



Kombinationsbehandling med enkorafenib (Braftovi), binimetinib (Mektovi) och cetuximab (Erbix)

vid BRAF V600E-muterad metastaserad kolorektal cancer

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2020-09-07

Den ursprungliga ansökan om marknadsföringstillstånd som lämnades in till EMA gällde utökad indikation för både enkorafenib (Braftovi) och binimetinib (Mektovi). Rapporten fokuserar därför på behandling med båda dessa i kombination med cetuximab (Erbix). Den rekommendation om godkänt marknadsföringstillstånd som CHMP antog i april 2020 gäller dock bara kombination av enkorafenib (Braftovi) och cetuximab (Erbix).

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänns och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKR.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substanserna

Enkorafenib (Braftovi) är en hämmare av ett kinas kallat BRAF som är en komponent av signalsystemet RAS/RAF/MEK/ERK, vilket reglerar ett flertal viktiga cellfunktioner. En mutation i BRAF kan resultera i en konstant aktivering av kinaser vilket är relaterat till tillväxt av tumörceller. Enkorafenib hämmar både BRAF-vildtyp och den muterade varianten BRAF V600E [1, 2]

Binimetinib (Mektovi) är också en hämmare med effekt på signalsystemet RAS/RAF/MEK/ERK. Binimetinib inhiberar MEK1 och MEK2 samt fosforylering av ERK [1].

Kombinationen av enkorafenib och binimetinib har tidigare visat sig förlänga den progressionsfria överlevnadstiden samt reducera risken för död hos patienter med avancerat BRAF-V600E eller BRAF-V600K muterat melanom [3]. FDA godkände kombinationen med denna indikation 2018-06-27 [4] och EMA 2018-09-19 [5].

Cetuximab (Erbix) är en monoklonal IgG1 antikropp som binder in till EGFR (epidermal growth factor receptor) och hämmar därigenom inbindningen av EGF (epidermal growth factor) och andra ligander, vilket i sin tur inhiberar aktiveringen av receptorbundna kinaser (MAPK och PI3K/Akt). Cetuximab hämmar även tillväxt av nya kärl via minskad produktion av VEGF. Mutationer i RAS kan göra att EGFRs signalkaskad kan aktiveras även i frånvaro av EGF, vilket gör cetuximab ineffektivt [6].

Cetuximab har tidigare visat sig effektiv mot kolorektalcancer. I en studie hos patienter med avancerad kolorektal cancer där annan kemoterapi ej varit effektiv sågs ökad överlevnadstid hos patienter utan mutation i K-RAS. Hos patienter med K-RAS mutation var dock cetuximab ej effektivt [7]. Cetuximab är godkänt av EMA sedan 2004-06-29 för behandling av EGFR uttryckande RAS-vildtyp metastaserande koloncancer och skivepitelcancer, huvudsakligen i kombination med andra cytostatika [8].

Vid behandling då endast en BRAF-hämmare används framkommer att kolorektala cancerceller utvecklar resistens, exempelvis via MEK1-mutationer eller överuttryck av EGFR. Förhoppningen är att en kombination av BRAF-, MEK/PI3K- och EGFR- hämmare kan ge en effekt större än de enskilda delarna var för sig [9]. Detta tydliggörs i en klinisk studie som utvärderat effekten av isolerad BRAF-hämning där endast partiell respons sågs i en av de 21 inkluderade patienterna [10]. I en kontrasterande tidigare klinisk studie som utvärderat kombination av en BRAF-hämmare, EGFR-hämmare och MEK-hämmare visades bättre överlevnad när alla tre preparat kombinerades jämfört med om BRAF- och EGFR-hämmare eller MEK- och EGFR-hämmare används isolerat [11].

Förväntat godkännande

EMA har accepterat ansökan om ny indikation 2019-11-06 för trippelkombinationen [12]. För närvarande pågår EMAs utvärdering. Processen kan uppskattas vara klar i september 2020.

Kliniskt behov och patientpopulation

Kolorektalcancer är en relativt vanlig cancerform. I Sverige drabbas enligt 2017 års statistik cirka 73 män och 53 kvinnor per 100 000 invånare (och drygt 6800 nya cancerfall årligen) [13].

För kolorektalcancer är generellt 5-årsöverlevnaden omkring 65 procent i västvärlden. Dock är 5-års överlevnaden sämre (drygt 11 procent) vid fjärrmetastaserad kolorektalcancer [14]. Varje år dör cirka 1800 personer i Sverige till följd av koloncancer [15], vilket kan ses som ett grovt mått på frekvensen av metastaserad koloncancer. I fall med metastaserad koloncancer uppvisar cirka 8 procent den aktuella BRAF mutationen [16] och cirka 44 procent en K-RAS mutation [17].

Förskrivarkategori

Onkologer.

Rekommenderad behandling idag

Av gällande nationellt vårdprogram [18] framkommer att rekommenderad behandling vid kolorektalcancer är beroende av recidivrisk. Vid metastaserad koloncancer är läkemedelsvalet beroende på behandlingsmålet men generellt utgörs behandlingsalternativen av en fluoropyrimidin (exempelvis kapecitabin eller fluorouracil) i kombination med oxaliplatin (se ovan) eller irinotekan (hämmare av DNA topoisomeras I) med tillägg av antikroppsbehandling i form av bevacizumab (VEGF-hämmare) eller cetuximab/panitumumab (EGFR-hämmare).

Klinisk effekt

Kombinationen av enkorafenib, binimetinib och cetuximab har studerats i en fas-III studie [19]. I studien ingick 665 patienter med BRAF V600E muterad metastaserad kolorektalcancer som haft sjukdomsprogress efter en eller två tidigare behandlingsregimer. Patienterna fördelades i förhållande 1:1:1 mellan tre behandlingsgrupper;

- i en trippelbehandlingsgrupp gavs enkorafenib (300 mg dagligen), binimetinib (45 mg två gånger dagligen) och cetuximab (400 mg per kvadratmeter kroppsytta i initial dos och därefter 250 mg per kvadratmeter kroppsytta per vecka)
- i en dubbelbehandlingsgrupp gavs enkorafenib och cetuximab (samma doseringsregim som i trippelbehandlingsgruppen)
- i en kontrollgrupp gavs cetuximab (i samma doseringsregim som ovan) i kombination med antingen irinotekan eller FOLFIRI (folsyra, fluorouracil och irinotekan)

Generellt kan sägas att effekten av dubbelbehandlingsgruppen och trippelbehandlingsgruppen var liknande, och att både grupperna gav tydliga överlevnadsfördelar jämfört med kontrollgruppen (se tabell nedan). Risken för död var signifikant lägre i trippelbehandlingsgruppen (hazard ratio 0,52; 95% CI 0,39–0,70) och dubbelbehandlingsgruppen (hazard ratio 0,60; 95% CI 0,45–0,79) jämfört med kontrollgruppen. I studien framkommer dock att överlevnaden är bättre vid trippelbehandling jämfört med dubbelbehandlingen (hazard ratio 0,79; 95% CI 0,59–1,06) samt att trippelbehandlingen uppvisade fördelar avseende minskning av tumörstorlek jämfört med dubbelbehandlingsgruppen.

Behandlingsgrupp	Medianöverlevnad, månader (95% CI)	Progressionsfri överlevnad, månader (95% CI)	Objektivt verifierad response rate, procent (95% CI)
Trippelbehandling (<i>enkorafenib, binimetinib, cetuximab</i>)	9,0 (8,0–11,4)	4,3 (4,2–5,2)	26 (18-35)
Dubbelbehandling (<i>enkorafenib, cetuximab</i>)	8,4 (7,5–11,0)	4,2 (3,7–5,4)	20 (13-29)
Kontrollgrupp (<i>enkorafenib + irinotekan/FOLFIRI</i>)	5,4 (4,8–6,6)	1,5 (1,5–1,7)	2 (<1-7)

Kliniska observanda

I ovan nämnda fas-III studie [19] noteras att nästan alla patienter i alla behandlingsgrupper hade någon form av biverkning (97-98 procent). Allvarigare biverkningar (\geq grad 3) sågs i 58 procent av fallen i trippelbehandlingsgruppen, i 50 procent av fallen dubbelbehandlingsgruppen och i 61 procent av fallen i kontrollgruppen. De vanligaste biverkningarna vid trippelbehandling var gastrointestinala och/eller hudrelaterade samt lågt hemoglobin. Biverkningar som sedan tidigare kopplats till MEK-hämmare (till exempel serös retinopati och vänsterkammardysfunktion) sågs i en omfattning motsvarade vad som kunde förväntas utifrån tidigare studier. Sammantaget görs bedömningen att säkerhetsprofilen är som förväntad med hänsyn till säkerhetsprofilen hos respektive behandlingsregim var för sig och med kända effekter av BRAF-, MEK- och EGFR- hämmare.

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det finns enstaka pågående studier med kombinationsbehandlingar där en eller flera av de aktuella substanserna ingår.

- Enkorafenib och binimetinib vid BRAF-muterat malignt melanom med hjärnmetastaser [20]
- Enkorafenib och binimetinib vid BRAF-muterad småcellig lungcancer [21]
- Pembrolizumab tillsammans med binimetinib ensamt eller pembrolizumab med cytostatika med eller utan binimetinib vid metastaserad koloncancer [22]

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Kombinationen av BRAF-hämmare (dabrafenib) och MEK-hämmare (trametinib) finns i pågående fas-III studier. Vidare finns en pågående fas-III studie med EGRF-hämmaren panitumumab samt en fas-III studie avseende VEGFR-tyrosinkinashämmaren fruquintinib.

Det pågår även en fas-II studie avseende en annan trippelbehandling med BRAF-, MEK- och EGRF-hämmare (trametinib+dabrafenib+panitumumab) vid BRAF-muterad koloncancer [23].

Pris

Alla ingående substanser i den aktuella indikationen finns redan på marknaden och prisinformation finns att tillgå. Baserat på listpriser hamnar kostnaden per patient och månad på cirka 130 000 kr.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Möjliga konsekvenser för vården vid ett eventuellt godkännande. Vilka faktorer kommer sannolikt påverka vårdens kostnader och organisation, förutom läkemedelskostnaderna, till exempel:

a) Kostnad

Kombinationen utgör en ny behandlingslinje vilket innebär att flera än idag kan behandlas.

b) Riktlinjer/rutiner

Då kombinationsbehandlingen utgör en ny behandlingslinje mot aktuell sjukdom kan lokala och nationella riktlinjer behöva revideras för att reflektera detta. Möjligen kan färre infusioner bli aktuella jämfört med nuvarande standardbehandling då kombinationsbehandlingen endast kräver infusion av cetuximab.

c) Diagnostik

Genetisk testning för att kartlägga eventuell BRAF-mutation är nödvändig. Avseende cetuximab kan även testning avseende K-RAS-mutation vara nödvändig för att bedöma vilka patienter som är aktuella för behandling.

d) Nivåstrukturering

Behandlingen bedöms vara aktuell vid alla onkologkliniker som behandlar patienter med metastaserad kolorektalcancer.

e) Utbildningsbehov

De aktuella preparaten är kända sedan tidigare, men då kombinationen är ny kan viss information avseende biverkningshantering krävas till läkare och kontaktsjuksköterskor.

Uppföljningsmöjligheter

Syftet med detta stycke är att få beskrivet vad som bör följas upp på gruppnivå och hur.

a) Register

Cancerregistret, Svenska Kolorektalcancerregistret (SCRCR), Registret för cancerläkemedel (INCA) samt sedvanlig läkemedelsstatistik för rekvirerade och receptförskrivna läkemedel.

b) Uppföljningsparametrar

Överlevnadstid, biverkningar

Andra marknader

Trippelkombinationen är i nuläget ej godkänd på någon annan marknad.

Troliga framtida försäljningsargument

Första godkända behandlingen specifikt för BRAF-muterad kolorektalcancer.
Visad överlevandsvinst jämfört med cetuximab+ cytostatika.

Författare

Carl Söderberg

ST-läkare

Avdelningen för klinisk farmakologi

Universitetssjukhuset, Linköping

Anders Helldén

Överläkare,

Avdelningen för klinisk farmakologi

Universitetssjukhuset, Linköping

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga.

Referenser

1. Shirley, M., *Encorafenib and Binimetinib: First Global Approvals*. *Drugs*, 2018. **78**(12): p. 1277-1284.
2. FDA, U. *Braftovi Prescribing Information*. [cited 2020 01-07]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210496lbl.pdf.
3. Dummer, R., et al., *Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(5): p. 603-615.
4. FDA, U. *FDA approves encorafenib and binimetinib in combination for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations*. [cited 2019 11-26]; Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm611981.htm>.
5. EMA. *Braftovi authorization details*. [cited 2020 01-07]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi-authorisation-details-section>.
6. Fornasier, G., S. Francescon, and P. Baldo, *An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review*. *Adv Ther*, 2018. **35**(10): p. 1497-1509.
7. Karapetis, C.S., et al., *K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2008. **359**(17): p. 1757-65.
8. EMA. *Erbitux*. [cited 2020 01-08]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux-authorisation-details-section>.
9. Bahrami, A., et al., *The therapeutic potential of targeting the BRAF mutation in patients with colorectal cancer*. *J Cell Physiol*, 2018. **233**(3): p. 2162-2169.
10. Kopetz, S., et al., *Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(34): p. 4032-8.
11. Corcoran, R.B., et al., *Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer*. *Cancer Discov*, 2018. **8**(4): p. 428-443.
12. EMA. *European Medicines Agency Validates Pierre Fabre's Application for Combination of BRAFTOVI® (encorafenib), MEKTOVI® (binimetinib) and cetuximab for the Treatment of BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer*. [cited 2020 01-03]; Available from: <https://www.stinfo.fi/tiedote/european-medicines-agency-validates-pierre-fabres-application-for-combination-of-braftovi-encorafenib-mektovi-binimetinib-and-cetuximab-for-the-treatment-of-brafv600e-mutant-metastatic-colorectal-cancer?publisherId=58763726&releaseId=69868839>.
13. Socialstyrelsen. *Statistik om cancer*. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistikamnen/cancer/>.
14. Brenner, H., M. Kloor, and C.P. Pox, *Colorectal cancer*. *Lancet*, 2014. **383**(9927): p. 1490-1502.
15. Socialstyrelsen. *Dödsorsaksregistret*. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/register/alla-register/dodsorsaksregistret/>.
16. Venderbosch, S., et al., *Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies*. *Clin Cancer Res*, 2014. **20**(20): p. 5322-30.
17. Ording, A.G., et al., *KRAS mutation status, comorbidity, and mortality in patients with metastatic colorectal cancer in Denmark*. *Acta Oncol*, 2018. **57**(12): p. 1727-1729.
18. *Gällande vårdprogram tjock- och ändtarmscancer*. [cited 2019 11-27]; Available from: <https://www.cancercentrum.se/samverkan/cancerdiagnoser/tjocktarm-andtarm-och-anal/tjock--och-andtarm/vardprogram/>.

19. Kopetz, S., et al., *Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer*. *N Engl J Med*, 2019. **381**(17): p. 1632-1643.
20. *An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis (POLARIS)*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03911869>.
21. *An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03915951>.
22. *Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Participants (MK-3475-651)*. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03374254?term=keynote+651&draw=2&rank=1>.
23. *BRAF/MEK/EGFR Inhibitor Combination Study in Colorectal Cancer (CRC)*. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01750918?term=panitumumab+AND+da+brafenib&draw=2&rank=1>.