

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018\_024: Enkorafenib i  
kombinasjon med binimetinib til  
behandling av inoperabelt eller  
metastaserende melanom med  
BRAF V600-mutasjon

Oppsummering av dokumentasjon

25-02-2019

Statens legemiddelverk

<b>Bestilling:</b>	ID2018_024: Encorafenib i kombinasjon med binimetinib - Behandling av voksne pasienter med ikke-operabel eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon
<b>Forslagstiller:</b>	Myndighet, Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Pierre Fabre Pharma Norden AB
<b>Preparat:</b>	Braftovi og Mektovi
<b>Virkestoff:</b>	enkorafenib og binimetinib
<b>Indikasjon:</b>	Enkorafenib i kombinasjon med binimetinib er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon
<b>ATC-nr:</b>	L01XE46 og L01XE41
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16-02-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-11-2018
Rapport ferdigstilt:	25-02-2018
Saksbehandlingstid:	91 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutreder:	Kirsti Hjelme

## Bakgrunn

Enkorafenib (Braftovi) og binimetinib (Mektovi) i kombinasjon fikk markedsføringstillatelse i Norge 20-09-2018 til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Enkorafenib er en ny BRAF-hemmer og binimetinib en ny MEK-hemmer.

Fra før finnes BRAF-hemmerne dabrafenib (Tafinlar) og vemurafenib (Zelboraf) og MEK-hemmerne trametinib (Mekinist) og kobimetinib (Cotellic). BRAF-hemmerne er besluttet innført ved inoperabelt eller metastaserende melanom (ID2014\_031) i monoterapi og i kombinasjon med MEK-hemmer (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + kobimetinib), og inngår i eksisterende LIS anbud. Kombinasjonen som har lavest legemiddelkostnad med gjeldende LIS-priser skal brukes.

LIS onkologisk spesialistgruppe har vurdert at enkorafenib + binimetinib kan inngå i anbudskonkurransen med vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib. Pierre Fabre har levert tilbud på Braftovi og Mektovi til LIS onkologi-anbudet. Behandlingskostnader ved bruk av enkorafenib + binimetinib sammenlignet med de øvrige BRAF-MEK kombinasjonene vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

Legemiddelverket har gjort en kort oppsummering av effekt og sikkerhet, pasientpopulasjon og plassering i behandlingstilbudet for enkorafenib og binimetinib til behandling av inoperabelt eller

metastaserende melanom. Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med enkorafenib + binimetinib er kostnadseffektiv.

## **Behandling med enkorafenib og binimetinib (1, 2)**

### *Indikasjon*

Enkorafenib og binimetinib i kombinasjon er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon.

Før behandling med BRAF- og MEK-hemmer igangsettes, må BRAF V600-mutasjonsstatus for pasientens tumor være bekreftet med en validert test.

### *Virkningsmekanisme*

BRAF er et sentralt protein i MAPK-signalveien, en viktig signalvei i reguleringen av cellevekst og celledeling. Om lag halvparten av melanomtumor har en mutasjon i BRAF-genet – en BRAF V600-mutasjon. Mutert BRAF gir ukontrollert aktivering av MEK1 og MEK2 i MAPK-signalveien, som i sin tur aktiverer ERK og dermed forårsaker ukontrollert deling av tumorcellene. BRAF- og MEK-hemmere blokkerer hhv. BRAF V600 og MEK1 og MEK2, og hemmer dermed celledeling som er aktivert av MAPK-signalveien. Ved å kombinere en BRAF-hemmer med en MEK-hemmer, hemmes reaktivering av MAPK-signalveien via MEK1/2, noe som forbedrer klinisk effekt, forsinker resistensutvikling og reduserer bivirkninger av BRAF-hemming.

### *Dosering*

Enkorafenib og binimetinib er til peroral bruk. Anbefalt dose av enkorafenib er 450 mg (seks 75 mg kapsler) én gang daglig. Anbefalt dose av binimetinib er 45 mg (tre 15 mg tabletter) to ganger daglig med 12 timers mellomrom, som gir en total daglig dose på 90 mg. Preparatomtalen gir anbefalinger om dosereduksjon, midlertidig behandlingsavbrudd eller seponering av behandlingen ved bivirkninger.

## **Pasientgrunnlag i Norge**

Det var ca. 190 pasienter som fikk utlevert en BRAF-hemmer (dabrafenib eller vemurafenib) i 2017 ifølge Reseptregisteret, og det var 165 pasienter som fikk utlevert en MEK-hemmer (trametinib, kobimetinib). BRAF-hemmer kan brukes alene eller i kombinasjon med MEK-hemmer. MEK-hemmer brukes ikke alene. Data fra Reseptregisteret viser at de fleste får BRAF- og MEK-hemmer i kombinasjon.

## **Behandling i norsk klinisk praksis**

Helsedirektoratet har utgitt «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer» (3). Til pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF-mutasjon anbefaler retningslinjene PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) i førstelinje, og BRAF-hemmer alene eller i kombinasjon med MEK-hemmer i andrelinje. Ipilimumab er også et alternativ i andrelinjebehandling. For pasienter med stor tumorbyrde og rask progresjon kan BRAF-MEK kombinasjon vurderes i førstelinje.

## Alvorlighet og prognosetap

Pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom har dårlig prognose. Alvorlighetskriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i dette tilfellet.

## Effekt

Effekt og sikkerhet av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib er vist i studien COLUMBUS, en 2-delt fase III, randomisert, åpen, multisenterstudie hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600 E- eller K-mutasjon (4, 5). Del 1 av COLUMBUS er relevant for denne metodevurderingen. I del 1 ble pasientene randomisert (1:1:1) til peroral behandling med enkorafenib 450 mg daglig og binimetinib 45 mg to ganger daglig (n = 192), enkorafenib 300 mg daglig (n = 194), eller vemurafenib 960 mg to ganger daglig (n = 191). Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter AJCC stadium<sup>1</sup> (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b vs. IVM1c) og ECOG funksjonsstatus<sup>2</sup> (0 vs. 1) og tidligere immunterapi for inoperabelt eller metastaserende sykdom (ja vs. nei). Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) for enkorafenib + binimetinib sammenlignet med vemurafenib vurdert av en blindet, uavhengig komité (BIRC). Total overlevelse (OS) var et av de sekundære endepunktene.

Inkluderte pasienter hadde median alder 56 år (20 – 89) og 58 % var menn. Ved baseline hadde 72 % av pasientene ECOG-funksjonsstatus 0, 95 % hadde metastaserende sykdom og 64 % stadium IVM1c, 27 % hadde forhøyet serum LDH<sup>3</sup>, 45 % hadde minst 3 organer med tumorinfiltrasjon, og 3,5 % hadde hjernemetastaser. Det var totalt 27 pasienter (5 %) som tidligere hadde fått anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab, inkludert 22 pasienter i metastatisk setting og 5 pasienter i adjuvant setting.

Median eksponeringsvarighet var 11,7 måneder for pasienter behandlet med enkorafenib + binimetinib, 7,1 måneder for pasienter behandlet med enkorafenib og 6,2 måneder for pasienter behandlet med vemurafenib.

Resultatene viste signifikant bedre PFS og OS for pasienter behandlet med enkorafenib + binimetinib sammenlignet med pasienter behandlet med vemurafenib. Etter seponering av studiemedisin var det ved seneste data cut-off (07-11-2017) 42 % av pasientene i enkorafenib + binimetinib-armen, 62 % i vemurafenib-armen og 56 % i enkorafenib-armen som fikk etterfølgende behandling, hovedsakelig anti-PD1/PD-L1 immunterapi og/eller ipilimumab (5).

---

<sup>1</sup> American Joint Committee on Cancer stadium

<sup>2</sup> Eastern Cooperative Oncology Group funksjonsstatus

<sup>3</sup> Laktat dehydrogenase

Tabell 1 Oppsummering av effektresultater fra COLUMBUS. Dato for cut-off: 07-11-2017 (1)

	enkorafenib + binimetinib (N = 192)	vemurafenib (N = 191)	enkorafenib (N = 194)
<b>Progresjonsfri overlevelse, PFS</b>			
Hendelser	113	118	112
Median, måneder (95% KI)	14,9 (11,0–20,2)	7,3 (5,6–7,9)	9,6 (7,4–14,8)
<b>Totaloverlevelse (OS)</b>			
Hendelser	105	127	106
Median, måneder (95% KI)	33,6 (24,4–39,2)	16,9 (14,0–24,5)	23,5 (19,6–33,6)
OS ved 12 måneder	75,5 %	63,1 %	74,6 %
OS ved 24 måneder	57,6 %	43,2 %	49,1 %

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner enkorafenib + binimetinib med de andre BRAF-MEK kombinasjonene. Pierre Fabre har utført en nettverks metaanalyse (NMA) og indirekte sammenligning (ITC) for å estimere relativ effekt av enkorafenib + binimetinib vs. hhv. vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib. Analysene viste numerisk bedre PFS og OS for enkorafenib + binimetinib, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. For forekomst av bivirkninger (alle  $\geq$  grad 3 og alvorlige) og avslutning av behandling pga. bivirkninger var det heller ikke statistisk signifikant forskjell mellom enkorafenib + binimetinib og de andre BRAF-MEK kombinasjonene. Legemiddelverket har ikke kritisk vurdert innsendt NMA og ITC.

LIS onkologisk spesialistgruppe har vurdert at enkorafenib + binimetinib kan inkluderes i anbudskonkurranse med vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib.

## Sikkerhet

Ved anbefalt dose (n=274) hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom, var de vanligste bivirkningene (> 25 %) hos pasienter behandlet med binimetinib administrert samtidig med enkorafenib: fatigue, kvalme, diaré, oppkast, netthinneløsning, magesmerter, artralgi, økt blodkreatinfosfokinase (CK) og myalgi (1, 2).

Andre viktige bivirkninger som ble rapportert for enkorafenib + binimetinib var venstre ventrikkeldysfunksjon (23/274; 8,4 %), kutant plateepitelkarsinom (9/274; 3,3 %), palmar-plantar erytrodysestesi syndrom (PPES) (17/274; 6,2 %), og blødningshendelser (49/274; 17,9 %) (1, 2). Dette er kjente bivirkninger ved BRAF-MEK-kombinasjoner

De ulike BRAF-MEK kombinasjonene har ulik bivirkningsprofil. Dabrafenib + trametinib er forbundet med pyreksi (rapportert hos 57 % i studien COMBI-d) og vemurafenib + kobimetinib er forbundet med fotosensitivitet (rapportert hos 34 % i studien coBRIM). For enkorafenib + binimetinib ble det i COLUMBUS rapportert pyreksi hos 16 % av pasientene og fotosensitivitet hos 3 % av pasientene.

## Ressursbruk

Kostnader knyttet til oppstart, administrering og monitorering antas å være tilsvarende for de ulike BRAF-MEK-kombinasjonene. Forskjell i ressursbruk mellom alternativene vil derfor avhenge av forskjell i legemiddelkostnad. Behandlingskostnader ved bruk av encorafenib + binimetinib sammenlignet med de øvrige BRAF-MEK kombinasjonene vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp.

## Budsjett

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet. Omsetningen av BRAF- og MEK-hemmere var om lag 66 millioner NOK i 2017 ifølge Reseptregisteret.

## Referanser

1. Preparatomtale Braftovi [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_no.pdf).
2. Preparatomtale Mektovi [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mektovi-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/mektovi-epar-product-information_no.pdf).
3. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer: Helsedirektoratet; 2018 [Available from: [https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1468/IS-2723\\_Handlingsprogram\\_maligne\\_melanomer.pdf](https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1468/IS-2723_Handlingsprogram_maligne_melanomer.pdf).
4. Braftovi: EPAR - Public assessment report: European Medicines Agency (EMA); 2018 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/braftovi-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalá M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1315-27.