



(20874) BRAFTOVI und (20875) MEKTOVI, Pierre Fabre Pharma AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. April 2024

1 Zulassung Swissmedic

BRAFTOVI wurde von Swissmedic per 18. Dezember 2020 mit folgender Indikation zugelassen:

„Encorafenib in Kombination

- *mit Binimetinib ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.*
- *mit Cetuximab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vorthherapie erhalten haben, angezeigt (siehe Abschnitte «Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen» und «Wirk-mechanismus/Pharmakodynamik»).*“

MEKTOVI wurde von Swissmedic per 1. November 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

„Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation angezeigt.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Beim Melanom mit BRAF-V600-Mutation liegt eine Überaktivierung des ERK/MAPK-Signalwegs vor. Diese Mutation führt zu einem dauerhaft aktivierten BRAF-Protein. Diese Überaktivierung resultiert wiederum in einer erhöhten Stimulation und Phosphorylierung der Effektorproteine MEK (MAPK/ERK-Kinase) und ERK, die das Überleben und die Proliferation der Melanomzellen sowie die Metastasierung und die Tumorbildung sowie die Angiogenese begünstigen.

Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK Signalübertragungsweges.

Die Kombination Encorafenib/Binimetinib hemmt zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges.

Standard of Care

Bisher in dieser Indikation eingesetzte Therapien:

- Kombinationstherapien zur BRAF-/MEK-Inhibition beim nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanom sind die in der Schweiz zugelassenen und in der SL aufgeführten Kombinationen ZELBORAF/COTELLIC (Vemurafenib/Cobimetinib) sowie TAFINLAR/MEKINIST (Dabrafenib/Trametinib).

- Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1-Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit CTLA-4-Antikörpertherapie): Pembrolizumab, Nivolumab (beide anti-PD-1), Ipilimumab (anti-CTLA-4).

Studienlage

Die Zulassungsinhaberin hat keine neuen Daten zur Phase-III-Studie COLUMBUS eingereicht. Es liegen dieselben Daten wie beim letzten Gesuch am 5. Termin 2021 vor.

Studie 1 – COLUMBUS

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 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21.

Dummer R. et al. Overall survival in COLUMBUS: A phase 3 trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) vs vemurafenib (VEM) or enco in BRAF-mutant melanoma. Journal of Clinical Oncology 36, no. 15_suppl (May 2018), 9504-9504.

Dummer R. 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: 1315–27.

Liskay G. et al. Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 9512-9512

Ascierto P. et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Eur J Cancer. 2020 Feb;126:33-44. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.016. Epub 2020 Jan 2.

Gogas H. et al. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). Eur J Cancer. 2021 Jul;152:116-128. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.028. Epub 2021 Jun 4.

Dummer R. et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Presentation 2021 ASCO Annual Meeting

Die COLUMBUS-Studie wurde als zweiteilige Phase-III-Studie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom durchgeführt.

Es handelt sich um eine offene, multizentrische, randomisierte klinische Studie, die in zwei Teile gegliedert ist.

Teil 2 wurde aufgenommen, um weitere Informationen bezüglich des Beitrags von Binimetinib zur Wirksamkeit in der Kombination Encorafenib/Binimetinib zu generieren.

Für die Zulassung und die Anwendung am Patienten ist Teil 1 der Studie wesentlich.

Patientenzahlen:

Teil 1:

Insgesamt wurden 577 Patienten im 1:1:1-Verhältnis randomisiert:

- Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (COMBO450): 192 Patienten
- Encorafenib 300 mg (ENCO300): 194 Patienten
- Vemurafenib 960 mg (VEM): 191 Patienten

Teil 2:

Insgesamt wurden 344 Patienten im 3:1-Verhältnis randomisiert:

- COMBO300: 258 Patienten
- ENCO300: 86 Patienten

Wesentliche Einschlusskriterien:

- Männlich oder weiblich, Alter ≥18 Jahre

- Histologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten kutanen Melanoms oder eines Melanoms mit unbekanntem Primärtumor (AJCC v7 Stadium IIIB, IIIC oder IV)
- Dokumentierte BRAF-V600E und/oder -V600K-Mutation im Tumorgewebe vor Studieneinschluss
- Behandlungsnaive Patienten oder Patienten, deren Krankheit während oder nach einer vorherigen Erstlinien-Immuntherapie gegen das lokal fortgeschrittene, nicht-resezierbare oder metastasierte Melanom progredient war.
- Mindestens eine messbare Läsion, die entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1) mittels radiologischer oder photographischer Methoden detektiert wurde.
- ECOG-Performance-Status 0 oder 1
- Adäquate Organfunktionen

Wesentliche Ausschlusskriterien:

- Unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem (Patienten mit stabiler ZNS-Metastasierung konnten eingeschlossen werden)
- Uveal- oder Schleimhaut-Melanom
- Vorgeschichte einer leptomeningealen Metastasierung
- Vorherige Behandlung mit einem BRAF- und/oder MEK-Inhibitor
- Vorangegangene systemische Chemotherapie, extensive Strahlentherapie oder Prüfmedikation, oder Patienten, die mehr als eine Therapielinie mit Immuntherapeutika bei lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom erhalten haben.

Die Stratifizierung erfolgte nach AJCC v7 Stufe (IIIB + IIIC + IVM1a + IVM1b vs. IVM1c), ECOG-PS (0 vs. 1), Anzahl befallene Organe und früherer First-Line-Immuntherapie für nicht-resezierbare oder metastasierte Erkrankungen (ja vs. nein).

Die meisten Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung und befanden sich im Stadium IVM1c (COMBO450: 64%). Bei 45% (COMBO450) waren in den Ausgangsuntersuchungen mindestens 3 Organe vom Tumor befallen. 5% der Patienten (COMBO450) wurden zuvor mit Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD-1/PDL1 oder Ipilimumab) und 27% der Patienten (COMBO450) mit Interferonen oder Interleukinen behandelt. Die Patienten werden bis Tumorprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Die Studie befindet sich weiterhin in der Nachverfolgungsphase.

Teil 1:

3 parallele Behandlungsarme randomisiert im Verhältnis 1:1:1

- Encorafenib 450 mg QD + Binimetinib 45 mg BID (COMBO450)
- Encorafenib 300 mg QD (ENCO300)
- Vemurafenib 960 mg BID (VEM)

Teil 2:

2 parallele Behandlungsarme randomisiert im Verhältnis 3:1

- Encorafenib 300 mg QD + Binimetinib 45 mg BID (COMBO300)
- Encorafenib 300 mg QD (ENCO300)

Eine Dosisreduktion war erlaubt bis minimal 50 mg Encorafenib QD und minimal 15 mg Binimetinib BID.

Primärer Endpunkt Teil 1:

- Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review) Datenschnittpunkt 2016
COMBO450 vs. VEM: medianes PFS unter Encorafenib/Binimetinib 14.9 Monate, unter der Therapie mit Vemurafenib 7.3 Monate (HR [95% KI] = 0.54 [0.41; 0.71], $p < 0.0001$)
- Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review) Datenschnittpunkt 2017:
Medianes Follow-up: 32.1 Monate.
COMBO450 vs. VEM: medianes PFS unter Encorafenib/Binimetinib 14.9 Monate, unter der Therapie mit Vemurafenib 7.3 Monate (HR [95% KI] = 0.51 [0.39; 0.67], $p < 0.0001$)

- Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review) Datenschnittpunkt 15. September 2020:
Minimales Follow-up: 65 Monate.
COMBO450 vs. VEM: medianes PFS unter Encorafenib/Binimetinib 14.9 Monate, unter der Therapie mit Vemurafenib 7.3 Monate (HR [95% KI] = 0.51 [0.40; 0.67])

Sekundäre Endpunkte Teil 1:

- Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review) Datenschnittpunkt 2016:
PFS unter Encorafenib/Binimetinib 14.9 Monate, PFS von Encorafenib 9.6 Monate
HR [95% KI] = 0.75 [0.56; 1.00], p = 0.051

Da mit dieser Analyse keine statistische Signifikanz erreicht wurde, haben die nachfolgenden Analysen in der Hierarchie nur deskriptiven Charakter.

- Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review) Datenschnittpunkt 2017:
COMBO450 vs. ENCO300: HR [95% KI] = 0.77 [0.59; 1.00], p = 0.050
- Gesamtüberleben (OS) Datenschnitt 19. November 2018
Medianes Follow-up: 48.8 Monate
OS unter Encorafenib/Binimetinib 33.6 Monate, OS unter Vemurafenib 16.9 Monate
HR [95% KI] = 0.61 [0.48; 0.79]
- Gesamtüberleben (OS) Datenschnitt 15. September 2020:
Medianes Follow-up: 70.4 Monate.
 - OS unter Encorafenib/Binimetinib 33.6 Monate
 - OS unter Vemurafenib 16.9 Monate (HR [95% KI] = 0.64 [0.50; 0.81])
 - OS-Raten nach 5 Jahren: 34.7% und 21.4% für Encorafenib/Binimetinib bzw. Vemurafenib
- Subgruppenanalyse LDH normal, LDH hoch und >3 involvierte Organe zum Gesamtüberleben (OS) Datenschnitt 15. September 2020:
 - LDH normal unter Encorafenib/Binimetinib 51.7 Monate
 - LDH normal unter Vemurafenib 24.5 Monate
 - LDH hoch unter Encorafenib/Binimetinib 11.4 Monate
 - LDH hoch unter Vemurafenib 9.6 Monate
 - >3 involvierte Organe unter Encorafenib/Binimetinib 11.6 Monate
 - >3 involvierte Organe unter Vemurafenib 10.9 Monate
- Weitere PFS-Analysen (zentraler und lokaler Review)
- Gesamtansprechrate (ORR)
- Krankheitskontrollrate (DCR)
- Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- Dauer des Ansprechens (DoR)
- Resultate (lokaler Review) Datenschnittpunkt 7. November 2017:

Parameter	COMBO450 n=192	VEM n=191	ENCO300 n=194
ORR [%] (95% KI)	76 (69–81)	49 (42–57)	58 (50–65)
CR [%]	19	8	10
PR [%]	56	41	48
SD [%]	17	35	29
DCR [%] (95% KI)	93 (88–96)	84 (78–89)	87 (81–91)
Mediane DoR [Monate] (95% KI)	16.2 (11.1–24.1)	7.7 (5.8–11.0)	14.8 (11.0–16.6)

- Resultate (zentraler Review) Datenschnittpunkt 15. September 2020:

	Encorafenib + Binimetinib (n=192)	Encorafenib (n=191)	Vemurafenib (n=194)
CR	27 (14.1)	15 (7.7)	16 (8.4)
PR	96 (50.0)	85 (43.8)	62 (32.5)
SD	54 (28.1)	63 (32.5)	77 (40.3)

PD	15 (7.8)	31 (16.0)	36 (18.8)
DCR, % (95% KI)	92.2 (87.4–95.6)	84.0 (78.1–88.9)	81.2 (74.9–86.4)
Mediane DoR, Monate	18.6	15.5	12.3

- Sicherheit und Verträglichkeit
- Patient Reported Outcomes (PRO), inkl. der Lebensqualitätsfragebögen FACT-M, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L
- Es zeigte sich, dass für die Kombination Encorafenib + Binimetinib im EORTC QLQ-C30 eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung von Schmerzen und Fatigue, im FACT-M eine Verlängerung der Zeit des körperlichen, des funktionalen und des emotionalen Wohlbefindens, sowie im EQ-5D der Zeit bis zur Verschlechterung auf der Skala um 7 bzw. 10 mm erreicht wurde.
- Verträglichkeit Resultate (Datenschnitt November 2018)
Bei den Patienten, die die Kombinationstherapie Encorafenib + Binimetinib erhielten, verbesserten sich FACT-M und EORTC QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand im Vergleich zu den Patienten, die Vemurafenib erhielten (Unterschiede zum Basislinien-Wert: 3.03 [p<0.0001] für FACT-M und 5.28 [p=0.0042] für EORTC QLQ-C30).
Diese Schätzungen überschreiten die publizierten Cut-off-Werte der minimalen klinisch-relevanten Differenzen (2 Punkte für FACT-M-Subskala und 5 Punkte für EORTC QLQ-C30).
- Allgemeiner Gesundheitszustand nach EORTC QLQ-C30 (Datenschnitt November 2018)
- Melanom-Subskala nach FACT-M (Datenschnitt November 2018)

Sicherheit / Verträglichkeit

Beschreibung Sicherheit aus obgenannter COLUMBUS-Studie:

Datenschnitt 15. September 2020: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (alle Grade) aufgetreten bei 30% oder mehr der Patienten unter BRAFTOVI/MEKTOVI waren Übelkeit (44.3%), Diarrhoe (39.1%), Erbrechen (33.3%), Fatigue (30.2%), Gelenkschmerz (Arthralgie) (30.2%).

Sicherheit und Verträglichkeit aus der Fachinformation:

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Encorafenib (450 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde an 274 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Combo-450-mg-Population bezeichnet) in zwei Phase-II-Studien (CMEK162X2110 und CLG818X2109) und einer Phase-III-Studie (CMEK162B2301) beurteilt.

In der empfohlenen Dosis (n = 274) waren die häufigsten Nebenwirkungen (≥25%) bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom unter Encorafenib in Kombination mit Binimetinib: Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Abdominalschmerz, Arthralgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, und Muskelerkrankung/Myalgie.

Medizinische Leitlinien

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

Melanoma: Cutaneous, Version 1.2023

For patients with documented BRAF V600 mutations, selection between first-line immune checkpoint inhibitors or BRAF-targeted therapy can be difficult given the lack of comparative phase III clinical trials. Clinical trials are underway to address unanswered questions regarding the optimal sequencing and/or combination of these agents. The recommendation for first-line systemic therapy should be informed by the tempo of disease, the presence or absence of cancer-related symptoms, and the patient's personal history of autoimmune disease or estimated risk (based on family history) of triggering autoimmunity by immunotherapy. Given that responses to immune checkpoint inhibitors can take longer to develop, BRAF-targeted therapy may be preferred in cases where the disease is symptomatic or rapidly progressing or the overall health of the patient appears to be deteriorating. Other patients with asymptomatic metastatic melanoma may be good candidates for immune checkpoint inhibitor therapy, as there may be time for a durable antitumor immune response to emerge. Safety profiles

and AE management approaches differ significantly for BRAF-targeted therapy versus immune checkpoint inhibitor therapy; treatment selection should therefore be informed by consideration of the patient's overall health, medical history, concomitant therapies, comorbidities, and compliance.

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

First-line decision between targeted therapies or immunotherapies is currently being studied in prospective trials (SECOMBIT, NCT02631447) to define the best sequencing combination treatment in terms of OS, the primary efficacy variable.

No direct randomised comparison exists between the two approaches, but meta-analyses suggest that, despite better outcome within the first 12 months for targeted therapies, immunotherapy patients may have a better survival after 1 year. Patients for whom immunotherapy can be delivered safely for the first few months, i.e. patients with tumours not progressing very quickly and not immediately threatening an important organ or function, should be considered for immunotherapy first, preserving targeted therapies for the subsequent lines.

Summary of recommendations

PD-1 blockade or PD-1 and ipilimumab are now a standard of care for all patients, regardless of their BRAF status, in the first-line setting [I, A]

ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee

Meta-analyses suggest that, despite better progression-free survival (PFS) and 12-month outcome for targeted therapies, front-line immunotherapy may yield a superior long-term outcome.

Overall, the best sequencing combination is yet to be established. Long-term/durable disease control even after stopping treatment is the most important observation favouring immunotherapy as the first-line choice.

Recommendation 1.1

'Current treatment decisions need to be individualised to the patient and should be based on treatment goals (short-term benefit versus long-term benefit) as well as clinical characteristics [lactate dehydrogenase (LDH), organs involved, performance status (PS), tumour burden, disease progression kinetics], comorbidities and patient preference. Patients for whom immunotherapy can be delivered for the first few months should be considered for immunotherapy first, as it may provide very long-term disease control even after stopping the treatment.

Level of evidence: IV

Strength of recommendation: C

Level of consensus: 93% (25) yes, 7% (2) no (27 voters)

Current trials are investigating the option of a planned switch from targeted therapy to immunotherapy or immunotherapy with intermittent targeted therapy [NCT02631447 (SECOMBIT), NCT03235245 (EORTC-1612-MG), NCT02625337 (IMPemBra), NCT02224781 (DREAMseq)]

S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms

Version 3.3 – Juli 2020

Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD-1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden.

Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.

UpToDate - Systemic treatment of metastatic melanoma with BRAF and other molecular alterations (2023)

Previously untreated patients

Choice of initial therapy — In patients with systemic therapy-naïve BRAF V600 mutant metastatic disease, we recommend combination checkpoint inhibitor immunotherapy with nivolumab plus ipilimumab rather than combination targeted therapy with BRAF plus MEK inhibitors. In a phase III trial,

initial therapy with combination immunotherapy (nivolumab plus ipilimumab) improved overall survival (OS) compared with initial targeted therapy (combination BRAF plus MEK inhibitors). Initial treatment with immunotherapy offers durable responses, long-term OS benefit, and greater treatment-free survival. By contrast, while targeted therapy may initially offer a rapid treatment response, the duration of response is more limited, and most patients with BRAF mutant disease ultimately experience disease progression after initial targeted therapy and require subsequent therapy. Immunotherapy is also less effective when used after targeted therapy. However, targeted therapy is the preferred option for patients who are ineligible for or decline immunotherapy.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Die Kombinationstherapie von Binimetinib und Encorafenib zeigte eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu BRAF-Inhibitoren in Monotherapie (Vemurafenib und Encorafenib), was mit klinischen Daten anderer Kombinationstherapien der BRAF-/MEK-Inhibition übereinstimmt. Das PFS von Binimetinib und Encorafenib ist mit 14.9 Monaten etwas länger als bei anderen BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationsbehandlungen (Trametinib und Dabrafenib = 11.4 Monate; Cobimetinib und Vemurafenib = 12.3 Monate), die Vergleichbarkeit der Studien ist allerdings umstritten. Direkte Vergleichsdaten zu den BRAF-/MEK-Kombinationen MEKINIST/TAFINLAR und ZELBORAF/COTELLIC und auch zu den Immuntherapeutika liegen nicht vor.

Einen indirekten Vergleich zu den BRAF-/MEK-Kombinationen MEKINIST/TAFINLAR und ZELBORAF/COTELLIC hat die Zulassungsinhaberin im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme in die SL vorgelegt.

Was die Studienpopulationen anbelangt, gibt es allerdings Unterschiede, z.B. im Anteil Patienten mit einem erhöhten LDH-Wert.

Patienten unter Dabrafenib/Trametinib mit einem normalen LDH-Wert wiesen in der kombinierten Auswertung der Phase III-Studien COMBI-d und COMBI-v eine 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 43% aus (Robert C. et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019;381:626-36).

Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von Patienten mit einem normalen LDH-Wert unter Binimetinib/Encorafenib betrug 45.1% in der COLUMBUS-Studie.

Michielin O. et al. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. J Immunother Cancer. 2020 Oct;8(2):e000948. doi: 10.1136/jitc-2020-000948. PMID: 33037115; PMCID: PMC7549477.

“The choice between I-O and targeted therapy for treatment-naïve patients with BRAF-mutant disease is difficult because of the lack of data from head-to-head trials. Most clinicians rely on practical experience, real-world and trial data, and expert-opinion publications. However, health economic/quality-of-life (QoL) data and outcomes from other analyzes, such as data modeling, may help to inform decision-making. For example, in a recent matching-adjusted indirect comparison, clinical outcomes with nivolumab plus ipilimumab were compared with dabrafenib plus trametinib or vemurafenib plus cobimetinib combination treatments in patients with BRAF-mutant advanced melanoma.⁴⁷ After adjusting for differences in baseline characteristics, PFS and response outcomes were similar among the treatments; but, beyond 12 months of treatment, nivolumab plus ipilimumab improved OS compared with targeted therapy. This suggests that the survival benefit with combination immunotherapy emerges later and may be more durable than with targeted therapies.”

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die COLUMBUS-Studie konnte eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und eine klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen.

Ein Mehrnutzen gegenüber den BRAF-/MEK-Kombinationen MEKINIST/TAFINLAR und ZELBORAF/COTELLIC wurde weiterhin nicht in einer direkt vergleichenden Studie nachgewiesen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen befristet zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrößen

Die empfohlene Dosierung beträgt 450 mg Encorafenib einmal täglich und 45 mg Binimetinib zweimal täglich.

Bei BRAFTOVI werden die Packungen 28 Hartkapseln 50 mg, 42 Hartkapseln 75 mg und 168 Hartkapseln 75 mg angeboten. Bei MEKTOVI werden die Packungen 84 Filmtabletten 15 mg und 168 Filmtabletten 15 mg angeboten.

Bei der empfohlenen Dosierung sind 6 Kapseln BRAFTOVI einmal täglich und 3 Tabletten MEKTOVI zweimal täglich einzunehmen.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Encorafenib suppresses the RAF/MEK/ERK pathway in tumour cells expressing several mutated forms of BRAF kinase (V600E, D and K). Specifically, encorafenib inhibits in vitro and in vivo BRAF^{V600E, D and K} mutant melanoma cell growth. Encorafenib does not inhibit RAF/MEK/ERK signalling in cells expressing wild-type BRAF.

[...]

The pivotal study CMEK162B2301 (COLUMBUS) was a Phase 3, randomised, open label study comprising 2 parts. [...] The OS analysis will likely be confounded by patients in the monotherapy arms seeking alternative treatments. This early termination is probably inevitable as Combo 450 was being compared to single agent BRAF inhibitor which would not now be considered standard of care in this setting. Patients with V600 mutant tumours would routinely be treated with a BRAF-MEK inhibitor combination. Still, it is accepted that at the time the trial was designed, the combination of BRAF/MEK inhibitor was not the SoC..

[...]

Encorafenib in combination with binimetinib in patients with brain metastases

There are limited efficacy data with the combination of encorafenib and binimetinib in patients with a BRAF V600 mutant melanoma which have metastasised to the brain (see section 5.1).

[...]

Supportive data is provided from Study CLGX818X2109 (LOGIC 2), an open-label, single arm, Phase 2 trial. Data has been provided from a subsection of patients (n=75) in Part 1 – Group A – no prior treatment with a BRAF inhibitor. There was no pre-defined efficacy endpoint but ORR, PFS, DOR, TTR and DCR were evaluated and provided supportive evidence of efficacy.

[...]

The median PFS of single agent vemurafenib (7.3 months) was consistent with what has been seen in previous studies and, it was noted that the median PFS of the Combo 450 (14.9 months) was longer than that reported for other BRAF- MEK inhibitor combination treatments (median PFS for trametinib and dabrafenib = 11.4 months; cobimetinib and vemurafenib = 12.3 months).

[...]

A warning has been included in section 4.4 of the SmPC to inform treating physicians that it appears that patients who have received prior BRAF treatment seem to have lower efficacy when treated with the combination.

[...]

Nevertheless, the indication does not specify the line of treatment as it is left to the treating physician and clinical practice to determine the best treatment algorithm for an individual patient. Section 5.1 of the SmPC describes the patient population that was included in trial.

FDA

There is no identified advantage for encorafenib and binimetinib over other available RAF and MEK inhibitor combinations, but it is acknowledged that modest differences in side effect profiles may provide options for individualized treatment selection for specific patients.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG (21.12.2018)

Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Somit gibt es für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegen-über Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist ein Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

G-BA (22.03.2019)

a) Erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib
oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hier-von ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

NICE (27.02.2019)

- 1.1 Encorafenib with binimetinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma in adults. It is recommended only if the company provides encorafenib and binimetinib according to the commercial arrangements.

Why the committee made these recommendations

[...]

There are no trials directly comparing it against dabrafenib with trametinib. But compared indirectly, encorafenib with binimetinib appears to be as effective as dabrafenib with trametinib. [...]

- 3.2 The committee acknowledged that the management of unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma is changing rapidly with the availability of new immunotherapy and other treatments. The clinical experts explained that standard treatment is either immunotherapies such as nivolumab, ipilimumab or pembrolizumab (alone or in combination) or targeted therapy. Targeted therapy is usually dabrafenib in combination with trametinib but sometimes dabrafenib, trametinib or vemurafenib are taken alone. The clinical experts explained that there is no consensus on whether first-line treatment should be targeted therapies or immunotherapies. They noted that there may be a preference to use immunotherapies first-line for people who have a good performance status, however this is not standard practice across the NHS.

[...]

- 3.3 The clinical evidence comes from COLUMBUS. This is an open-label, randomised trial of encorafenib plus binimetinib compared with vemurafenib in people with unresectable or metastatic

BRAF V600 mutation-positive melanoma. It included people who had not had treatment for advanced disease, and people with disease that had progressed on or after first-line immunotherapy. The ERG explained that very few people in COLUMBUS had brain metastases, and that people with a poor performance status (2 or above) were excluded from the trial. [...]

SMC (10.02.2020)

ADVICE: following a resubmission assessed under the end of life and orphan medicine process **encorafenib (Braftovi®)** is accepted for use within NHSScotland

Indication under review: In combination with binimetinib for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

Progression-free survival was significantly longer in the encorafenib plus binimetinib group compared with BRAF inhibitor monotherapy in a phase III study of patients with unresectable or metastatic BRAF V600 melanoma.

This advice applies only in the context of approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangements delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or PAS/ list prices that are equivalent or lower.

This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.

NCPE (23.01.2019)

A full HTA is recommended to assess the clinical effectiveness and cost effectiveness of encorafenib and binimetinib compared with the current standard of care, on the basis of the proposed price relative to currently available therapies.

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations; May 2019

HAS (12.06.2019)

Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- un gain en survie sans progression de 7,6 mois démontrée dans une étude randomisée pour l'association encorafenib (450 mg) - binimetinib (90 mg) versus le vemurafenib en monothérapie, traitement comparateur admis à la date de réalisation de l'étude (HR = 0,54 (IC95% = [0,41-0,71])),
 - une absence d'amélioration de la survie globale démontrée pour l'association encorafenib (450 mg) - binimetinib (90 mg) compte tenu du test hiérarchisé prévoyant cette analyse en 4ème critère de jugement hiérarchisé, alors que le 2ème critère de jugement hiérarchisé était non significatif,
 - une absence de donnée robuste sur la qualité de vie considérant le schéma d'étude en ouvert,
- la Commission considère que l'association BRAFTOVI/MEKTOVI n'apporte pas d'ASMR (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs pertinents (cf. chapitre 06). [...]

Place de BRAFTOVI-MEKTOVI dans la stratégie thérapeutique

Avec une démonstration d'un gain sur la PFS par rapport au vemurafenib, comme pour les autres associations anti-BRAF/anti-MEK, et malgré l'absence de démonstration sur la survie globale, contrairement aux autres associations anti-BRAF/anti-MEK par rapport à la monothérapie par vemurafenib ou dabrafenib, la Commission considère que l'association encorafenib-binimetinib est une option thérapeutique en 1ère ligne de traitement de patients adultes atteints de mélanome non résectable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

[...]

Résumé & discussion

[...]

Une comparaison indirecte de l'association encorafenib/binimetinib par rapport aux autres associations d'inhibiteurs BRAF et MEK a été réalisée, mais elle ne permet pas de tirer de conclusion sur ces comparaisons, étant donné le caractère exploratoire, sans interprétation possible dans une démarche hypothético-déductive. [...]

CADTH (26.07.2021)

The clinical experts consulted during this review noted that both vemurafenib and encorafenib monotherapies were not considered as relevant comparators in the current standard practice in Canada.

Combination therapies with BRAF and mitogen/extracellular signal-regulated kinase (MEK) inhibitors

(BRAFi/MEKi) and immunotherapy agents were identified as the key comparators for encorafenib-binimetinib for the treatment of unresectable or metastatic melanoma in patients with BRAF V600 mutations. In the absence of head-to-head trials, pERC considered indirect evidence from 4 network meta-analyses (NMAs). Despite limitations and uncertainty in the NMAs, including differences in trial methodology, the results of the NMAs suggested that the efficacy of encorafenib-binimetinib is similar to the combination therapies dabrafenib-trametinib and vemurafenib-cobimetinib in terms of OS and PES.

To ensure cost-effectiveness, the cost of reimbursing encorafenib in combination with binimetinib should be no higher than the least costly BRAFi/MEKi combination.

Medizinischer Bedarf

Es besteht nach wie vor ein medizinischer Bedarf für wirksame Therapien für Patienten mit BRAF-Mutation und nicht resezierbarem Melanom oder metastasierter Erkrankung, da diese unbehandelt mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert wird.

Die optimale Therapiesequenz zwischen Immuntherapie und BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination ist weiterhin nicht abschliessend geklärt.

Eine mögliche Therapiesequenz beinhaltet eine BRAF/MEK-Behandlung, die vor dem Fortschreiten der Krankheit in eine Kombinationsimmuntherapie-Behandlung (PD-1-Inhibitor und CTLA4-Inhibitor) übergeht.

In der SECOMBIT-Studie wurde die optimale Therapiesequenz untersucht.

SECOMBIT-Studie (NCT02631447)

Abstract LBA45: Ascierto P.A. et al. First report of efficacy and safety from the phase II study SECOMBIT (SEquential COMBo Immuno and Targeted therapy study). Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325

Es handelt sich um eine Investigator-initiierte, internationale, multizentrische, offene, Phase-II-Studie zur sequenziellen Behandlung mit zielgerichteter Therapie und kombinierter Immuntherapie (Encorafenib + Binimetinib oder Ipilimumab + Nivolumab).

Wichtigste Einschlusskriterien:

- ECOG 0-1
- Fortgeschrittenes / metastasiertes Melanom mit BRAF-V600E/K-Mutation
- Therapie-naiv bezüglich der fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankung
- Messbare Erkrankung (RECIST v1.1)
- Keine aktiven Hirnmetastasen

Arm A (n=69):

Zielgerichtete Therapie (Encorafenib + Binimetinib) → Progress → Immuntherapie (Ipilimumab 3 mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg q3w, 4 Zyklen, gefolgt von Nivolumab 3 mg/kg q2w)

Arm B (n=71):

Immuntherapie (Ipilimumab + Nivolumab) → Progress → zielgerichtete Therapie (Encorafenib + Binimetinib)

Arm C (n=69):

Initiale Therapie mit Encorafenib + Binimetinib für 8 Wochen und direkter Wechsel auf Ipilimumab + Nivolumab ohne zwischenliegende Progression mit späterem Rückwechsel auf die zielgerichtete Therapie im Falle einer Progression.

In Arm A der SECOMBIT-Studie wurde ein im Vergleich zu COLUMBUS prognostisch ungünstigeres Kollektiv eingeschlossen; so wiesen in SECOMBIT 41% der Patienten ein erhöhtes LDH-Level auf (COLUMBUS: 29%).

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) nach 2 Jahren. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32.2 Monaten wurde das mediane OS in keinem Arm erreicht. Die 2-Jahres- und 3-Jahres-OS-Raten betrugen 65% bzw. 54% in Arm A, 73% bzw. 62% in Arm B und 69% bzw. 60% in Arm C. Die SECOMBIT-Studie zeigt, dass Patienten mit BRAFV600-mutiertem Melanom einen Überlebensvorteil aus einer Kombinationsimmuntherapie als Erstlinientherapie ziehen.

Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib (EBIN) NCT03235245

Auch die Phase-II-Studie EBIN untersucht eine Therapiesequenz mit BRAF-/MEK-Behandlung (Encorafenib + Binimetinib), die vor dem Fortschreiten der Krankheit in eine Kombi-Immuntherapie-Behandlung (Nivolumab + Ipilimumab) übergeht. Nach der Progression ist eine weitere BRAF-/MEK-Behandlung vorgesehen.

BRAFTOVI/MEKTOVI stellt nach COTELLIC/ZELBORAF und MEKINIST/TAFINLAR die dritte BRAF-/MEK-Behandlung dar. Ein Mehrnutzen im Vergleich zu den zwei schon vergüteten Therapien derselben Arzneimittelklassen wurde nicht aufgezeigt. Das BAG stuft den medizinischen Bedarf als gering ein.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz in der Behandlung des metastasierten Melanoms dürfte aufgrund der neusten Studienergebnisse (DREAMseq) in Fachkreisen neu diskutiert werden. Die Packungsgrössen und Dosisstärken werden als zweckmässig erachtet, auch wenn die grosse Anzahl an einzunehmenden Kapseln und Tabletten als eher problematisch für die Compliance erachtet wird.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden TQV für die Kombinationstherapie BRAFTOVI + MEKTOVI: KEYTRUDA Monotherapie, OPDIVO Monotherapie und OPDIVO + YERVOY Kombinationstherapie
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 5. März 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.97/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1304/DKK und Fr. 0.0847/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
BRAFTOVI 28 Kapseln, 50 mg	Fr. 563.97
BRAFTOVI 42 Kapseln, 75 mg	Fr. 1'280.48
BRAFTOVI 168 Kapseln, 75 mg	Fr. 5'026.44
MEKTOVI 84 Filmtabletten, 15 mg	Fr. 2'147.80
MEKTOVI 168 Filmtabletten 15 mg	Fr. 4'306.88

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet, woraus für die 28-tägige Kombinationstherapie ein wirtschaftlicher Preis von Fr. 8'270.15 resultiert,
- mit publizierten APV-Preisen bei BRAFTOVI und einem linearen Preis ausgehend von 168 Kapseln, 75 mg bei 42 Kapseln, 75 mg,
- mit publizierten APV-Preisen bei MEKTOVI und einem linearen Preis ausgehend von 84 Filmtabletten, 15 mg bei 168 Filmtabletten 15 mg,
- zu in der SL publizierten FAP von:

BRAFTOVI 28 Kapseln, 50 mg	Fr. 563.97
BRAFTOVI 42 Kapseln, 75 mg	Fr. 1'256.61
BRAFTOVI 168 Kapseln, 75 mg	Fr. 5'026.44
MEKTOVI 84 Filmtabletten, 15 mg	Fr. 2'147.80
MEKTOVI 168 Filmtabletten 15 mg	Fr. 4'295.60

Der publizierte FAP der Kombinationstherapie liegt über dem wirtschaftlichen Preis der Kombinationstherapie. Die Differenz ist mit einer Rückerstattung an die Krankenversicherer auszugleichen.

- zu Preisen von:

	FAP	PP
BRAFTOVI 28 Kapseln, 50 mg	Fr. 563.97	Fr. 664.50
BRAFTOVI 42 Kapseln, 75 mg	Fr. 1'256.61	Fr. 1'441.10
BRAFTOVI 168 Kapseln, 75 mg	Fr. 5'026.44	Fr. 5'403.35
MEKTOVI 84 Filmtabletten, 15 mg	Fr. 2'147.80	Fr. 2'419.45
MEKTOVI 168 Filmtabletten 15 mg	Fr. 4'295.60	Fr. 4'653.55

- mit Limitierungen:

BRAFTOVI:

Befristete Limitation bis 31.03.2027

„Wird nur in Kombination mit MEKTOVI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vergütet.

Die Therapie wird nur bis zur Progression der Krankheit vergütet.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Pierre Fabre Pharma AG erstattet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf die Kombination von BRAFTOVI und MEKTOVI für jede bezogene MEKTOVI Packung (=Indikator für einen Behandlungszyklus) 24.49% des Fabrikabgabepreises zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20874.01“

MEKTOVI:

Befristete Limitation bis 31.03.2027

„Wird nur in Kombination mit BRAFTOVI zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vergütet.

Die Therapie wird nur bis zur Progression der Krankheit vergütet.

Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.

Die Pierre Fabre Pharma AG erstattet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf die Kombination von BRAFTOVI und MEKTOVI für jede bezogene MEKTOVI Packung (=Indikator für einen Behandlungszyklus) 24.49% des Fabrikabgabepreises zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20875.01“,

- mit folgenden Auflagen:

Die Pierre Fabre Pharma AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung MEKTOVI 24.49% des FAP zurück.

- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren kann vom BAG auf Verlangen und ohne vorgängige Anhörung der Zulassungsinhaberin Pierre Fabre Pharma AG soweit erforderlich Einsicht in die mit vorliegender Verfügung festgelegten wirtschaftlichen Preise gewährt werden. Diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen sind vertraulich zu behandeln. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung MEKTOVI in Kombination mit BRAFTOVI bekannt. Diese Informationen sind auch von der Zulassungsinhaberin

auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. SmartMIP etc.) publiziert werden.

- Die Pierre Fabre Pharma AG gibt dem BAG die Daten zur Anzahl und Höhe der getätigten Rückvergütungen pro Krankenversicherer jährlich per Stichtatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung an.
- Die Zulassungsinhaberin reicht dem BAG rechtzeitig vor Fristablauf ein vollständiges, reguläres Neuaufnahmegesuch ein, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Aufnahmebedingungen (Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit) der Arzneimittel erneut beurteilen kann. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme werden BRAFTOVI und MEKTOVI nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. März 2027.