761 NOK	17,3	13 188 NOK
Totalt			**73 423 NOK**

Tabell 10. Kostnader per pasient ved E+C i andre linje (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026 inkludert merverdiavgift, avrundet til hele kroner)

Virkestoff	Legemiddelkostnad per uke	Antall uker i behandling	Kostnad per behandling
enkorafenib	11 495 NOK	19,0	218 411 NOK
cetuksimab	10 492 NOK	19,0	199 350 NOK
Totalt			**417 761 NOK**
justert (61,2 % av pasientene går videre til andre linje)			**255 670 NOK**

3.2 Scenarioanalyse

3.2.1 Legemiddelkostnader

Kostnadene i scenarioanalysen er beregnet på samme måte som i hovedanalysen, men vi har også tatt med kostnader for behandling i andre linje etter E+C+FOLFOX (se Tabell 11). Vi forutsetter at alle pasienter får behandling med FOLFIRI (en kombinasjon av fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat) i andre linje etter E+C+FOLFOX. Dette er en forenkling av klinisk praksis. Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft (5) anbefaler et regime som inneholder oksaliplatin i første linje og et regime som inneholder irinotekan i andre linje.

Tabell 11. Kostnader per pasient ved FOLFIRI i andre linje (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026 inkludert merverdiavgift, avrundet til hele kroner)

Virkestoff	Legemiddelkostnad per uke	Antall uker i behandling	Kostnad per behandling
5-fluorouracil	874 NOK	17,30	15 146 NOK
Irinotecan	3 102 NOK	17,30	53 766 NOK
Kalsiumfolinat	1 452 NOK	17,30	25 166 NOK
Totalt			**94 078 NOK**
justert (69,3 % av pasientene går videre til andre linje)			**65 196 NOK**

Som nevnt har vi ikke funnet dokumentasjon på behandlingsvarighet etter E+C+kjemoterapi, men fra BREAKWATER vet vi at forskjellen mellom median progresjonsfri overlevelse i første og andre linje var 7,9 måneder (13;14). Her har vi justert vårt anslag, fordi progresjonsfri overlevelse i andre linje var målt fra tidspunktet pasienten ble tildelt førstelinjebehandling, ikke fra oppstart av behandling. Med dette som utgangspunkt, anslo vi først behandling i andre linje etter E+C+kjemoterapi på 26 uker. Vi justerte vårt anslag til 17,3 uker (4 måneder) etter tilbakemelding fra en av fagekspertene som var rekruttert til oppdraget.

3.2.2 Administrasjonskostnader

For administrasjonskostnader har vi lagt DMP sin enhetskostnadsdatabase (25) til grunn. Kostnaden per intravenøs infusjon på opptil én time er 3 778 NOK. 50 % blir lagt til per ny, påbegynt time.

Cetuksimab gis over én time hver 14. dag fra og med andre kur. Vi anslo administrasjonstid ved FOLFOX med utgangspunkt i Kurbiblioteket (26). Oksaliplatin og kalsiumfolinat gis samtidig over to timer, etterfulgt av fluorouracil bolus og kontinuerlig via infusjonspumpe over 46 til 48 timer. Vi beregnet henholdsvis tre og to timer samlet administrasjonstid per behandling på behandlingsstedet for E+C+kjemoterapi og kjemoterapi i første linje.

Ved senere kurer med FOLFIRI angir Kurbiblioteket infusjon over 30 minutter for irinotekan og kalsiumfolinat, etterfulgt av intravenøs administrasjon av fluorouracil i 5 minutter (26). Deretter får pasienten fluorouracil kontinuerlig via bærbar infusjonspumpe over 46 til 48 timer. I denne perioden beslaglegger pasienten ikke infusjonskapasitet. Vi avrundet samlet administrasjonstid ved FOLFIRI til to timer per behandling etter tilbakemelding fra fagekspert.

Begge cellegiftregimene (FOLFOX og FOLFIRI) gis med 14 dagers mellomrom. Vi har sett bort fra eventuell observasjonstid mellom administrasjon av cetuksimab og FOLFOX. Tilberedning av legemidler er tatt hensyn til i enhetskostnadene (25).

3.2.3 Kostnader ved pasientreiser

Vi har inkludert kostnader for pasientens reise til og fra behandlingsstedet, hvor behandling krever oppmøte. Slike kostnader er ofte dekket av de regionale helseforetakene. Vi har ikke justert for reisekostnader som enkelte pasienter dekker helt eller delvis selv.

Vi har antatt to tur-og-retur-reiser annenhver uke i forbindelse med infusjon av legemidler. I tillegg har vi beregnet kostnader knyttet til oppfølging, som besøk i poliklinikk, ved radiologi eller blodprøvetaking. Da flere undersøkelser kan bli gjort på samme dag, har vi beregnet reisekostnader ved polikliniske besøk én gang hver fjerde uke. Enhetskostnad per reise er 890 NOK (1 780 NOK tur og retur) ifølge enhetskostnadsdatabasen (25).

3.2.4 Kostnader ved øvrig oppfølging i spesialisthelsetjenesten

Vi har samlet enhetspriser for polikliniske konsultasjoner, radiologiske undersøkelser og analyser av blodprøve fra diverse kilder i Tabell 12 nedenfor. Kostnadene representerer dermed gjennomsnittlige ukentlige oppfølgingskostnader basert på antatt ressursbruk. Vår beregning av oppfølgingskostnadene i spesialisthelsetjenesten er forenklet og tar ikke høyde for hele kompleksiteten av behandling ved metastatisk kolorektalkreft. De medisinske fagekspertene kom med innspill som er benyttet i anslagene på hvor ofte slike pasienter blir undersøkt. Vi antar at oppfølgingen varer så lenge pasienten lever, tilsvarende median total overlevelse i BREAKWATER (30,3 måneder ved E+C+kjemoterapi og 15,1 måneder ved kjemoterapi) (13;14).

Tabell 12. Kostnader forbundet med øvrig oppfølging i spesialisthelsetjenesten

Oppfølging i spesialisthelsetjenesten	Enheter per uke	Kostnad per enhet	Kostnad per uke	Kilde
Poliklinisk konsultasjon	0,250	2 808 NOK	702 NOK	Vedlegg til ISF-regelverk 2026 (27)
Blodprøve	0,400	149 NOK	60 NOK	Enhetskostnadsdatabase (25)
Radiologi	0,125	5 500 NOK	688 NOK	Prisliste radiologi, OUS (28)

3.3 Resultater

3.3.1 Hovedanalyse

Vi anslår legemiddelkostnadene per pasient per år til 1 223 981 NOK ved E+C+FOLFOX (Tabell 8) og 329 093 NOK ved FOLFOX; en forskjell på 894 888 NOK. Kostnadene ved FOLFOX etterfulgt av E+C består av 73 423 NOK i første linje (se Tabell 9) og 255 670 NOK i andre linje (417 761 NOK justert for en pasientandel på 61,2 %, se Tabell 10). Dersom alle pasienter (vi antar 100 nye tilfeller per år) mottar den nye behandlingen ved innføring, blir den totale budsjettvirkningen 89 488 782 NOK per år i hovedanalysen. Vi forventer den samme årlige budsjettvirkningen i de første 5 årene etter innføring og at antallet pasienter som får behandling vil være stabilt.

3.3.2 Scenarioanalyse

Legemiddelkostnadene ved førstelinjebehandling med E+C+FOLFOX utgjør 1 223 981 NOK per pasient (se hovedanalyse). Vi anslår kostnadene i andre linje til 65 196 NOK (94 078 NOK justert for andel pasienter som går videre, 69,3 %; Tabell 11). Kostnadene påløper i det andre behandlingsåret, da behandlingsvarigheten i første linje er antatt å utgjøre nesten et helt år (49,8 uker). De totale legemiddelkostnadene kommer på 1 289 177 NOK per pasient per år.

Legemiddelkostnadene ved FOLFOX i første linje er 329 093 NOK, som i hovedanalysen. Differanse mellom ny og dagens behandling blir 960 084 NOK per pasient. For 100 pasienter blir budsjettvirkningen fra det andre året etter innføring og utover 96 008 379 NOK per år.

Vi presenterer de samlede antatte merkostnadene for spesialisthelsetjenesten, inkludert kostnader fra scenarioanalysen, i Tabell 16 (se Vedlegg 5). Total netto budsjettvirkning i år 2031 (5 år etter innføring) blir 134 millioner NOK (96 millioner NOK for legemidler og 38 millioner NOK for øvrig oppfølging).

4. Diskusjon

4.1 Diskusjon effekt og sikkerhet

4.1.1 Hovedfunn

Vi inkluderte én fase III RCT (BREAKWATER) som undersøkte voksne pasienter med MSS metastatisk kolorektalkreft med *BRAF*^{V600E}-mutasjon. Studien sammenlignet effekten av E+C+kjemoterapi som palliativ førstelinjebehandling med standard kjemoterapi med eller uten bevacizumab og E+C uten kjemoterapi.

66 % av pasientene responderte målbart på E+C+kjemoterapi, mot 37 % på kjemoterapi (46 % på E+C uten kjemoterapi). Pasientene som fikk E+C+kjemoterapi levde lengre enn de som fikk kjemoterapi: median overlevelse var rundt 30 mot 15 måneder (20 måneder ved E+C). Pasientene levde også lengre uten forverring av sykdommen: median progresjonsfri overlevelse rundt 13 mot 7 måneder (7 måneder ved E+C).

Forfatterne av BREAKWATER oppga at sikkerhetsprofilen til den nye behandlingsstrategien var sammenlignbar med sikkerhetsprofilen til enkeltbehandlingene. E+C+kjemoterapi førte likevel til flere uønskede medisinske hendelser av grad 3 og 4 enn både kjemoterapi og E+C. Flere pasienter måtte redusere dose eller avbryte E+C+kjemoterapi enn pasienter som fikk kjemoterapi eller E+C. En del av økningen i uønskede medisinske hendelser kan skyldes at pasienter i intervensjonsgruppen lever lengre og dermed står på behandling over lengre tid enn kontrollgruppene, og at de får flere legemidler samtidig.

4.1.2 Er kunnskapsgrunnlaget dekkende og kan vi stole på det?

Denne metodevurderingen er basert på én RCT som svarer på problemstillingen. BREAKWATER-studien har undersøkt helserelaterte utfall etter E+C+kjemoterapi sammenlignet med kjemoterapi og med E+C uten kjemoterapi.

Data for 637 kolorektalkreftpasienter er rapportert. 600 deltakere (94 %) hadde kreft med *BRAF* V600E-mutasjon (de aller fleste, men ikke alle pasienter som deltok, ble testet for MSS og *BRAF*^{V600E}). 77 % av deltakerne hadde metastaser da de fikk diagnose kolorektalkreft. Nesten en fjerdedel (23 %) hadde kolorektalkreft i stadium I, II eller III ved diagnose. Hvilket kreftstadium deltakerne befant seg i da de fikk behandling, er ikke rapportert. Det er mulig at noen pasienter uten metastaser eller uten *BRAF*^{V600E}-mutasjon fikk behandling i BREAKWATER.

Vi gjør oppmerksom på at over en tredjedel av pasientene som deltok i studien var av asiatisk opprinnelse. De medisinske fagekspertene vi har rådført oss med, vurderer likevel pasientpopulasjonen som relevant for klinisk praksis i Norge.

Vi har ikke funnet studier som har undersøkt pasienter med inoperabel kolorektalkreft uten metastaser (populasjon 2, se kapittel 2.1). Metodevurderingen gir ikke svar på behandling av denne pasientgruppen, og denne pasientgruppen er heller ikke er omfattet av den nye indikasjonsutvidelsen (8;9).

Vår søkestrategi etter relevant litteratur omfattet kun RCT. Fordelen med en godt planlagt og gjennomført RCT, er at en eventuell forskjell mellom behandlings- og kontrollgruppe kommer av behandlingen, ikke ulike egenskaper ved pasientene. Man kan med andre ord identifisere kausale sammenhenger. For ikke-randomiserte studier er dette mer problematisk. Nettopp fordi fordelingen av deltakerne i behandlings- og kontrollgruppe ikke er tilfeldig i slike studier, kan vi ikke være sikre på at en forskjell i for eksempel pasientenes overlevelse skyldes behandlingen, og ikke ulikheter mellom gruppene. En RCT er i utgangspunktet mer pålitelig enn en ikke-randomisert studie.

Det er avgjørende at en RCT er satt opp og gjennomført på en god måte, men selv i RCT av høy kvalitet kan skjevheter oppstå. I denne metodevurderingen har vi brukt RoB-2 for å vurdere risikoen for systematisk skjevhet i BREAKWATER. Vi vurderte at risikoen for systematiske skjevheter var lav

for utfallene responsrate, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse (kapittel 2.7). Videre vurderte vi vår tillit til effektestimatene (resultatene) ved hjelp av GRADE (kapittel 2.8). Vi har høy tillit at resultatene for responsrate, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse er nær de sanne effektene. Vi har ikke vurdert hvorvidt vi stoler på estimatene av responsvarighet, tid til respons eller uønskede medisinske hendelser.

Vi påpeker at kunnskapsgrunnlaget er basert på kun én studie. Studien er finansiert av et legemiddelfirma. At studien ikke er uavhengig av kommersielle interesser er en svakhet.

4.1.3 Kunnskapshull

Vi har ikke funnet relevante publikasjoner som har undersøkt behandlingseffekt hos voksne med MSS inoperabel *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft uten metastaser. Denne pasientpopulasjonen er heller ikke omfattet av den nye indikasjonsutvidelsen (8;9).

4.2 Diskusjon helseøkonomi

I vår hovedanalyse, basert på data fra BREAKWATER (første linje og andre linje etter kjemoterapi) og BEACON (andre linje), har vi beregnet en netto årlig budsjettvirkning i spesialisthelsetjenesten på cirka 89 millioner NOK (kun legemiddelkostnader). I en utvidet analyse med andrelinjebehandling etter E+C+kjemoterapi (FOLFOX) og et skjønnsmessig anslag av behandlingsvarighet, ble netto årlig budsjettvirkning 96 millioner NOK (kun legemiddelkostnader). Vi anslår at budsjettvirkningen av økt legemiddelbruk med den nye behandlingsstrategien ligger mellom disse to ytterpunktene. Dersom en tar med øvrig oppfølging i spesialisthelsetjenesten, blir den totale budsjettvirkningen cirka 134 millioner NOK per år. Kostnader for uønskede medisinske hendelser som kan oppstå er ikke inkludert. Uønskede medisinske hendelser vil bli fulgt opp i klinisk praksis, men vi forventer ikke at disse vil bidra vesentlig til budsjettvirkningen. Merkostnader for pasientoppfølging på grunn av slike hendelser er en kilde til usikkerhet.

I en fullstendig helseøkonomisk modell, for eksempel en såkalt «partitioned survival analysis», ville vi ha anvendt utfallsmål som total og progresjonsfri overlevelse for å modellere livskvalitet og kostnader over tid. For beregning av forventede legemiddelkostnader er gjennomsnittlig behandlingsvarighet det mest presise målet. I analysene har vi benyttet median tid til behandling var avsluttet («time to treatment discontinuation», TTD) som et forenklet surrogat for gjennomsnittlig behandlingsvarighet.

Median TTD angir tidspunktet hvor 50 % av pasientene har avsluttet behandlingen. Forskjellen mellom median og gjennomsnittlig behandlingsvarighet vil avhenge av TTD-fordelingen. Ved en høyreskjev fordeling, hvor en mindre andel pasienter står på behandling over lengre tid, vil gjennomsnittlig behandlingsvarighet normalt være høyere enn median behandlingsvarighet. Vi har valgt å bruke medianverdiene som et pragmatisk anslag.

Å flytte enkorafenib og cetuksimab fra andre til første behandlingslinje kan påvirke sammensetningen av etterfølgende behandling. Både hoved- og scenarioanalysen inkluderer legemiddelbehandling i første og andre behandlingslinje. Det foreligger begrenset dokumentasjon for varighet av behandling i tredje og senere linjer etter E+C+kjemoterapi. Vi mener at første og andre behandlingslinje vil fange opp de vesentlige forskjellene i legemiddelkostnader mellom behandlingsstrategiene, derfor har vi ikke inkludert mulig behandling etter andre linje i våre analyser. Samtidig kan andelen pasienter som går videre fra førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis avvike fra det som vi har lagt til grunn her.

Når det gjelder kostnadsanslag for pasientoppfølging, er disse svært forenklede. Særlig reisekostnadene kan være overvurderte, fordi noen pasienter ikke vil få dekket sine kostnader av spesialisthelsetjenesten. I tillegg kan gjennomsnittlig reiseavstand for pasientpopulasjonen være kortere enn det som ligger til grunn for enhetskostnaden.

4.3 Resultatenes betydning for praksis

Pasienter med stadium IV *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft kan forvente høyere responsrate, lengre progresjonsfri overlevelse og lengre total overlevelse av den nye behandlingsstrategien enn ved

dagens behandling. Kombinasjonen av E+C+kjemoterapi ga imidlertid flere alvorlige uønskede medisinske hendelser (grad 3 og 4). Både EMA og FDA har vurdert at fordelene i responsrate og overlevelse er større enn risikoen for alvorlige uønskede medisinske hendelser (29;30). De medisinske fagekspertene påpeker likevel at behandlende leger bør være oppmerksomme på økt risiko for alvorlige hendelser og større behov for dosereduksjon og seponering.

I norsk klinisk praksis får denne pasientgruppen kjemoterapi med eller uten bevacizumab i første linje og E+C i andre linje. Fordi pasienter med *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft i stadium IV har kort forventet levetid, får ikke alle pasienter E+C. Med den nye behandlingsstrategien får alle pasienter E+C+kjemoterapi i første linje, noe som vil føre til mer bruk av E+C enn i dagens praksis. Også lengre overlevelse vil føre til økt bruk av legemidler som følge av lengre behandlingstid.

Våre estimater av merkostnader ved innføring er basert på 100 nye pasienter hvert år. Vi anslår at legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten vil øke med 89 til 96 millioner NOK årlig. Kostnader for oppfølging av pasientene vil øke budsjettvirkningene ytterligere.

5. Konklusjon

Kombinasjonen E+C+kjemoterapi hadde bedre effekt målt som respons, progresjonsfri overlevelse og total overlevelse enn både kjemoterapi alene (dagens førstelinjebehandling) og E+C alene hos pasienter med stadium IV MSS *BRAF*^{V600E}-mutert kolorektalkreft. Behandlende leger bør imidlertid være oppmerksomme på økt risiko for alvorlige uønskede medisinske hendelser og større behov for dosereduksjon og seponering.

Vi anslår at budsjettvirkningen ved innføring av den nye behandlingsstrategien ligger et sted mellom 89 og 96 millioner kroner per år (kun legemiddelkostnader). Vi tror at legemiddelkostnadene vil utgjøre det meste av budsjettvirkningen. Vi forventer ikke at uønskede medisinske hendelser vil øke budsjettvirkningen vesentlig. Antatte kostnader på øvrig oppfølging av pasientene øker merkostnadene i spesialisthelsetjenesten til cirka 134 millioner NOK per år. Våre kostnadsberegninger er forenklede og usikre.

Referanser

1. Tykktarmskreft og endetarmskreft [nettside]. Oslo: NHI.no [oppdatert 9. april 2026; lest 7. juli 2026]. Tilgjengelig fra: https://nhi.no/sykdommer/kreft/magetarm-kreft/tykktarms-og-endetarmskreft
2. Årsrapport 2025 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for tykk- og endetarmskreft. Oslo: Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret; 2026. Tilgjengelig fra: https://www.fhi.no/contentassets/03bee3dad8384bda96e1dee4e9439730/arsrapport-2025-nasjonalt-kvalitetsregister-for-tykk--og-endetarmskreft-2.pdf
3. Sorbye H, Dragomir A, Sundstrom 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 2015;10(6):e0131046. DOI: 10.1371/journal.pone.0131046
4. Enkorafenib (Braftovi) i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling - vurdering av innsendt dokumentasjon Oslo: Statens legemiddelverk; 2021. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2019_083. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/4a53d5/siteassets/documents/rapporter/id2019_083_enkorafenib_braftovi_kombi-cetuksimab-metast-kolorektalkr_-subgruppe---metodevurdering---off-versjon.pdf
5. Helsedirektoratet. Kreft i tykktarm og endetarm – handlingsprogram [nettdokument]. Oslo: Helsedirektoratet [oppdatert 29. juni 2026; lest 7. juli 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-tykktarm-og-endetarm-handlingsprogram
6. Nye metoder. Encorafenib (Braftovi) og cetuximab (Erbitux) - kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon som tidligere har fått systemisk behandling [nettside]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 27. september 2021; lest 7. juli 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/metoder/encorafenib-braftovi-og-cetuximab-erbitux/
7. Laboratoires Pierre Fabre receives European Commission Approval for BRAFTOVI® (encorafenib) in combination with cetuximab and FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) for the first-line treatment of adult patients with BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). Frankrike: Pierre Fabre Laboratories. HQ--06-26-2600010 Tilgjengelig fra: https://mma.prnewswire.com/media/2998152/Pierre_Fabre_Laboratories.pdf?p=pdf
8. Erbitux - cetuximab: Summary of opinion (post authorisation) Amsterdam: European Medicines Agency; 2026. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-erbitux-vr-0000326978_en.pdf
9. Braftovi - encorafenib: Summary of opinion (post authorisation) Amsterdam: European Medicines Agency; 2026. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-braftovi-vr-0000304994_en.pdf
10. Nye metoder. Encorafenib (Braftovi) og cetuximab (Erbitux) - i kombinasjon med kjemoterapi (FOLFOX) til 1.linje palliativ behandling av pasienter med BRAF V600E mutert MSS metastatisk inoperabel kolorektal kreft [nettside]. Oslo: Nye metoder [oppdatert 1. juni 2026; lest 7. juli 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2025_081/
11. The EndNote Team. EndNote 20. Philadelphia, PA: Clarivate Analytics; 2013.
12. Thomas J, Graziosi S, Brunton J, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond M, et al. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis [nettside]. London: EPPI Centre, UCL Social Research Institute, University College London [lest 5. mai 2026]. Tilgjengelig fra: https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2967
13. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2025;392(24):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2501912

14. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025;31(3):901-8. DOI: 10.1038/s41591-024-03443-3
15. EUCTR2020-001288-99-GB. A study of patients with colorectal cancer that have a genetic abnormality in the BRAF gene taking encorafenib plus cetuximab with or without chemotherapy versus standard of care therapy. 2020.
16. Anonymous. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST-LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E-MUTANT COLORECTAL CANCER. clinicaltrialsgov 2020.
17. 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 2019;381(17):1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
19. Review Manager (RevMan). Version 8.14.0 utg: The Cochrane Collaboration January 24, 2025.
20. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
21. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime; 2025. Tilgjengelig fra: https://www.gradepro.org/
22. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Cochrane; 2013. Tilgjengelig fra: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-94. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
24. Welcome to the GRADE working group [nettside]. The GRADE Working Group [lest 31. august 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.gradeworkinggroup.org/
25. Enhetskostnadsdatabase [database]. Direktoratet for medisinske produkter [oppdatert 30. april 2026; lest 28. august 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/metodevurdering-av-legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase
26. Medikamentell kreftbehandling - Kurbibliotek (HSØ) [nettside]. Helse Sør-Øst RHF [lest 31. august 2026]. Tilgjengelig fra: https://kurbibliotek.metodebok.no/
27. Vedlegg til ISF-regelverk 2026 [nedlastbar fil]. Oslo: Helsedirektoratet [lest 1. september 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-isf/isf-filer/vedlegg-til-isf-regelverk-2026.zip
28. Pricelist in NOK (all locations) for radiological examinations applicable from 1st May 2024. Oslo: Oslo universitetssykehus, division of radiology and nuclear medicine; 2024. Tilgjengelig fra: https://www.oslo-universitetssykehus.no/4a564f/siteassets/underomrade-forskningsstotte/dokumenter/oppdragsforskning/pricelist_radiological_examinations_krn_ous-_2024.pdf
29. Braftovi - encorafenib Amsterdam: European Medicines Agency; 2026. EMADOC-1700519818-2963478 Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-braftovi-vr-0000304994_en.pdf
30. FDA grants traditional approval to encorafenib for metastatic colorectal cancer with a BRAF V600E mutation [nettside]. Silver Spring: FDA (U.S. Food and Drug Administration) [oppdatert 24. februar 2026; lest 7. juli 2026]. Tilgjengelig fra: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-traditional-approval-encorafenib-metastatic-colorectal-cancer-braf-v600e-mutation

Vedlegg 1: Søkestrategi

Søkedato	06.05.26
Database	Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 05, 2026>
Antall treff	89
Søkestrategi	Se nedenfor

1	exp Colorectal neoplasms/ or (((colorectal or colonic or colon or coli or mesocolon or rectal or retrorectal or rectum or recto* or anus or anal or circumanal or perianal or intestinal or bowel) adj3 (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer* or carcinoma* or carcinoid or carcinogenesis or mass or growth or lesion* or polyp* or malignan* or adenocarcinoma? or adenoma)) or ((carcinoid or neuroendocrine) adj (tumor* or tumour*)) or (sigmoid adj (carcinoid or adenocarcinoma))).tw,kf.	453949
2	Proto-Oncogene Proteins B-raf/ or (BRAF* or B-RAF*).tw,kf.	28920
3	(encorafenib or Braftovi or LGX 818 or LGX818 or "ono 7702" or ono7702 or "pf 07263896" or "pf 7263896" or pf07263896 or pf7263896 or "w 0090" or w0090).tw,kf.	543
4	Cetuximab/ or (cetuximab or Erbitux or "ABP-494" or "ABP494" or "BMS 564717" or "C 225" or C225 or "CH 225" or CH225 or "C 22503" or "C225 03" or "CDP 1" or CDP1 or CMA B009 or "CMAB-009" or CMAB009 or "IMC-225" or IMC225 or "IMCC-225" or IMCC225 or "KL 140" or KL140 or "ly 2939777" or ly2939777 or "ct p15" or ctp15 or enlituo or sti001 or "sti 001").tw,kf.	10350
5	Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/ or (chemotherap* or FOLFOX* or mFOLFOX* or " de Gramont" or OxMdG or FOLFIRI* or mFOLFIRI* or CAPOX* or XELOX*).tw,kf.	660649
6	and/1-5	104
7	exp randomized controlled trial/	661179
8	controlled clinical trial.pt.	95752
9	Clinical Trial, Phase III/	26553
10	randomi?ed.ab.	887644
11	(phase adj ("III" or "3")).ti,ab.	74288
12	placebo.ab.	269076
13	drug therapy.fs.	2930224
14	randomly.ab.	486043
15	trial.ab.	816426
16	groups.ab.	3029140
17	or/7-16	6671946
18	exp animals/ not humans/	5450661
19	17 not 18	5863038
20	6 and 19	89

Søkedato	06.05.26
Database	Embase <1974 to 2026 May 04> via Ovid
Antall treff	52
Søkestrategi	Se nedenfor

1	exp colorectal tumor/ or (((colorectal or colonic or colon or coli or mesocolon or rectal or retrorectal or rectum or recto* or anus or anal or circumanal or perianal or intestinal or bowel) adj3 (neoplas* or tumor* or tumour* or cancer* or carcinoma* or carcinoid or carcinogenesis or mass or growth or lesion* or polyp* or malignan* or adenocarcinoma? or adenoma)) or (carcinoid or neuroendocrine) adj (tumor* or tumour*)) or (sigmoid adj (carcinoid or adenocarcinoma))).tw,kf.	741257
2	B Raf kinase/ or (BRAF* or B-RAF*).tw,kf.	65504
3	encorafenib/ or (encorafenib or Braftovi or LGX 818 or LGX818 or "ono 7702" or ono7702 or "pf 07263896" or "pf 7263896" or pf07263896 or pf7263896 or "w 0090" or w0090).tw,kf.	2713
4	cetuximab/ or (cetuximab or Erbitux or "ABP-494" or "ABP494" or "BMS 564717" or "C 225" or C225 or "CH 225" or CH225 or "C 22503" or "C225 03" or "CDP 1" or CDP1 or CMA B009 or "CMAB-009" or CMAB009 or "IMC-225" or IMC225 or "IMCC-225" or IMCC225 or "KL 140" or KL140 or "ly 2939777" or ly2939777 or "ct p15" or ctp15 or enlituo or sti001 or "sti 001").tw,kf.	41143
5	exp chemotherapy/ or (chemotherap* or FOLFOX* or mFOLFOX* or " de Gramont" or OxMdG or FOLFIRI* or mFOLFIRI* or CAPOX* or XELOX*).tw,kf.	1407802
6	and/1-5	357
7	limit 6 to ("clinical trials (clinicaltrials.gov)" or embase)	253
8	exp randomized controlled trial/	1197754
9	Controlled clinical trial/	462572
10	phase 3 clinical trial/	126288
11	(phase adj ("III" or "3")).ti,ab.	181690
12	random$.ti,ab.	2644019
13	randomization/	102189
14	intermethod comparison/	320732
15	placebo.ti,ab.	484321
16	(compare or compared or comparison).ti.	714583
17	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	3566120
18	(open adj label).ti,ab.	202587
19	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	384129
20	double blind procedure/	329264
21	parallel group$1.ti,ab.	56494
22	(crossover or cross over).ti,ab.	163072
23	((assign$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group$1 or intervention$1 or patient$1 or subject$1 or participant$1)).ti,ab.	544252
24	(assigned or allocated).ti,ab.	646922
25	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	678087

26	(volunteer or volunteers).ti,ab.	331297
27	human experiment/	754432
28	trial.ti.	602124
29	or/8-26	7372586
30	(random$ adj sampl$ adj7 ("cross section$" or questionnaire$1 or survey$ or database$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	11065
31	Cross-sectional study/ not (exp randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group$1.ti,ab.)	512174
32	(((case adj control$) and random$) not randomi?ed controlled).ti,ab.	25609
33	Systematic review.ti,ab. not (trial or study).ti.	465423
34	(nonrandom$ not random$).ti,ab.	21920
35	"random field$".ti,ab.	3353
36	(random cluster adj3 sampl$).ti,ab.	1842
37	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti.	1405782
38	"we searched".ab. and (review.ti. or review.pt.)	63754
39	"update review".ab.	157
40	(databases adj4 searched).ab.	84918
41	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset$1).ti. and animal experiment/	1351063
42	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2865536
43	conference abstract.pt.	6053478
44	or/30-43	10836495
45	29 not 44	4771210
46	7 and 45	52

Søkedato	05.05.26
Database	ClinicalTrials.gov
Antall treff	10
Søkestrategi	Condition: Colorectal cancer Other terms: Chemotherapy Intervention/treatment: (encorafenib+cetuximab)

Søkedato	05.05.26
Database	INAHTA
Antall treff	1
Søkestrategi	All: ((cetuximab or Erbitux) AND (encorafenib or Braftovi))

Søkedato	05.05.26
Database	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal Advanced Search)
Antall treff	11 (24 records for 11 trials found)
Lenke til søket	---
Søkestrategi	colorectal cancer *in the Condition* AND ((cetuximab or Erbitux) AND (encorafenib or Braftovi)) *in the Intervention*

Vedlegg 2: Ekskludert litteratur lest i fulltekst

Referanse	Publikasjon	Eksklusjonsårsak
Anonymous. Encorafenib (Braftovi) for metastatic colorectal cancer. Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2021;63(1616):15–16	Nyhetssak	Feil publikasjon
Di Fiore F & Mazard T. News in the management of patients with unresectable metastatic colorectal cancers with $BRAF^{V600E}$ mutation. Hepato-Gastro et Oncologie Digestive 2026;33(3):380–388	Nyhetssak	Feil publikasjon
Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, C. Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. The potential benefit of encorafenib plus cetuximab with chemotherapy compared with standard of care in people with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer in the BREAKWATER study: a plain language summary. Future Oncology 2025;21(13):1541–1552	Populærvitenskapelig sammendrag	Feil publikasjon
Kopetz S, Tabernero J & Élez E. BREAKWATER Phase III: results for encorafenib and cetuximab plus mFOLFOX6 in first-line BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Future Oncology 2025;21(28):3585–3588	Podkast	Feil publikasjon
Napolitano S, Woods M, Lee HM, De Falco V, Martini G, Della Corte CM, et al. Antitumor Efficacy of Dual Blockade with Encorafenib + Cetuximab in Combination with Chemotherapy in Human BRAFV600E-Mutant Colorectal Cancer. Clinical Cancer Research 2023;29(12):2299–2309	Forskningsartikkel	Feil populasjon
ASCEND-CRC: Profiling and Targeting Dynamic Tumor Resistance in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. NCT07318389, ClinicalTrials.gov 2025	Studieprotokoll	Feil komparator

Vedlegg 3: Subgruppeanalyser

Tabell 13. Analyser av progresjonsfri og total overlevelse for undergrupper av pasienter (tallene viser hazard ratio med 95 % konfidensintervall i parentes)

	Progresjonsfri overlevelse	Total overlevelse
Alder		
< 65 år	0,51 (0,37–0,71)	0,44 (0,31–0,62)
≥ 65 år	0,51 (0,34–0,75)	0,54 (0,36–0,82)
Kjønn		
Menn	0,50 (0,35–0,72)	0,59 (0,42–0,85)
Kvinner	0,53 (0,37–0,75)	0,38 (0,26–0,56)
ECOG-status*		
0	0,43 (0,30–0,61)	0,42 (0,29–0,62)
1	0,63 (0,44–0,90)	0,54 (0,38–0,77)
Lokasjon til primærtumor		
Venstre side av kolon	0,49 (0,33–0,73)	0,48 (0,32–0,72)
Høyre side av kolon	0,52 (0,37–0,72)	0,49 (0,35–0,68)
Spredning til andre organer		
≤ 2 organer	0,40 (0,28–0,58)	0,39 (0,25–0,59)
≥ 3 organer	0,64 (0,45–0,90)	0,52 (0,38–0,73)
Levermetastaser		
Ja	0,60 (0,44–0,81)	0,58 (0,43–0,78)
Nei	0,36 (0,23–0,57)	0,31 (0,18–0,52)

* *Eastern Cooperative Oncology Group* skala, et standardverktøy for å beskrive pasientens funksjonsnivå

Vedlegg 4: Legemiddelkostnader

Tabell 14. Legemiddelkostnader per pakning (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026 inkludert merverdiavgift)

Virkestoff	Vare-nummer	Handelsnavn	Paknings-styrke	Paknings-størrelse	Dose per pakning	Pris per pakning
cetuximab	397494	Erbitux	5 mg/mL	20 mL	100 mg	2 347,70 NOK
	128126		5 mg/mL	100 mL	500 mg	11 593,40 NOK
enkorafenib	421014	Braftovi	75 mg	42 kapsler	3150 mg	17 243,00 NOK
5-fluorouracil	439049	Fluorouracil Accord	50 mg/mL	20 mL	1 g	315,40 NOK
	395106		50 mg/mL	100 mL	5 g	1 432,20 NOK
irinotecan	074804	Irinotecan Fresenius Kabi	20 mg/mL	2 mL	40 mg	764,10 NOK
	082067		20 mg/mL	15 mL	300 mg	5 439,70 NOK
kalsiumfolinat	007718	Kalsiumfolinat LumaCina	10 mg/mL	10 × 10 mL	1000 mg	4 148,20 NOK
oksaliplatin	073354	Oxaliplatin Fresenius Kabi	5 mg/mL	10 mL	50 mg	519,30 NOK
	073365		5 mg/mL	20 mL	100 mg	1 002,40 NOK

Tabell 15. Legemiddelkostnader per pasient og uke (maksimal utsalgspris i apotek per 3. august 2026 inkludert merverdiavgift)

Virkestoff	Administrasjon	Dosering#	Pakninger per dose	Pris per pakning	Kostnad per dose	Kostnad per uke
cetuximab	intravenøst, annenhver uke	365	4	2 347,70 NOK	9 390,80 NOK	
		865	1	11 593,40 NOK	11 593,40 NOK	
		totalt	5		20 984,20 NOK	**10 492,10 NOK**
enkorafenib	peroralt, en gang daglig	300 mg	0,095	17 243,00 NOK	1 642,19 NOK	**11 495,33 NOK**
5-fluorouracil	intravenøst, annenhver uke	692 mg	1	315,40 NOK	315,40 NOK	**157,70 NOK**
		4152 mg	1	1 432,20 NOK	1 432,20 NOK	**716,10 NOK**
irinotecan	intravenøst, annenhver uke	11,4 mg	1	764,10 NOK	5 439,70 NOK	
		300 mg	1	5 439,70 NOK	764,10 NOK	
		totalt	2		6 203,80 NOK	**3 101,90 NOK**
kalsiumfolinat	intravenøst, annenhver uke	692 mg	0,7	4 148,20 NOK	2 903,74 NOK	**1 451,57 NOK**
oksaliplatin	intravenøst, annenhver uke	50 mg	1	519,30 NOK	519,30 NOK	
		97,05 mg	1	1 002,40 NOK	1 002,40 NOK	
		totalt	2		1 521,70 NOK	**760,85 NOK**

per kroppsvekt eller hudoverflate for en gjennomsnittlig pasient med 70 kg og 1,73 m^2

Vedlegg 5: Budsjettvirkning (merkostnader)

Tabell 16. Budsjettvirkning for spesialisthelsetjenesten inkludert kostnader for legemidler og øvrig oppfølging av pasienter (NOK)

Budsjettvirkning for spesialisthelsetjenesten	2027	2028	2029	2030	2031
hvis E+C+kjemoterapi blir innført som førstelinjebehandling	**164 629 376**	**188 047 374**	**193 218 028**	**193 218 028**	**193 218 028**
av dette, legemiddelkostnader dekket av RHF	122 398 061	128 917 658	128 917 658	128 917 658	128 917 658
av dette, kostnader dekket av RHF utenom legemidler	42 231 315	59 129 716	64 300 370	64 300 370	64 300 370
hvis E+C+kjemoterapi ikke blir innført som førstelinjebehandling	**56 776 893**	**59 321 184**	**59 321 184**	**59 321 184**	**59 321 184**
av dette, legemiddelkostnader dekket av RHF	32 909 279	32 909 279	32 909 279	32 909 279	32 909 279
av dette, kostnader dekket av RHF utenom legemidler	23 867 614	26 411 904	26 411 904	26 411 904	26 411 904
netto budsjettvirkning	**107 852 483**	**128 726 191**	**133 896 845**	**133 896 845**	**133 896 845**
av dette, legemiddelkostnader dekket av RHF	89 488 782	96 008 379	96 008 379	96 008 379	96 008 379
av dette, kostnader dekket av RHF utenom legemidler	18 363 701	32 717 812	37 888 466	37 888 466	37 888 466

Vedlegg 6: Logg

Hendelse	Dato
Forslag til metode sendt inn	26.09.2025
Oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder til Direktoratet for medisinske produkter	19.01.2026
Forespørsel om deltakelse sendt til medisinske fageksperter	22.01.2026
Medisinske fageksperter rekruttert	09.04.2026
Oppstart (møte med fageksperter og prosjektmedarbeidere)	27.04.2026
Markedsføringstillatelse	19.06.2026
Første rapportutkast sendt til interne fagfeller	01.09.2026
Første rapportutkast sendt til medisinske fageksperter	15.09.2026
Rapport ferdigstilt av Direktoratet for medisinske produkter	07.10.2026
Saksbehandlingstid hos Direktoratet for medisinske produkter	163 dager