

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

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i deres endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel vi undersøger, den behandling vi sammenligner med og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i Håndbog for Medicinrådets proces og metode, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

Godkendt af Medicinrådet 10. juli 2020

Dokumentnummer 80887

Versionsnummer: 1.0

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

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Begreber og forkortelser	3
2	Introduktion	4
2.1	Kolorektalcancer.....	4
2.2	Nuværende behandling.....	4
2.3	Encorafenib.....	5
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål.....	6
3.2	Effektmål	7
3.2.1	Kritiske effektmål	7
3.2.2	Vigtige effektmål.....	8
4	Litteratursøgning.....	9
5	Databehandling og -analyse.....	9
6	Evidensens kvalitet	10
7	Andre overvejelser.....	11
8	Relation til behandlingsvejledning	11
9	Referencer.....	12
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14
11	Versionslog	15

1 Begreber og forkortelser

BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i>
CI	Konfidensinterval
DCCG	Dansk Colorektal Cancer Gruppe
dMMR	Defekter i <i>mismatch repair</i> -systemet
EGFRi	<i>Epidermal Growth Factor Receptor inhibitor</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
IV	Intravenøs
K-RAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue
KRC	Kolorektalcancer
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>
mKRC	Metastaseret kolorektalcancer
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>

2 Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Pierre-Fabre, som ønsker, at Medicinrådet vurderer encorafenib i kombination med cetuximab til behandling af patienter med metastatisk BRAF^{V600E}-positiv kolorektalkræft, som tidligere har modtaget behandling for deres sygdom. Vi modtog den foreløbige ansøgning den 14. april 2020.

2.1 Kolorektalcancer

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

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

For at tilrettelægge den rette behandling undersøges tumorvævet for mutationer i *epidermal growth factor receptor* (EGFR)-signaleringsvejen (K-RAS, BRAF og N-RAS-mutationer) og for defekter i *mismatch repair*-systemet (dMMR). Identifikation af mutationer anvendes med henblik på at planlægge og målrette behandlingen. Patienter med BRAF-mutationer har den dårligste prognose, da standardbehandlingen ofte har begrænset effekt med en median overlevelse på 4-6 måneder efter førstelinjebehandling [6-10]. BRAF-mutationer findes i ca. 10 % af patienter med mKRC [7]. BRAF er en proteinkinase, som er involveret i MAPK-signaleringskaskaden (*mitogen-activated protein kinase*), som driver celledeling. Næsten alle BRAF-mutationer er af typen BRAF^{V600E}, som overaktiverer BRAF, hvilket resulterer i, at maligne celler med denne mutation deler sig hastigt, og tumor vokser sig større med mulig spredning [11].

2.2 Nuværende behandling

Behandlingen følger retningslinjer fra Dansk Colorektal Cancer Gruppe (DCCG) [12]. Formålet med behandlingen af mKRC afhænger af udbredelsen af primær tumor og metastaser, og dermed hvorvidt det vurderes muligt at opnå kirurgisk fjernelse ved diagnose.

For alle patienter, hvor kirurgisk fjernelse ikke er mulig initielt, består førstelinjebehandlingen af kemoterapi, eventuelt i kombination med targeteret antistofbehandling (bevacizumab, samt EGFRinhibitor (EGFRi); som enten kan være panitumumab eller cetuximab), hvor hovedformålet er livsforlængelse og evt. symptomlindring.

Ved progression under eller efter endt førstelinjebehandling tilbydes patienterne videre behandlingsforløb i form af anden- og sjældent tredjelinjebehandling, hvis performancestatus og almentilstand tillader det.

Førstelinjebehandling af BRAF-muteret mKRC er:

- To-stof kemoterapi i form af FOLFIRI (folinsyre, fluorouracil (5-FU), irinotecan) eller FOLFOX (folinsyre, fluorouracil, oxaliplatin), eventuelt, men sjældent, i kombination med targeteret antistofbehandling (bevacizumab og evt. EGFRi (cetuximab eller panitumumab)).
- Triple kemoterapi i form af FOLFOXIRI (folinsyre, 5-FU, oxaliplatin og irinotecan), eventuelt, men sjældent, i kombination med targeteret antistofbehandling.
- Capecitabine i kombination med bevacizumab.

Valg af førstelinjebehandling er en individuel vurdering, hvilket blandt andet skyldes, at behandling mod BRAF muteret tumorer er forbundet med dårlig evidens. FOLFIRI samt FOLFOX anses som ligeværdige behandlingsalternativer, hvad angår deres effekt, men der er i Danmark praksis for at tilbyde størstedelen af patienterne FOLFIRI i førstelinje, da oxaliplatin i FOLFOX er kendetegnet ved neurologiske bivirkninger, der kan blive persistente. Patienten vil ofte progrediere på behandlingen, hvorfor der ikke er en fast behandlingsslængde.

Særlig aggressiv behandling med FOLFOXIRI, evt. med tillæg af targeteret antistofbehandling med bevacizumab eller EGFRi, tilbydes kun få patienter, der har særlig god helbredsstatus og ofte stor tumorbyrde med behov for tumorreduktion – enten grundet potentiel mulighed for kirurgi eller med henblik på symptomlindring.

Der foretages individuelt en vurdering af, hvorvidt der skal tillægges targeteret antistofbehandling, og det er for BRAF-muterede patienter kun en mindre andel, hvor targeteret behandling anvendes i førstelinje. F.eks. Får patienter med potentiel mulighed for kirurgi tilbudt targeteret behandling. Et hensyn for denne behandling er også lokalisation af tumor, hvor EGFRi evt. anvendes ved venstresidige tumorer og bevacizumab i højere grad ved højresidige, da der ses differentieret respons.

Ved progression tilbydes andenlinje kemoterapi kun til ca. 50 % af patienterne, da patienternes almentilstand ofte ikke er forenelig med yderligere behandling. Andenlinje kemoterapi afhænger af, hvad patienten fik som førstelinjebehandling. Er der givet irinotecan-baseret kemoterapi i førstelinje, tilbydes der efterfølgende oxaliplatin-baseret kemoterapi i andenlinje og omvendt.

Som andenlinjebehandling tilbydes patienter med BRAF-muteret mKRC kemoterapi i kombination med enten EGFRi eller bevacizumab, hvis dette ikke blev givet ved førstelinjebehandling. Der er tvivl om, hvilken plads EGFRi-behandling har hos BRAF-muterede mKRC-patienter, da data er inkonklusive [13,14]. Der foreligger derfor ikke konsensus om dette i dansk klinisk praksis, og EGFRi-behandling kan derfor tilbydes til patienter, der ikke har mutation i K- eller N-RAS (K-RAS og N-RAS-wildtype), da mutation i K-RAS eller N-RAS giver behandlingsresistens mod EGFRi.

Der er ikke nogen veletableret tredjelinjebehandling af BRAF-muterede mKRC-patienter. Eneste mulighed vil, som udgangspunkt, være eksperimentel behandling. Hvis der ikke har været manifest progression under et tidligere pågående behandlingsregime, kan dette også i få tilfælde reinduceres, hvis bivirkningerne tillader det.

2.3 Encorafenib

Encorafenib er en potent RAF kinasehæmmer, som hæmmer MAPK-signaleringsvejen i tumorceller, der udtrykker BRAF^{V600E}-mutationer. Lægemidlet er på den måde i stand til at inhibere tumorens vækst.

Encorafenib er godkendt i kombination med cetuximab (én af de to EGFRi, som anvendes i KRC).

Behandlingen har indikation til voksne patienter med mKRC, der udtrykker BRAF^{V600E}-mutation.

Der tillægges cetuximab eftersom, at der ved BRAF-inhibering sker en feedback mekanisme, der aktiverer EGFR, dette resulterer i resistens over for behandling mod BRAF-mutationer, såsom behandling med

encorafenib. Kombinationsbehandling er derfor nødvendig, i og med det ene stof inhiberer tumorens vækst, mens det andet modvirker resistensproblemer, der opstår ved behandlingen.

Encorafenib er godkendt til patienter, der tidligere har modtaget første- eller andenlinjebehandling jf. afsnit 2.2, hvorfor encorafenib kombinationsbehandlingen både kan anvendes i anden- og tredje linjebehandling.

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

Behandling bør fortsættes, indtil patienten ikke længere oplever forbedring, eller patienten udvikler uacceptable bivirkninger/toksicitet.

Encorafenib er af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) allerede godkendt til behandling af metastatisk modermærkekræft, som ikke kan fjernes ved kirurgi.

Fagudvalget skønner, at ca. 110 patienter med BRAF^{V600E}-positiv mKRC årligt vil være kandidater til encorafenib i kombination med cetuximab efter førstelinjebehandling. Dette er baseret på følgende estimater; 4433 diagnosticeret med KRC om året, 50 % af dem vil udvikle mKRC (ca. 2217 patienter), 10 % med BRAF^{V600E} (ca. 221 patienter). Heraf forventes 50 % at tilbydes andenlinjebehandling (ca. 110 patienter).

3 Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål i vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population) af det lægemiddel, vi undersøger (interventionen), af den behandling, vi sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål

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

Population

Patienter med metastatisk kolorektalkræft, der har BRAF^{V600E}-mutation, og som tidligere har modtaget systemisk terapi i form af kemoterapi i første- og/eller andenlinje, jf. afsnit 2.2.

Intervention

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

Komparator

FOLFIRI (folinsyre, fluorouracil, irinotecan) ± bevacizumab eller EGFRi.

FOLFOX (folinsyre, fluorouracil, oxaliplatin) ± bevacizumab eller EGFRi.

Andenlinje kemoterapi afhænger af, hvad patienten fik som førstelinjebehandling. Er der givet irinotecan-baseret kemoterapi i førstelinje, tilbydes der efterfølgende oxaliplatin-baseret kemoterapi i andenlinje og omvendt. Det er derfor tilstrækkeligt, at ansøger belyser én af de to komparatorer, eftersom de er ligestillede.

Dosering af lægemidlerne er, som følger:

Fluorouracil: individuelt i henhold til produktresuméet (2400–3000 mg/m²).

Irinotecan: 180 mg/ m² hver anden uge givet iv.

Oxaliplatin: 85 mg/ m² hver anden uge givet iv.

Folinsyre: 400 mg/m² hver anden uge givet iv.

Bevacizumab: gives ved 5 mg/kg iv. en gang hver 2. uge eller 7,5 mg/kg en gang hver 3. uge.

Cetuximab: gives iv. hver anden uge, initialdosis 400 mg/m², efterfølgende doser er 250 mg/m².

Effektmål

De valgte effektmål står i tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, vi har nævnt i Tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer vi for valget af effektmål og de mindste klinisk relevante forskelle.

Tabel 1. Effektmål.

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

For alle effektmål ønsker vi data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Overlevelse

Forbedret samlet overlevelse (OS) med mindst mulig toksicitet er målet for behandling af uhelbredelig mKRC. Derfor vurderer fagudvalget, at OS er et kritisk effektmål. I denne sammenhæng vurderer fagudvalget, at det er relevant at se på både median OS samt overlevelseshraten ved 12 måneder.

Fagudvalget mener, at median OS afspejler overlevelsen for den samlede population. Medicinrådet vurderer i lighed med lignende sager, at 3 måneder er den mindste klinisk relevante forskel i anden- og tredjelinjebehandling.

Derudover ønsker fagudvalget data på andelen af patienter, der overlever i ≥ 12 måneder. Raten ved 12 måneder belyser, om en gruppe af patienter opnår længerevarende effekt af behandlingen, der ligger væsentlig ud over den mediane overlevelse for patientgruppen. For patienter, der starter andenlinjebehandling med gældende standardbehandling, forventer fagudvalget, at 10 % af patienterne fortsat er i live efter 12 måneder. På baggrund af dette vurderer fagudvalget, at 5 % er den mindste klinisk relevante forskel.

Fagudvalget vil som udgangspunkt lægge hovedvægt på median overlevelse, men ønsker også at se på andelen af patienter, der overlever i ≥ 12 måneder. De mindste klinisk relevante forskelle er fastsat ud fra en betragtning om, at der er tale om en sygdom med særdeles dårlig prognose med nuværende standardbehandling og ingen effektive efterfølgende behandlingslinjer andet end eksperimentel behandling.

3.2.2 Vigtige effektmål

Livskvalitet

Bevarelse af livskvalitet, trods alvorlig kræftsygdom, er et væsentligt helbredsrelateret mål for den enkelte patient, hvorfor fagudvalget anser effektmålet som vigtigt. Livskvalitet kan for kræftpatienter måles med flere forskellige instrumenter. I denne vurdering ønsker fagudvalget at vurdere livskvalitet baseret på følgende instrument: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30). EORTC QLQ-C30 består af fem funktionsskalaer, tre symptomskalaer og en global helbredsstatus. Der anvendes en scoringsskala fra 0-100. En høj score på de fem funktionsskalaer repræsenterer et højt funktionsniveau. En høj score for global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de tre symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvaliteten er defineret som 5-10 point på den globale skala, mens en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [15]. Fagudvalget har defineret den mindste klinisk relevante forskel som en gennemsnitlig ændring på 10 point fra baseline, da dette vil overstige grænsen for en lille ændring.

Hvis der ikke foreligger data på EORTC QLQ-C30 opgjort på ovenstående måde, vil fagudvalget være interesseret i at se andre data for livskvalitet. Fagudvalget vil i det tilfælde vurdere data for livskvalitet narrativt og beder ansøger indsende argumentation for mindste klinisk relevante forskelle i denne sammenhæng.

Bivirkninger

Forskellen i forekomsten af uønskede hændelser grad 3-4 forventes at være et udtryk for forskellen i alvorlig toksicitet mellem lægemidlerne. Fagudvalget vurderer, at der for denne patientgruppe er nogen grad af tolerance for alvorlige bivirkninger, da alternative behandlingsmuligheder er begrænsede, og prognosen er meget ringe, patienternes almen tilstand kan dog være svækket, både som følge af sygdommen og tidligere førstelinje (og eventuelt andenlinje) behandling. Fagudvalget anser derfor andelen af patienter, som oplever grad 3-4 uønskede hændelser, som et vigtigt effektmål, og vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er på 5 %-point.

Derudover ønsker fagudvalget en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilerne forbundet med intervention og komparator med henblik på at vurdere bivirkningernes type, håndterbarhed og reversibilitet. Fagudvalget

vil specielt fokusere på de bivirkninger, som adskiller sig mellem intervention og komparator, inklusive eventuelle bivirkninger, der resulterede i dødsfald.

4 Litteratursøgning

Medicinrådet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes en eller flere fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte tidsskrifter, hvor encorafenib i kombination med cetuximab er sammenlignet med relevant kemoterapi jf. afsnit 3.1.

Medicinrådet har fundet følgende fuldtekstartikel/fuldtekstartikler, som indeholder en direkte sammenligning mellem encorafenib i kombination med cetuximab og FOLFIRI eller irinotecan i kombination med cetuximab:

- BEACON studiet: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer, 2019 (NCT02928224) [10]

Det er tilstrækkeligt datagrundlag til at besvare det kliniske spørgsmål. Dog indeholder publikationen ikke data for effektmålet livskvalitet, så hvis ansøger har data for livskvalitet fra BEACON-studiet, skal dette ligeledes indgå i den endelige ansøgning. Samtidig er fagudvalget også interesseret i at se opfølgende data på overlevelse, hvis ansøger har dette. Disse data vil indgå i vurderingen også selvom de ikke er publicerede, jf. Medicinrådets kriteriepapir vedrørende upublicerede data.

Ansøger skal derfor ikke søge efter yderligere fuldtekstartikler, men skal konsultere Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMA) European public assessment reports (EPAR) for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

5 Databehandling og -analyse

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.

- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jævnfør Appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jævnfør Appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'- og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitet- og subgruppeanalyser på baggrund af studienes validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

6 Evidensens kvalitet

Medicinrådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad vi kan have tiltro til den evidens, vi baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7 Andre overvejelser

Fagudvalget bemærker, at for komparatorarmen i BEACON-studiet gives enten irinotecan + cetuximab eller FOLFIRI + cetuximab. Fagudvalget ønsker oplyst fordeling mellem de to komparatorer, samt hvor stor en andel af patienter, der forud for BEACON-studiet, allerede havde fået et irinotecan-baseret paradigme i første- eller andenlinje.

Ligeledes skal den økonomiske ansøgning afspejle eventuelle forskelle i efterfølgende behandlinger.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning fra Medicinrådet, men der findes en behandlingsvejledning fra Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS), lægemidlet vil ikke blive indplaceret i behandlingsvejledningen fra RADS.

9 Referencer

1. Landsdaekkende database for kræft i tyk-og endetarm (DCCG.dk). 2018.
2. Screening for tarmkræft | Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/forebyg/screening/screening-tarmkraeft/>
3. Statistik om endetarmskræft og analkræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 18. maj 2020]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/endetarmskraeft-rektumcancer/statistik-endetarmskraeft/>
4. Statistik om kræft i tyktarmen - Kræftens Bekæmpelse. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/tyktarmskraeft-coloncancer/statistik-tyktarmskraeft/>
5. Dreier Christensen T, Andreas Palshof J, Ole Larsen F, Svenstrup Poulsen T, Høgdall E, Pfeiffer P, et al. Acta Oncologica Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer Associations between primary tumor RAS, BRAF and PIK3CA mutation status and metastatic site in patients with chemo-resistant metastatic colorectal cancer. 2018; Tilgængelig fra: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ionc20>
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer special articles Annals of Oncology. *Ann Oncol.* 2016;27:1386–422.
7. Caputo F, Santini C, Bardasi C, Cerma K, Casadei-Gardini A, Spallanzani A, et al. BRAF-mutated colorectal cancer: Clinical and molecular insights. Bd. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
8. Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF mutation frequency and marked survival differences in subgroups according to KRAS/BRAF mutation status and tumor tissue availability in a prospective population-based metastatic colorectal cancer cohort. *PLoS One.* 2015;10(6). Tilgængelig fra: </pmc/articles/PMC4484806/?report=abstract>
9. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, Bodoky G, Prausová J, Garcia-Carbonero R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. *Ann Oncol.* 2019;30(1):124–31.
10. 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. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1908075>
11. Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The Prognostic Value of BRAF Mutation in Colorectal Cancer and Melanoma: A Systematic Review and Meta-Analysis; Tilgængelig fra: www.plosone.org
12. Qvortrup C, Klinik O, Kell Østerlind R, Afd O, Hospital H, Nørgård L, et al. DCCG'S NATIONALE RETNINGSLINJER FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KOLOREKTAL CANCER Medicinsk onkologisk behandling af metastaserende kolorektal cancer Ansvarlige.
13. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015;112(12):1888–94.
14. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and

panitumumab: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2015;51(5):587–94.

15. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende tyk- og endetarmskræft

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Thomas Linemann (projekt- og metodeansvarlig) Dorthea Elise Christiansen (projektgruppe) Louise Greve Dal (sundhedsøkonom) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. juli 2020	Godkendt af Medicinrådet.