



(20484/20155) MEKINIST/TAFINLAR, Novartis Pharma Schweiz AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2018

1 Zulassung Swissmedic

MEKINIST wurde von Swissmedic per 22. Februar 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

„Mekinist in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (V600E oder V600K).“

TAFINLAR wurde von Swissmedic per 9. Februar 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

„Tafinlar in Kombination mit Trametinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (V600E/K).“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Die Arzneimittel sind aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges. Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges.

Die beiden Haupt-Studien sind die Studie MEK115306 (COMBI-d) und die Studie MEK116513 (COMBI-v). Neu wurden die entsprechenden Verlängerungsstudien eingereicht sowie eine 5-Jahres-Analyse der Phase-II-Studie BRF113220.

Studie 1 – MEK115306 (COMBI-d)

Long G. V. et al (2014). Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-88

Long G. V. et al. (2015). Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386(9992): 444-51

Schadendorf, D. et al. (2015). Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. *Eur J Cancer* 51(7): 833-840

Long, G. V. et al. (2017). Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Annals of Oncology* 28(7): 1631-1639

Design

Die Studie MEK115306 war eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombination Dabrafenib/ Trametinib vs. Dabrafenib/ Placebo in der Erstlinien-Therapie bei Patienten mit nicht-reserzierbarem (Stadium IIIC) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom der Haut mit der BRAF-V600E/K-Mutation.

Intervention

423 Patienten wurden 1:1 randomisiert, entweder in den Kombinationstherapie-Arm (N = 211, 1x täglich Trametinib 2mg und 2x täglich Dabrafenib 150mg) oder in den Monotherapie-Arm mit Dabrafenib (N = 212, 2x täglich Dabrafenib 150mg).

Primärer Endpunkt PFS

- Primäranalyse PFS August 2013 und Analyse 2 im Januar 2015

	Dabrafenib + Trametinib (N = 211)	Dabrafenib + Placebo (N = 212)	Dabrafenib + Trametinib (N = 211)	Dabrafenib + Placebo (N = 212)
Zeitpunkt des Datenschnitts	26. August 2013 Analyse 1 (Primäranalyse des PFS)		12. Januar 2015 Analyse 2 (Hauptanalyse des OS)	
Medianes PFS (Mt.) (95%KI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)
Hazard Ratio (95 %-CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
p-Wert	0,03		< 0,001	

- Analyse vom Februar 2016
3-Jahres-PFS-Rate 22% (Kombinationstherapie) vs. 12% (Monotherapie) in der ITT-Population
(zum Vergleich 2-Jahres-PFS-Rate 30% versus 16%)

Sekundärer Endpunkt OS

- Analyse zum Gesamtüberleben Januar 2015:
Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Studienbehandlung betrug 20 Monate im Kombinationstherapie-Arm und 16 Monate im Dabrafenib-Monotherapie-Arm. Die Studie MEK115306 zeigte eine statistisch signifikante Senkung des Todesrisikos um 29% im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zum Dabrafenib-Monotherapie-Arm (HR = 0,71, 95%-CI: 0,55, 0,92; p = 0,011). Das mediane OS betrug 25,1 Monate im Kombinationstherapie-Arm und 18,7 Monate im Dabrafenib-Monotherapie-Arm. Die ermittelten OS-Raten für 12 Monate (74%) und 24 Monate (51%) waren im Kombinationsarm höher als im Dabrafenib-Monotherapie-Arm (68% und 42%).
- Analyse vom Februar 2016
3-Jahres-OS-Raten: 44% vs. 32% (HR = 0.75, 95%-CI: 0.58, 0.96)

Studie 2 – MEK116513 (COMBI-v)

Robert, C. et al. (2014). Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372(1): 30-39

Robert, C. et al. (2015). Two-Year Estimate of Overall Survival in COMBI-v, a Randomized, Open-Label, Phase 3 Study Comparing the Combination of Dabrafenib and Trametinib vs Vemurafenib as First-Line Therapy in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-Positive Cutaneous Melanoma. Presentation at European Cancer Congress, Vienna, Austria

Grob, J. J. et al. (2015). Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomized trial. Lancet Oncol 16(13): 1389-1398

Robert, C. et al. (2016). Three-Year Estimate of Overall Survival in COMBI-v, a Randomized Phase 3 Study Evaluating First-Line Dabrafenib + Trametinib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K-Mutant Cutaneous Melanoma (Oral Presentation LBA40). ESMO 2016. Copenhagen

Design

Die Studie MEK116513 war eine 2-armige, randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich der Kombinationstherapie Trametinib /Dabrafenib vs. der Vemurafenib-Monotherapie bei BRAF-V600-Mutations-positivem metastasiertem Melanom.

Intervention

Insgesamt wurden 704 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und entweder dem Kombinationstherapie-Arm (1x täglich Trametinib 2mg und 2x täglich Dabrafenib 150mg) oder dem Vemurafenib-Monotherapie-Arm (2x täglich 960mg) zugewiesen.

Primärer Endpunkt OS

- Interims-Analyse/Primäranalyse OS April 2014
Unter der Kombination waren 100 (28%) und unter Vemurafenib 122 Todesfälle (35%) aufgetreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Studienbehandlung betrug 11 Monate im Kombinationstherapie-Arm und 10 Monate im Vemurafenib-Arm. In der Studie MEK116513 wurde eine statistisch signifikante Senkung des Todesrisikos von 31% im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zu Vemurafenib (HR = 0,69, 95%-CI: 0,53, 0,89; p = 0,005) aufgezeigt. Das mediane OS wurde für den Kombinationstherapie-Arm noch nicht erreicht und betrug für den Vemurafenib-Monotherapie-Arm 17.2 Monate.
Patienten unter Vemurafenib konnten nach der Interims-Analyse in den Dabrafenib+Trametinib-Arm wechseln.
- 2-Jahres-OS-Analyse März 2015, Follow-up 19 Mt.
Gemäss Präsentation am ECCO-ESMO-Kongress 2015 (kein Censoring) betrug das OS im Vemurafenib-Monotherapie-Arm 18 Monate und das OS im Kombinationstherapie-Arm >25.6 Monate (noch nicht final).
- 3-Jahres-OS-Analyse Juli 2016, Follow-up 23 Mt.
3-Jahres OS-Rate: 45% vs. 31%
Dabrafenib+Trametinib (N=352): medianes OS 26.1 Mt. (95%-CI, 22.6, 35.1) (162 zensierte Patienten)
Vemurafenib (N= 352): medianes OS 17.8 Mt. (95%-CI, 15.6, 20.7) (128 zensierte Patienten)
HR 0.68 (95%-CI, 0.56, 0.83)
Der Vemurafenib-Arm beinhaltet 34 Patienten (10%), welche in den Kombinations-Arm gewechselt haben (Cross-Over).

Sekundärer Endpunkt PFS

- Das PFS (investigator assessed) im Kombinationstherapie-Arm betrug bei der Primäranalyse 12.6 Monate vs. 7.3 Monate im Dabrafenib-Monotherapie-Arm. (independent review committee 11.4 vs. 7.3 Mt.; p<0.001)
- 3-Jahres-Daten:
3-Jahres-PFS-Rate: 24% vs. 10%
Dabrafenib+Trametinib (N=352): medianes PFS 12.1 Mt. (95%-CI, 9.7, 14.7)
Vemurafenib (N= 352): medianes PFS 7.3 Mt. (95%-CI, 5.7, 7.8)

Studie 3 – BRF113220 - Part C – Phase II

Long, G. V. et al. (2017). Long-Term Outcomes in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. J Clin Oncol: JCO2017741025

Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem Melanom erhielten den BRAF-Inhibitor Dabrafenib und den MEK Inhibitor Trametinib in Kombination oder eine Dabrafenib-Monotherapie.

Patienten welche die Dabrafenib-Monotherapie (2x150mg) erhielten, konnten in den Kombinations-Arm (2x150mg Dabrafenib + 1x2mg Trametinib) wechseln (Cross-Over).

Die OS- und PFS-Raten sind nach 5 Jahren in der ITT-Population unter der Kombinationstherapie höher als unter der Monotherapie (PFS 13% vs. 3%, OS 28% vs. 21%).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib wurde in den beiden Phase-III-Studien geprüft (MEK115306 und MEK116513). Gemäss Fachinformation vom 21. September 2017 waren die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) ($\geq 20\%$) Pyrexie, Müdigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schüttelfrost, Diarrhö, Ausschlag, Arthralgie, Hypertonie, Erbrechen, peripheres Ödem und Husten.

Gemäss Angaben aus der Publikation von Robert C. et al (2014) waren unter der Kombination MEKINIST/ TAFINLAR v.a. die UAW Pyrexie (53% vs. 21%), Schüttelfrost (31% vs. 8%) und Erbrechen (29% vs. 15%) häufiger als unter der ZELBORAF-Monotherapie (Vemurafenib). Kutane Plattenepithelkarzinome und andere hyperproliferative Hauterscheinungen wurden hingegen unter der Kombinationstherapie weniger häufig beobachtet als unter einer BRAF-Monotherapie.

Unter ZELBORAF waren v.a. die UAW Arthralgie (51% vs. 24%) und Hautausschlag (43% vs. 22%) häufiger als unter der Kombination MEKINIST/ TAFINLAR.

3-Jahres-Daten COMBI-v-Studie:

Es sind keine neuen/unerwartete Sicherheitssignale aufgetreten

3-Jahres-Daten der COMBI-d-Studie:

- >1 Grad 3/4 AEs (adverse events): 48% (Dabrafenib+Trametinib) vs. 50% (Dabrafenib)
- Schwere AEs: 45% vs. 38%
- AEs mit $>10\%$ höherer Inzidenz bei Dabrafenib+Trametinib versus Dabrafenib: Pyrexie (59% vs. 33%), Schüttelfrost (32% vs. 17%), Durchfall (31% vs. 17%), periphere Ödeme (22% vs. 9%), Erbrechen (26% vs. 15%)
- AEs mit $>10\%$ höherer Inzidenz bei Dabrafenib versus Dabrafenib+Trametinib: Hyperkeratose (35% vs. 7%), Alopezie (28% vs. 9%), Hautpapillome (22% vs. 2%)
- Weitere AEs mit höherer Inzidenz im Monotherapie-Arm: Palmoplantare Hyperkeratose, SCC/KA, Basalzellkarzinom

Die Frequenz der häufigsten Kombinations-assoziierten AEs erhöhte sich nicht um mehr als 2% im Verlauf der zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten. Die Inzidenz der wichtigsten Haut-AEs wie palmoplantare Hyperkeratose, SCC/KA und Basalzellkarzinom erhöhte sich nicht $>1\%$ im Kombinationsarm mit verlängertem Follow-up. Zudem wurden keine neuen primären Melanome beobachtet.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Bei Anwendung von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib beträgt die empfohlene Dosis Trametinib 2 mg oral einmal täglich und die empfohlene Dosis Dabrafenib 150 mg oral zweimal täglich. Die in der SL aufgeführten Packungen ermöglichen somit bei obiger Dosierung eine Therapiedauer von 7 bzw. 30 Tagen.

Beim Auftreten von UAW können Dosisreduktionen, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Therapie erforderlich sein. Die Trametinib-Dosis resp. die Dabrafenib-Dosis kann in mehreren Schritten reduziert werden von 2mg/d zu 1.5mg/d auf 1mg/d resp. von 2x 150mg zu 2x 100mg zu 2x 75mg auf 2x 50mg. Die Behandlung sollte bis zu Progression der Erkrankung bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden.

Medizinischer Bedarf

In der Therapie des metastasierten Melanoms besteht weiterhin ein Verbesserungspotential. Die mittlere Überlebensdauer der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom (Stadium IV mit Fernmetastasen) liegt unter Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren bei ca. 16-20 Monaten. Für die Melanome mit einer BRAF V600 Mutation besteht ein Bedarf an verbesserten Therapiemöglichkeiten, da diese unbehandelt mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert werden und eher jüngere Patienten betroffen sind. Seit der befristeten Aufnahme im Juli 2016 wurden die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom erweitert. Es besteht nach wie vor ein medizinischer

Bedarf für wirksame Therapien für Patienten mit BRAF-Mutation und nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung sowie der Bedarf an Studien zur Klärung der optimalen Therapiesequenz für die Behandlung dieser Patienten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Die Arzneimittel sind unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung (identisch für MEKINIST und TAFINLAR):
„Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (V600E oder V600K). Therapie nur bis zur Progression der Krankheit. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes. Die Firma Novartis Pharma Schweiz AG vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf die Kombination von Mekinist und Tafinlar dem Krankenversicherer für jede bezogene Packung Mekinist (=Indikator für einen Behandlungszyklus) einen Prozentsatz von 20.92% auf den Fabrikabgabepreis jeder Mekinist-Packung. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung erfolgen.“
- Aufgrund des Preisvergleiches mit der Kombinationstherapie COTELLIC/ZELBORAF auf der Grundlage der Therapiekosten pro 30 Tage unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz und unter Berücksichtigung des zum Zeitpunkt der Beurteilung gültigen Rückvergütungsmodells für COTELLIC/ZELBORAF.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs, dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, BE, FR, AT.
 Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
 APV-Niveau der für das Preismodell berücksichtigten Packungen:
 MEKINIST 2mg 30 Tabl Fr. 5746.25
 TAFINLAR 75mg 120 Tabl Fr. 6621.03
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

MEKINIST

Galenische Form	GTIN	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
0.5mg 7 Filmtabl	7680658830018	Fr. 335.20	Fr. 401.20
0.5mg 30 Filmtabl	7680658830025	Fr. 1436.56	Fr. 1637.05
2mg 7 Filmtabl	7680658830032	Fr. 1340.79	Fr. 1532.00
2mg 30 Filmtabl	7680658830049	Fr. 5746.25	Fr. 6135.90

TAFINLAR

Galenische Form	GTIN	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
50mg 28 Kaps	7680627810010	Fr. 820.18	Fr. 957.95
50mg 120 Kaps	7680627810027	Fr. 3515.06	Fr. 3848.95
75mg 28 Kaps	7680627810034	Fr. 1230.27	Fr. 1410.80
75mg 120 Kaps	7680627810041	Fr. 5272.59	Fr. 5650.40

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2020.