



Encorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbix) til behandling av metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon i 2.linje eller senere

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; Mage og tarm

Virkestoffnavn: Encorafenib, binimetinib og cetuximab

Handelsnavn: Braftovi, Mektovi og Erbitux

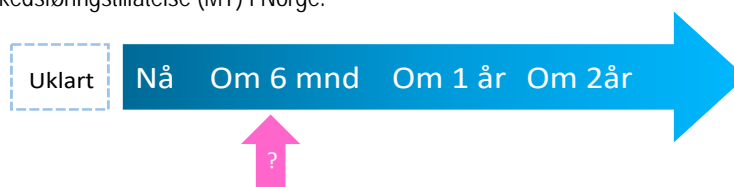
ATC-kode: L01XE46, L01XE41 (protein kinase inhibitorer) og L01XC06 (monoklonalt antistoff)

MT søker/innehaver: Pierre Fabre (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden gjelder en BRAF-hemmer, encorafenib, gitt i kombinasjon med en MEK-hemmer, binimetinib, og cetuximab - en EGFR-hemmer. Metoden forventes brukt i 2.linje eller senere av pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon. MEK er en signalveiskinase nedstrøms for BRAF. Hemming av MEK kan forsterke og forlenge effekten av BRAF-hemming. Cetuximab er et monoklonalt antistoff som bindes til EGF-reseptoren, og hemmer reseptorfunksjonen. Cetuximab er godkjent av EMA til bruk ved kolorektalkreft med spredning i kombinasjon med kjemoterapi, eller som monoterapi i senere linjer (6).

Effekten av trippelkombinasjonen forventes å være hemmet vekst av kreftsvulst, bedret kontroll over sykdommen og forlenget overlevelse.

Encorafenib og binimetinib gis peroralt, mens cetuximab administreres intravenøst (1).

Kombinasjonen encorafenib og binimetinib er godkjent av EMA og FDA til bruk ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom med BRAF V600 mutasjon (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tykk- og endetarmkreft utvikles fra polypper i tarmen. Det diagnostiseres mer enn 4000 nye pasienter med tykk- eller endetarmskreft pr år i Norge. 25-30% har ikke-kurerbar sykdom på diagnosetidspunktet eller er av andre årsaker ikke kandidater for kurativ behandling. 30-40% av alle pasienter som tidligere er kurativt behandlet, får senere tilbakefall og/eller metastaser. Om lag 10-20% av pasientene med metastatisk sykdom har BRAF-mutasjon i tumor. Disse pasientene har dårligere prognose og ofte kort forventet levetid (4).

Oppdaterte tall fra Kreftregisteret angir forekomst for tykk- og endetarmkreft i Norge i 2018 til 4428 (5), og er dermed den nest hyppigste kreftformen blant kvinner og menn. Det har vært en markant økt forekomst over de siste 60 år for begge kjønn, og forekomsten i Norge er høyere enn i andre europeiske land. Man antar at økt forekomst skyldes livsstilsfaktorer (alkohol, fedme og inntak av rødt kjøtt) og aldring i befolkningen. Overlevelsen er sterkt avhengig av utbredelse på diagnosetidspunktet. Hele gruppen sett under ett har en 5-års relativ overlevelse (2014-2018) på 65-70% (5), hvilket er økende. Ved fjernspredning på diagnosetidspunktet er 5-års overlevelse 10-20% (4).

Dagens behandling

Behandlingsstrategien ved metastatisk sykdom vil avhenge av pasientens allmenntilstand, andre sykdommer og utbredelse av metastaser. Dessuten er molekylærpatologisk undersøkelse i økende grad avgjørende for valg av behandling. Dersom pasienten har utbredte metastaser, og kirurgisk reseksjon av metastaser ikke er oppnåelig, prioriteres palliativ kjemoterapi først (4). Målet for medikamentell behandling av ikke-operabel sykdom er forlenget levetid, symptomlindring og opprettholdelse av livskvalitet. Pasienter som er for dårlige til å motta kjemoterapi, har svært kort forventet levetid. Kartlegging av mutasjonsstatus anbefales før oppstart av palliativ kjemoterapi (4). I henhold til nasjonalt handlingsprogram, bør pasienter med **BRAF-mutert tumor** vurderes for mer intensiv behandling i 1.linje; trippel kjemoterapi (FOLFOXIRI) i kombinasjon med bevacizumab (4). I alle linjer har tillegg av EGFR-hemmer (for eksempel cetuximab) til irinotekan-holdige kjemoterapiregimer vist økt responsrate og total overlevelse hos pasienter uten RAS-mutert tumor (4,7). I følge Nasjonalt Handlingsprogram er det fortsatt uavklart om pasienter med RAS villtype tumor og samtidig BRAF-mutasjon har nytte av EGFR-hemmer. I nasjonale retningslinjer er det ikke klare anbefalinger for 2.linjebehandling ved BRAF-mutert tumor. I henhold til europeiske retningslinjer er det anbefalt å fortsette med bevacizumab eller annen VEGFR-hemmer i kombinasjon med kjemoterapi i senere linjer, og bevacizumab bør benyttes i 2.linje hvis den ikke ble benyttet i 1.linje (4,7).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om kombinasjonen av virkestoff encorafenib og binimetinib, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2018_024: Enkorafenib i kombinasjon med binimetinib til behandling av inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon: Oppsummering av dokumentasjon: Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste](#))

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men uten subgruppen BRAF-mutasjon og andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2013_015](#), [ID2017_047](#) og [ID2018_058](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger to metodevarsler internasjonalt (1,2)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe 1	Kontrollgruppe 2	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (> 18år) med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, ved progresjon etter 1. eller 2. linjes behandlingsregime (N = estimert 645)	Encorafenib 1 gang daglig + binimetinib 2 ganger daglig + cetuximab (standard-behandling)	Encorafenib 1 gang daglig + cetuximab (standard-behandling)	FOLFIRI + cetuximab eller Irinotecan + cetuximab (investigator's choice – standard-behandling)	Primære endepunkt: Total overlevelse Sekundære endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS), varighet av respons (DOR), Objektiv responsrate (ORR), sikkerhet	NCT02928224 «BEACON CRC» Fase III	August 2020 Første overlevelses-data presentert på ASCO august 2019/ publikasjon foreligger: NEJM sept2 019

*ClinicalTrials.gov Identifiser www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte-analyse
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Hovedkilder til informasjon

1. *Encorafenib: Braftovi - BRAF-mutant V600E metastatic colorectal cancer - first- and second-line in combination with binimetinib and cetuximab.* (17. oktober 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 29. oktober 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/encorafenib/>
2. *Encorafenib with binimetinib and cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer.* (2019). (In development [GID-TA10479]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 29. oktober 2019 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10479>
3. Encorafenib: Braftovi- Advanced malignant melanoma, BRAF-positive- in combination with binimetinib. NHS Specialist Pharmacy Service. Hentet 04. november 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/encorafenib/>
4. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2849. 2019. Oslo: Helsedirektoratet. Oppdatert april 2019. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm.*
5. Cancer in Norway 2018. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
6. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>. Hentet 04. november 2019
7. ESMO consensus guidelines for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Oppdatert 2016. Hentet 08. november 2019 fra <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Metastatic-Colorectal-Cancer>

Dato for første publisering 13.12.2019
Siste oppdatering 13.12.2019