

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BRAFTOVI (ENCORAFENIB) MEKTOVI (BINIMETINIB)

Encorafenib em associação com binimetinib está indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600.

Binimetinib em associação com encorafenib está indicado para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

26/05/2020

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 13/05/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): encorafenib e binimetinib

Nome do medicamento: Braftovi e Mektovi

Apresentações: Encorafenib doseado a 50 mg, 28 cápsulas, n.º registo 5759311;

Encorafenib doseado a 75 mg, 42 cápsulas, n.º registo 5759329;

Binimetinib doseado a 15 mg, 84 comprimidos revestidos por película, n.º registo 5759337.

Titular da AIM: Pierre Fabre Médicament

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Os medicamentos Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib) foram sujeitos a avaliação para efeitos de financiamento público, em associação terapêutica, no tratamento de doentes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com uma mutação BRAF V600.

Face ao comparador dabrafenib em associação com trametinib, encorafenib com binimetinib demonstrou comparabilidade e face ao comparador vemurafenib em associação com cobimetinib, encorafenib com binimetinib demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Na avaliação económica, os resultados de custo-efetividade incrementais e da minimização de custos associados à introdução dos medicamentos Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O melanoma maligno (MM) é uma neoplasia com origem nos melanócitos, podendo surgir em qualquer localização que contenha estas células. A localização mais comum é a pele, no entanto pode surgir a nível das mucosas, da úvea, do sistema nervoso central, entre outros (1). É considerada uma das neoplasias cutâneas mais agressivas e com incidência crescente, pelo que o seu impacto social não é de todo negligenciável. Definem-se outros subtipos de melanoma menos frequentes, como o MM amelanótico, spitzóide ou o desmoplásico.

Existem diversos fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento do MM. Entre eles, destacam-se a história familiar de MM, a exposição solar excessiva, a utilização de dispositivos de bronzamento, a história de queimaduras solares durante a infância ou adolescência, e a imunossupressão. Indivíduos de pele clara, olhos azuis, cabelo loiro ou ruivo e com mais de 50 nevus melânicos estão também em risco aumentado de MM (2).

Em Portugal, segundo o Registo Oncológico Nacional de 2010, a taxa de incidência é de cerca de 8,9 / 100 000 habitantes, o que corresponde a 938 novos casos diagnosticados em um ano (3). Sabe-se, no entanto, que existe uma tendência crescente a nível de incidência.

Nos Estados Unidos, a mediana de idade ao diagnóstico é de 59 anos e estima-se que o risco de desenvolver melanoma ao longo da vida é de 1 em cada 34 mulheres e de 1 em cada 53 homens. Considerando a elevada taxa de mortalidade associada a esta neoplasia, estes dados resultam numa perda estimada de mais de 20 anos de vida potencial para um indivíduo com esta doença (4).

Considerando ainda a casuística americana, sabe-se que no momento do diagnóstico, cerca de 9% dos doentes apresentam-se em estágio III e 4% em estágio IV (4). Em Portugal, estes dados não se encontram disponíveis.

As taxas de sobrevivência dependem principalmente do estadiamento inicial. O estágio I e II apresentam lesões localizadas, que diferem em espessura do tumor; o estágio III relaciona-se com a invasão ganglionar loco-regional (micrometástases, macrometástases, conglomerados ganglionares, lesões de satelitose e metástases em trânsito) e o estágio IV apresenta doença metastática à distância. Os estádios mais avançados são os de pior prognóstico. Para além do estadiamento, existem outros fatores a considerar, como o índice mitótico, a invasão linfovascular, a microsatelitose, a invasão perineural e

a presença de invasão linfocitária do tumor (5). No estágio IV, a taxa de sobrevivência aos 5 anos ronda os 20% (6), sendo, no entanto, muito variável consoante o padrão de metastização e burden tumoral.

Dada a evolução terapêutica nos últimos anos, nomeadamente com o desenvolvimento de moléculas alvo eficazes, a pesquisa de “mutações tratáveis” e preditoras de resposta, é mandatória nos estádios avançados (estádio III irresssecável e IV). Assim, devem ser pesquisadas mutações do gene BRAF, nomeadamente a mutação V600, que se mostraram preditivas de resposta aos inibidores BRAF, aos inibidores MEK, ou à sua combinação. Estas mutações estão presentes até cerca de 50% dos casos de melanoma avançado e neste subgrupo de doentes têm sido descritas sobrevivências globais superiores a 20 meses (7,8).

Para além da perda de potenciais anos de vida, o melanoma avançado acarreta uma morbilidade muito significativa. Trata-se de um tumor muitas vezes associado a lesões cutâneas extensas e ulceradas e com um padrão de metastização frequentemente difuso, com elevado volume de doença. De referir ainda que é dos tumores com maior taxa de metastização cerebral. Assim, os doentes com MM avançado são habitualmente sintomáticos e com necessidades de cuidados de suporte diferenciados.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Encorafenib é um inibidor tirosina cinase (TKi) oral, que inibe o B-raf (iBRAF). A proteína B-raf é codificada pelo gene BRAF, que é um importante proto-oncogene. Esta proteína está envolvida na via de sinalização intracelular MAPK/ERK, cuja ativação se relaciona com a divisão, diferenciação e sobrevivência celular. As mutações no gene BRAF (sendo a mais frequente a mutação V600E) estão envolvidas na desregulação desta via e consequentemente na carcinogénese do MM.

Nesta mesma via de sinalização, está igualmente envolvida uma outra proteína (MEK cinase, a jusante do B-raf), codificada pelo gene MEK. O binimetinib é um TKi oral, inibidor do MEK.

O racional para a utilização da combinação de inibição BRAF/MEK relaciona-se com o facto de um dos principais mecanismos de resistência aos iBRAF ser a ativação constitucional do MEK. Nesse caso, a cascata MAPK/ERK fica permanentemente ativa, e independente do status de ativação do BRAF. O bloqueio concomitante do BRAF e do MEK pretende assim ultrapassar o referido mecanismo de resistência. A importância clínica desta associação foi já previamente testada em ensaios clínicos de fase

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

III, que demonstraram a superioridade terapêutica da combinação versus monoterapia (7,8). As alternativas disponíveis neste contexto baseiam-se precisamente nesses referidos estudos.

Vemurafenib – Cobimetinib (iBRAF/iMEK)

O estudo de fase III coBRIM (7), controlado, duplamente cego e randomizado (1:1), incluiu doentes com MM avançado (estádio IIIC irressecável ou IV) com mutação BRAF V600. Os doentes eram randomizados para realizarem tratamento com vemurafenib 960mg 2id PO, associado a cobimetinib 60mg 1id PO, 21 dias, seguido de 7 dias de pausa, ou associado a placebo. O objectivo principal era a PFS, que foi de 12.3 meses para vemurafenib+cobimetinib versus 7.2 meses para vemurafenib+placebo (HR 0.58, IC95% 0.46-0.72, $p<0.0001$). Em termos de sobrevivência global o braço de intervenção alcançou 22.3meses versus 17.4meses (HR 0.70, IC95% 0.55-0.90, $p=0.005$). O perfil de segurança não foi agravado no braço da combinação.

Com base nestes dados, a combinação de vemurafenib+cobimetinib é considerada uma das opções terapêuticas standard na abordagem do MM avançado BRAF mutado.

Dabrafenib – Trametinib (iBRAF/iMEK)

O estudo de fase III COMBI-d (8), controlado, duplamente cego e randomizado (1:1), incluiu doentes com MM avançado (estádio IIIC irressecável ou IV) com mutação BRAF V600. Os doentes eram randomizados para realizarem tratamento com dabrafenib 150mg 2id PO, associado a trametinib 2mg 1id PO, ou associado a placebo. O objetivo principal era a PFS, que foi de 11.0 meses para dabrafenib-trametinib versus 8.8 meses para dabrafenib-placebo (HR 0.67, IC95% 0.53-0.84, $p<0.0004$). Em termos de sobrevivência global o braço de intervenção alcançou 25.1meses versus 18.7meses (HR 0.71, IC95% 0.55-0.92, $p=0.0107$). O perfil de segurança não foi agravado no braço da combinação.

Com base nestes dados, a combinação de dabrafenib-trametinib é considerada uma das opções terapêuticas *standard* na abordagem do MM avançado BRAF mutado.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
1	Doentes adultos com melanoma irresssecável ou metastático com uma mutação BRAF V600	Encorafenib 450 mg 1id PO + Binimetinib 45 mg 2id PO	Vemurafenib 960mg 2id PO contínuo + Cobimetinib 60mg 1id PO, 21dias, seguido de 7 dias de pausa Dabrafenib 150mg 2id PO contínuo + Trametinib 2mg 1id PO contínua	Combinações aprovadas e com decisão de financiamento para a indicação em avaliação.

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela III - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Sobrevivência global	Crítico
Sobrevivência livre de progressão	Importante
Taxa de resposta objetiva	Importante
Duração da resposta	Importante
Qualidade de vida relacionada com a saúde	Crítico
Medidas de Segurança	
Taxa de reações adversas grau 3 e 4	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	Crítico

Taxa de abandono por toxicidade	Crítico
N.º de eventos adversos	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos excluídos na avaliação: Colombus trial (10), uma vez não permite a avaliação comparativa com os comparadores definidos na matriz inicial de avaliação.

Meta-análise em Rede (NMA) submetida pelo titular (11) que compara a eficácia e segurança de binimetinib+encorafenib com outros inibidores BRAF/MEKs disponíveis, em doentes com melanoma metastático positivo para mutação BRAF V600.

Meta-análise em Rede (NMA) submetida pelo titular (11)

Desenho de estudo

A empresa submeteu uma revisão sistemática (RS) com meta-análise em rede que teve por objetivo comparar a eficácia e segurança de binimetinib+encorafenib com outros inibidores BRAF/MEKs disponíveis, em doentes com melanoma metastático positivo para mutação BRAF V600

Métodos

A meta-análise em rede (NMA) foi baseada numa revisão sistemática, que foi realizada de acordo com as guidelines publicadas pela colaboração Cochrane e pela Universidade de York (referenciadas pelo National Institute for Health and Care Excellence in the UK - NICE).

A pesquisa incluiu a Medline (que inclui OVID Epub Ahead of Print, Medline In-Process, Ovid MEDLINE Daily), Embase, Cochrane Library (que incluiu a Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) e a Cochrane Database of Systematic Reviews), na busca de estudos publicados em língua inglesa até 3 de abril de 2017 (data da pesquisa). Foi realizado um update desta pesquisa a 3 de abril de 2018 para garantir a captura de publicações mais recentes.

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Houve pesquisa de literatura cinzenta em sites de congressos (American Society of Clinical Oncology [ASCO], European Society for Medical Oncology [ESMO] e Society for Melanoma Research [SMR]). Foram ainda feitas pesquisas nos websites das agências reguladoras da EU5 e da Austrália.

Foi realizada a pesquisa cruzada da lista de referências dos artigos incluídos.

Não é referido quantos autores realizaram a pesquisa, seleção e extração de artigos.

O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com a Cochrane Risk of Bias tool.

Foram incluídos ensaios aleatorizados e controlados e estudos observacionais que cumprissem os critérios de inclusão apresentados na tabela III.

Tabela III - Critérios de inclusão dos estudos na revisão (fonte: referência 11).

Domain	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult (18 years and older) patients with unresectable or metastatic cutaneous melanoma	• Non-adult patients (below 18 years) • Non-human populations • Patients below 18 years • Patients with other types of skin cancers (non-melanoma skin cancers), such as basal cell and squamous-cell cancers, Kaposi sarcoma, and lymphoma of the skin
Interventions	• Targeted drugs ◦ Encorafenib (in combination with binimetinib) ◦ Cobimetinib ◦ Dabrafenib ◦ Trametinib ◦ Vemurafenib • Immunotherapy ◦ Interferon ◦ Ipilimumab ◦ Nivolumab ◦ Pembrolizumab ◦ Atezolizumab ◦ Interferon ◦ Interleukin-2 • Chemotherapy ◦ Cisplatin ◦ Dacarbazine ◦ Fotemustine ◦ Temozolomide ◦ Talimogene ◦ Vindesine ◦ Taxanes • Platinum derivatives (monotherapy or combination therapy [2 drugs or more])	Any not listed in the inclusion criteria
Comparators	• Any intervention treatment from above (monotherapy or combination therapy (2 drugs or more)) OR • Placebo or best supportive care (BSC)	Any not listed in the inclusion criteria
Outcomes	• Efficacy: ◦ Progression Free survival (PFS) ◦ Overall Survival (OS) ◦ Objective/Overall response rate (ORR) ◦ Complete Response (CR) ◦ Partial response (PR) ◦ Time to response (TTR)	Any not listed in the inclusion criteria

	- o Duration of response (DOR) - o Disease control rate (DCR) - o Best Overall response (BOR) - o Stable Disease (SD) - o Progressed Disease (PD) AND/OR • Safety: - o Grade 3/4 AEs - o Grade 3/4 SAEs - o Rates of treatment-related AEs - o Recurrence rates after treatment - o Treatment discontinuation due to AE - o Dose report - o Dose reduction - o Dose intensity - o Dose exposure - o Hospitalization rate (reason for hospitalization and duration)	
Study design	• RCTs: Any design and all phases OR • Observational studies	• Editorials OR • Notes OR • Comments OR • Letters OR • Case reports OR • Case series OR • Systematic reviews OR • Conference or congress papers/reviews/proceedings

Os outcomes de interesse selecionados para a meta-análise em rede foram: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta, descontinuação devido a efeitos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos grau ≥ 3 .

Análise estatística

Foi feita uma análise de exequibilidade, em que foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, imunoterapia prévia, ECOG performance status, mutação BRAF V600 estado metastático, nível de LDH, desenho de estudo e número de locais metastáticos.

A análise da SG e SLP foi realizada através de hazard ratios (HR) reportados pelos estudos incluídos, derivados de modelos de Cox de riscos proporcionais. Foi testado o pressuposto de riscos proporcionais nos estudos incluídos, e verificou-se que o mesmo se cumpria para os estudos COLUMBUS e CoBRIM, discutível, mas aceitável nos estudos COMBI-v e COMBI-d mas violado nos estudos BRF113200 (parte C) e BRIM-3, relativamente ao *outcome* SG. Relativamente à SLP, verificou-se que o pressuposto se cumpria para os estudos COLUMBUS, CoBRIM, COMBI-v, COMBI-d e BRF113220 mas era violado nos estudos BRIM-3 e BREAK-3.

Por esta razão foram consideradas análises de sensibilidade para as *base-case analysis* que excluía os estudos em que o pressuposto de riscos proporcionais era violado.

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

As taxas de resposta e eventos adversos foram analisados como *outcomes* binários, assumindo uma distribuição binomial.

Foram realizadas meta-análises em rede bayesianas. Não foi possível o uso de meta-regressões para ajustar para diferenças no nível dos modificadores de efeito, devido a limitações dos dados.

Foram realizados modelos de efeitos fixos, mais apropriados neste caso dada a fragilidade das redes de evidência e os escassos elos de ligação.

A análise foi realizada pelo software OpenBUGS versão 3.2.3.

Resultados

Foram identificados 8.226 artigos, dos quais foram incluídos 519 artigos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão (pesquisa 2017 + pesquisa 2018).

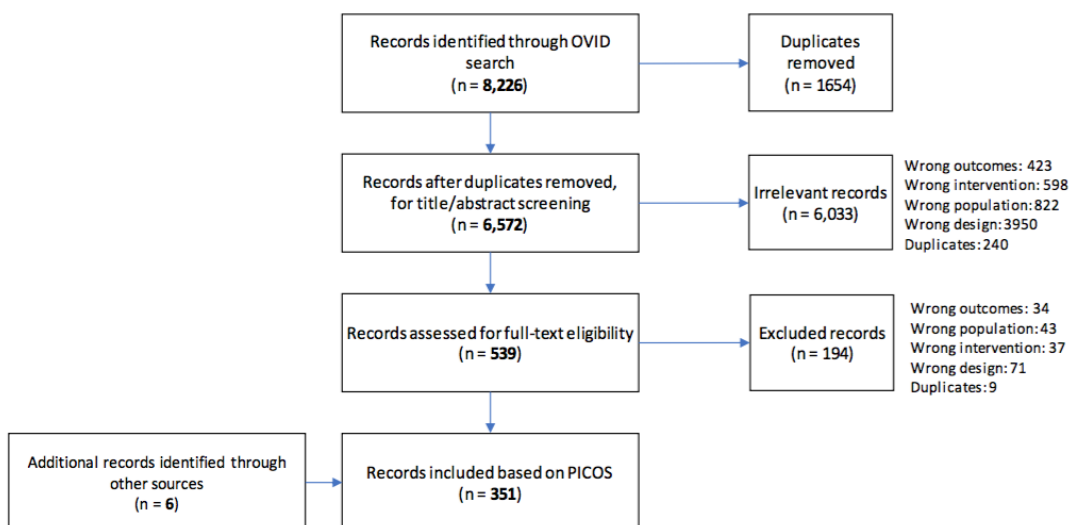


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa de abril 2017 (fonte: referência 11).

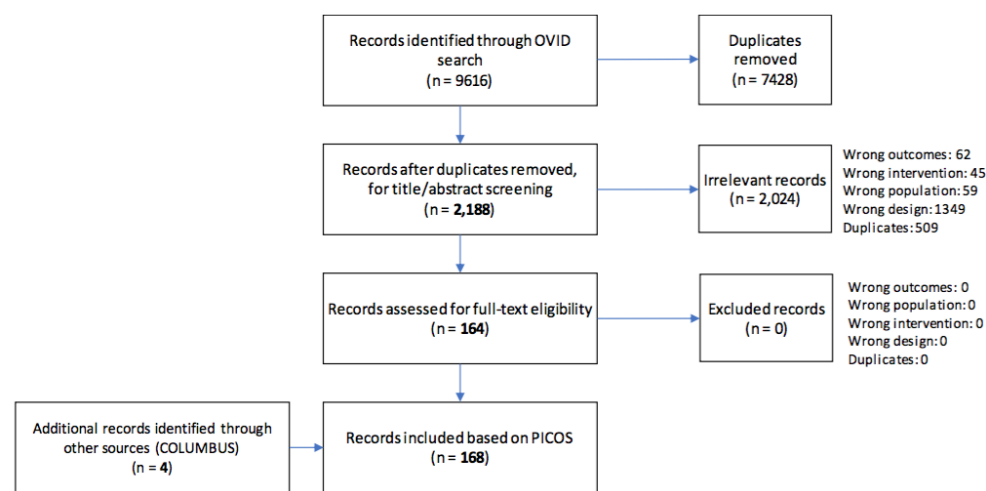


Figura 2 - Fluxograma da pesquisa de abril 2018 (fonte: referência 11).

Destes estudos, no entanto, apenas se extraíram dados dos RCTs que comparavam BRAF/MEKs (23 artigos de 6 ensaios) e tratamentos imuno-oncológicos (11 artigos de 6 ensaios).

A análise de exequibilidade revelou que as características basais dos doentes selecionadas como potenciais modificadores de efeito era relativamente semelhantes entre os ensaios com BRAF/MEKs, mas bastante heterogêneas entre os ensaios com BRAF/MEKs e terapêutica imuno-oncológicas.

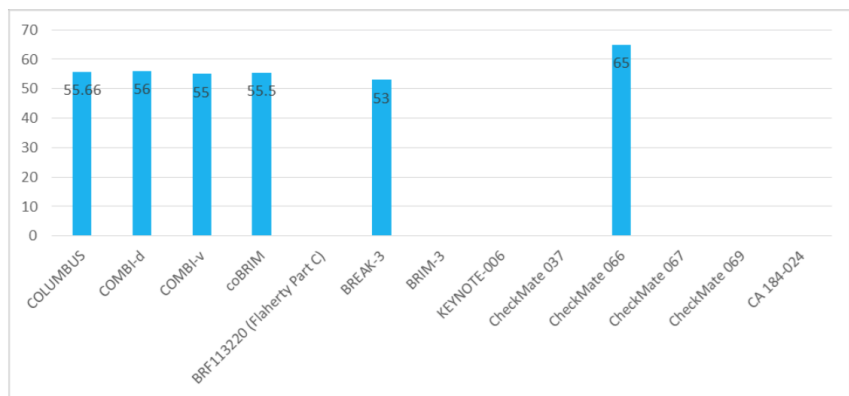


Figura 3 - Heterogeneidade entre estudos: idade mediana (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

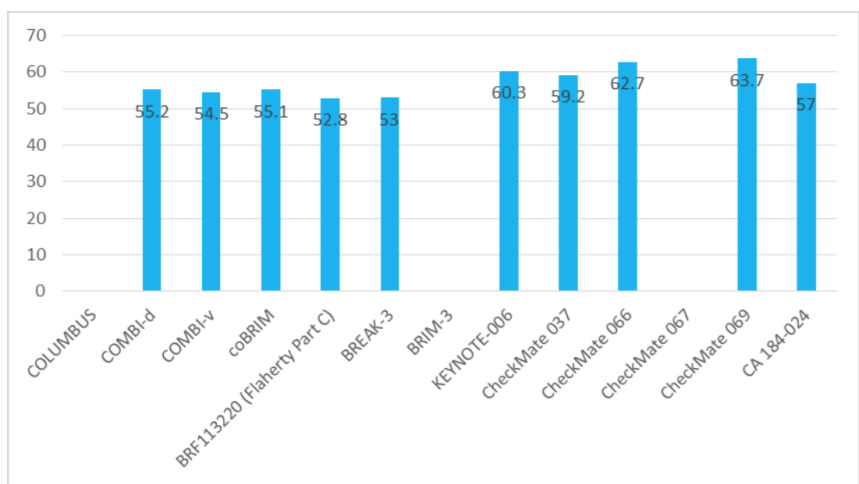


Figura 4 - Heterogeneidade entre estudos: idade média (fonte: referência 11).

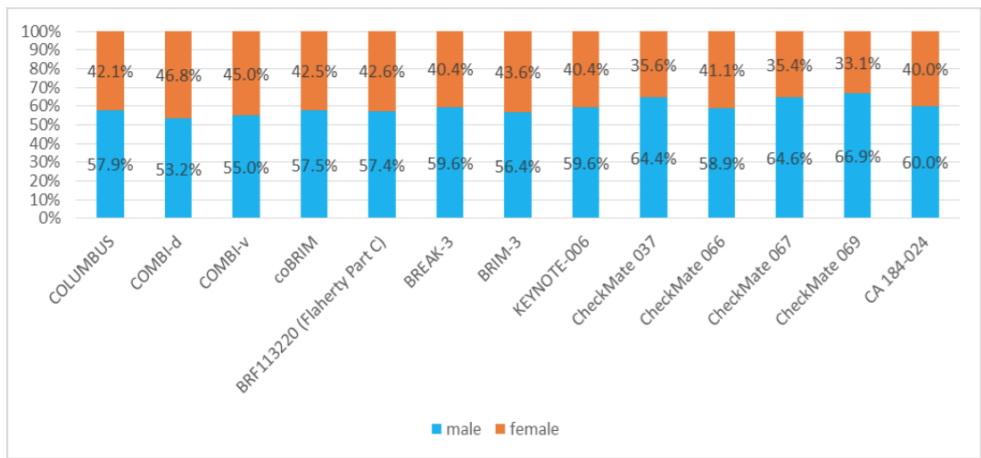


Figura 5 - Heterogeneidade entre estudos: sexo (fonte: referência 11).

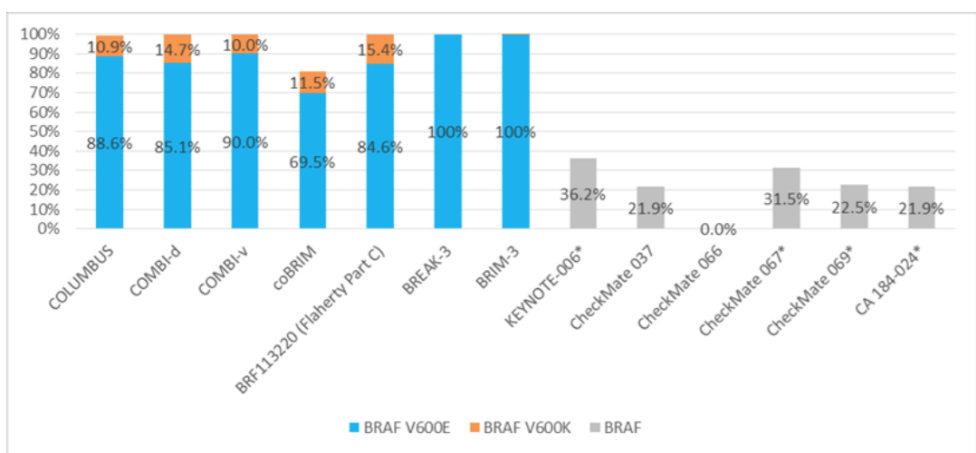


Figura 6 - Heterogeneidade entre estudos: mutação BRAF V600 (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

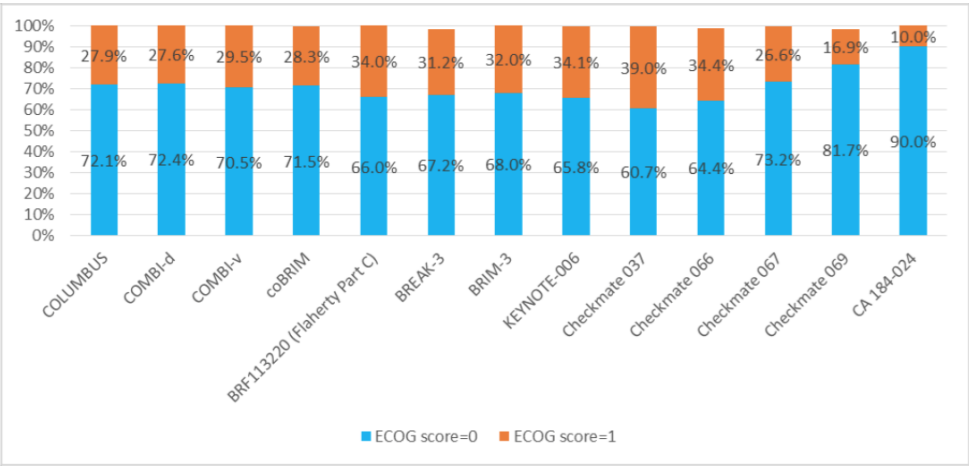


Figura 7 - Heterogeneidade entre estudos: ECOG (fonte: referência 11).

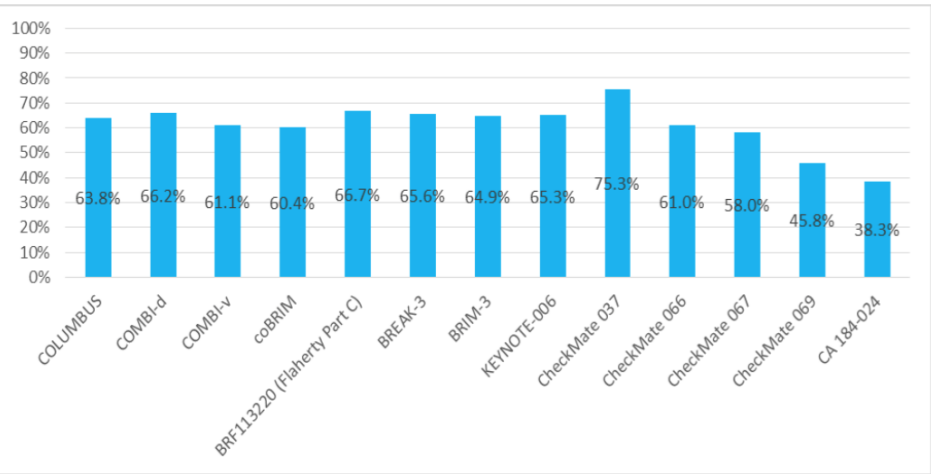


Figura 8 - Heterogeneidade entre estudos: estadio metastático M1c (fonte: referência 11).

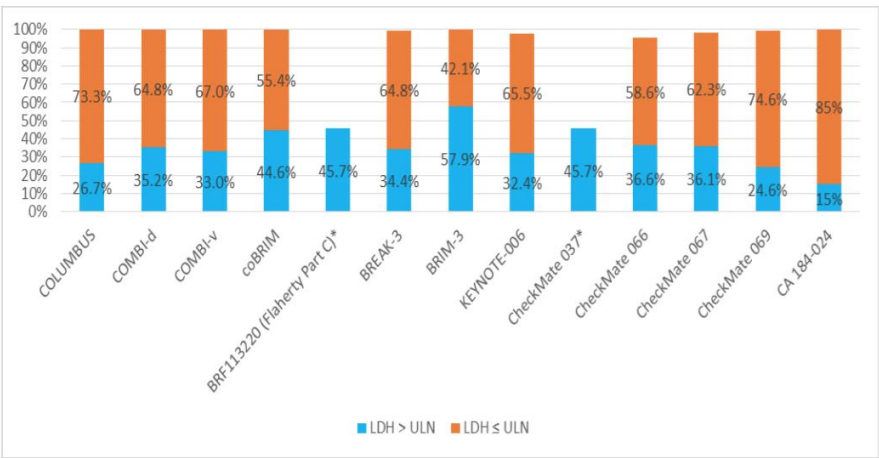


Figura 9 - Heterogeneidade entre estudos: nível de LDH (fonte: referência 11).

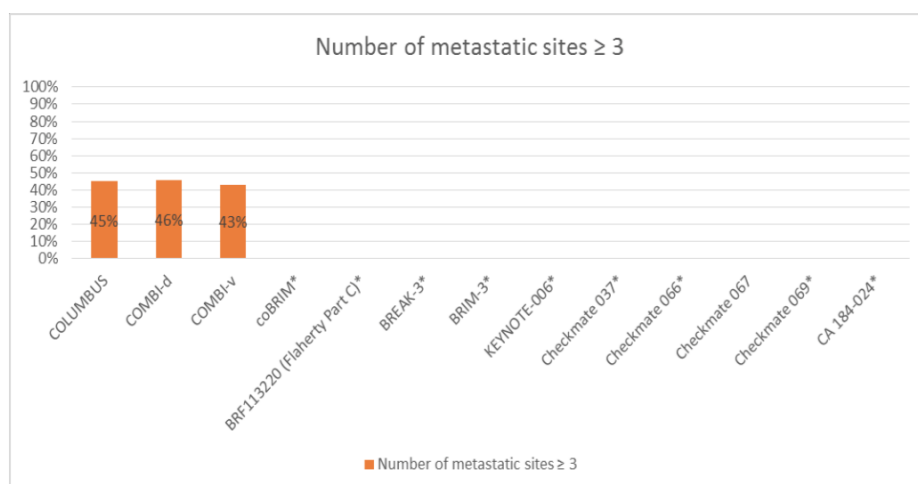


Figura 10 - Heterogeneidade entre estudos: número de locais metastáticos (fonte: referência 11).

Tabela IV - Critérios de inclusão e desenho dos estudos incluídos (fonte: referência 11).

Study	Inclusion criteria*	Treatments	Prior therapy	Crossover	Open Label
KEYNOTE-006 (Ph III) Robert 2015b	Adult patients with histologically confirmed unresectable stage III or IV melanoma; BRAF V600 mutational status; ECOG 0/1; provision of a tumor sample adequate for assessing PD-L1 expression	- Pembro Q3W - Pembro Q2W - Ipi	No more than one previous systemic therapy for advanced disease	No	Yes
CheckMate 037 (Ph III) Weber 2015	Adult patients with histologically confirmed, unresectable stage IIIC or IV metastatic melanoma, ECOG 0/1	- Nivo - DTIC or Carbo+Pacli	Progressed after ipilimumab, or ipilimumab and a BRAF inhibitor if they were BRAFV600 mutation-positive	No	Yes
CheckMate 066 (Ph III) Robert 2015c	Adult patients with histologically confirmed unresectable, stage III or IV melanoma. No BRAF mutation; ECOG 0/1; and the availability of tumor tissue from a metastatic or unresectable site for PD-L1 biomarker analysis	- Nivo - DTIC	Previously untreated	No	No
CheckMate 067 (Ph III) Larkin 2015	Adult patients with histologically confirmed unresectable stage III or IV melanoma with measurable disease; BRAF V600 mutation; ECOG 0/1; availability of tumor tissue from a metastatic or unresectable site for immunohistochemical assessment of PD-1 ligand (PD-L1)	- Nivo - Nivo+Ipi - Ipi	Previously untreated	No	No
CheckMate 069 (Ph II) Hodi 2016, Postow 2015	Adult patients with histologically confirmed, unresectable stage III or stage IV metastatic melanoma with an ECOG 0/1; BRAFV600 mutation status; with mucosal melanoma	- Nivo+Ipi - Ipi+PBO	Received previous adjuvant or neoadjuvant treatment for melanoma	Yes	No
CA 184-024 (Ph III) Robert 2011, Maio 2015	Adult patients stage IIIC, N3 (unresectable) or stage IV melanoma, ECOG 0/1, negative to: HIV, HepB, HepC	- Ipi+DTIC - PBO+DTIC	Previously untreated with anti-cancer therapy; prior systemic treatment in the adjuvant setting is allowed	No	No
COLUMBUS (Ph III) Dummer 2016 (SMR)	Adult patients with histologically confirmed unresectable or metastatic cutaneous melanoma*; BRAF V600E/K mutation; evidence of histologically confirmed unresectable or metastatic melanoma, ECOG PS 0/1	- VM 960mg bid - BiniEnco450 - Enco	Prior adjuvant therapy permitted; Previously untreated with BRAFi or MEKi	No	Yes
COMBI-v (Ph III) Robert 2015a, Robert 2016	Previously untreated patients w/ unresectable stage IIIC or IV melanoma with BRAF V600 E/K mutations, measurable disease as per RECIST, ECOG PS 0/1	- DB + TM 2mg - VM	Previously untreated with anti-cancer treatment in the advanced or metastatic setting; prior systemic treatment in the adjuvant setting is allowed	No	Yes
COMBI-d (Ph III) Long 2014, Long 2015,	Adult patients w/ histologically confirmed unresectable stage IIIC or IV, BRAF V600E/K mutant cutaneous metastatic melanoma, ECOG PS 0/1,	- DB + TM 2mg - DB + PBO	Previously untreated with anti-cancer treatment in the advanced or metastatic setting; prior systemic treatment in the adjuvant setting is allowed	No	No
coBRIM (Ph III) Larkin 2014, Ascierto 2016	Adult patients w/ histologically confirmed metastatic stage IIIC or stage IV melanoma with BRAF V600 E/K mutations, ECOG PS 0/1	- VM + PBO - VM + COB	Patients had received prior adjuvant immunotherapy (including ipilimumab)	No	No
BRF113220 Part C (Ph II) Flaherty 2012, Long 2016	Adult patients w/ histologically confirmed metastatic melanoma with BRAF V600 E/K mutations, ECOG PS ≤2,	- DB - DB + TM 1mg - DB + TM 2mg	≤ 1 previous line for non resectable/metastatic disease	Yes	Yes
BREAK-3 (Ph III) Hauschild 2012, Hauschild 2013, Latimer 2015a ²⁴	Adult patients w/ histologically confirmed metastatic melanoma with BRAF V600E mutation, ECOG PS 0/1	- DB - DTIC	Treatment naive w/ for advanced (unresectable) or metastatic melanoma, with the exception of interleukin 2	Yes	Yes
BRIM-3 (Ph III) Chapman 2011, Chapman 2012, McArthur 2014	Adult patients w/ unresectable previously untreated stage IIIC or stage IV melanoma tested positive for BRAF V600E mutation, ECOG PS 0/1	- VM - DTIC - DTIC + TM	Previously untreated (no prior anticancer therapy)	Yes	Yes

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

O risco de viés dos estudos incluídos foi considerado globalmente como baixo, mas verificaram-se preocupações quanto ao domínio ‘ocultação’ de 7 estudos.

Tabela V - Risco de viés dos estudos incluídos (fonte: referência 11).

Study	Randomisation	Allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Attrition	Outcomes	ITT
COLUMBUS (Ph III)							
COMBI-d (Ph III)							
COMBI-v (Ph III a)							
coBRIM (Ph III)							
BRF113220 (Ph III)							
BREAK-3 (Ph III)							
BRIM-3 (Ph III)							
KEYNOTE-006							
CheckMate 037							
CheckMate 066							
CheckMate 067							
CheckMate 069							
CA184-024							

Eficácia

A Figura 11 mostra a rede de evidência dos ensaios que contribuíram para o outcome SG. Não foram incluídos ensaios de tratamentos onco-imunológicos dada ter sido considerada uma heterogeneidade inaceitável entre estes estudos e os estudos com BRAF/MEKs na análise de exequibilidade.

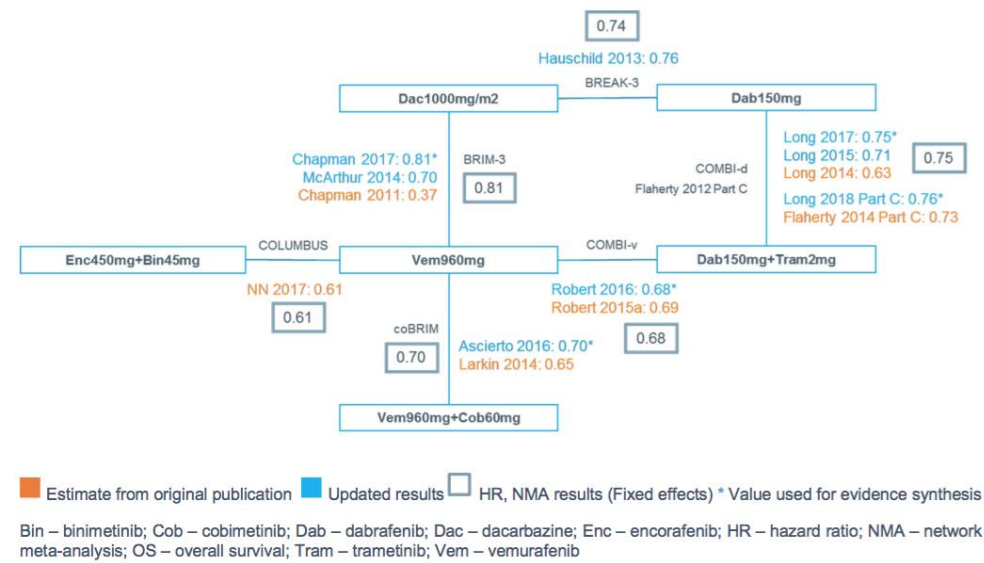


Figura 11 - Rede de evidência para o outcome SG (fonte: referência 11).

Relativamente à SG, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Tabela VI - Resultados do outcome SG (fonte: referência 11).

Fixed effects model					
Dab150mg	1.34 (1.09,1.64)	0.91 (0.71,1.18)	0.74 (0.56,0.98)	1.30 (0.92,1.86)	1.49 (1.04,2.14)
0.75 (0.61,0.92)	Dab150mg+Tram2mg	0.68 (0.57,0.82)	0.55 (0.44,0.70)	0.98 (0.72,1.33)	1.12 (0.81,1.53)
1.10 (0.85,1.41)	1.47 (1.22,1.76)	Vem960mg	0.81 (0.68,0.96)	1.43 (1.12,1.83)	1.64 (1.26,2.12)
1.35 (1.02,1.78)	1.80 (1.42,2.29)	1.23 (1.04,1.46)	Dac1000mg/m2	1.76 (1.30,2.37)	2.02 (1.48,2.75)
0.77 (0.54,1.09)	1.02 (0.75,1.40)	0.70 (0.55,0.90)	0.57 (0.42,0.77)	Vem960mg+Cob60mg	1.15 (0.80,1.64)
0.67 (0.47,0.96)	0.89 (0.65,1.23)	0.61 (0.47,0.79)	0.50 (0.36,0.68)	0.87 (0.61,1.25)	Enc450mg+Bin45mg
Total residual deviance	4.41 (0.86, 12.87)				
DIC	-4.6360				

[illegible]

Notes: Estimates from studies highlighted in orange refer to the original publication, whereas those from studies highlighted in blue refer to updated results based on more mature data. As mentioned before, the most recent, mature data was used wherever available, as indicated by a star.

Figura 12 - Rede de evidência para o outcome PFS (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Relativamente à PFS, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Tabela VII - Resultados do outcome SLP (fonte: referência 11).

Fixed effects model					
Dab150mg	1.55 (1.29,1.87)	0.95 (0.75,1.20)	0.36 (0.28,0.47)	1.64 (1.19,2.26)	2.02 (1.43,2.85)
0.64 (0.54,0.77)	Dab150mg+Tram2mg	0.61 (0.52,0.73)	0.23 (0.19,0.29)	1.06 (0.80,1.40)	1.30 (0.96,1.77)
1.05 (0.83,1.33)	1.63 (1.38,1.93)	Vem960mg	0.38 (0.32,0.45)	1.73 (1.38,2.16)	2.13 (1.65,2.74)
2.76 (2.12,3.59)	4.29 (3.41,5.39)	2.62 (2.21,3.12)	Dac1000mg/m2	4.53 (3.41,6.00)	5.58 (4.10,7.59)
0.61 (0.44,0.84)	0.95 (0.72,1.26)	0.58 (0.46,0.72)	0.22 (0.17,0.29)	Vem960mg+Cob60mg	1.23 (0.88,1.73)
0.49 (0.35,0.70)	0.77 (0.57,1.04)	0.47 (0.36,0.61)	0.18 (0.13,0.24)	0.81 (0.58,1.14)	Enc450mg+Bin45mg
Total residual deviance	8.10 (4.55, 16.56)				
DIC	-1.6650				

A Figura 13 mostra a rede de evidência dos ensaios que contribuíram para o outcome taxa de resposta.

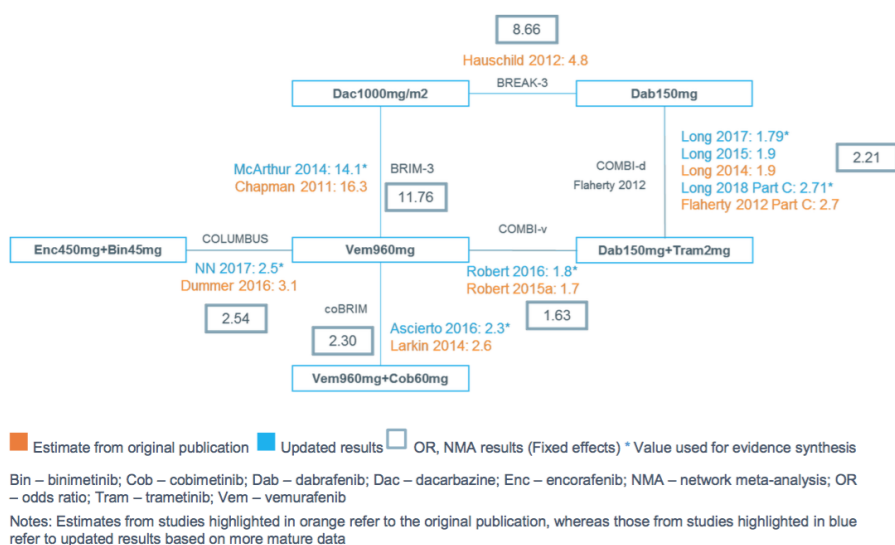


Figura 13 - Rede de evidência para o outcome taxa de resposta (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Relativamente à taxa de resposta, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Tabela VIII - Resultados do outcome taxa de resposta (fonte: referência 11).

Fixed effects model					
Dab150mg	0.45 (0.32, 0.63)	0.74 (0.49, 1.12)	8.66 (5.33,14.35)	0.32 (0.18, 0.56)	0.29 (0.16, 0.52)
2.21 (1.58, 3.10)	Dab150mg+Tram2mg	1.63 (1.22, 2.18)	19.20 (12.37,30.28)	0.71 (0.44, 1.13)	0.64 (0.39, 1.06)
1.36 (0.89, 2.06)	0.61 (0.46, 0.82)	Vem960mg	11.76 (8.11,17.45)	0.43 (0.30, 0.63)	0.39 (0.26, 0.59)
0.12 (0.07, 0.19)	0.05 (0.03, 0.08)	0.09 (0.06, 0.12)	Dac1000mg/m2	0.04 (0.02, 0.06)	0.03 (0.02, 0.06)
3.13 (1.79, 5.46)	1.41 (0.88, 2.25)	2.30 (1.60, 3.34)	27.11 (16.03,46.37)	Vem960mg+Cob60mg	0.91 (0.52, 1.57)
3.45 (1.92, 6.21)	1.56 (0.94, 2.58)	2.54 (1.68, 3.84)	29.93 (17.12,52.85)	1.10 (0.64, 1.92)	Enc450mg+Bin45mg
Total residual deviance	16.4 (9.47, 28.46)				
DIC	105.90				

Segurança

A Figura 14 mostra a rede de evidência dos ensaios que contribuiram para o outcome descontinuação por eventos adversos.

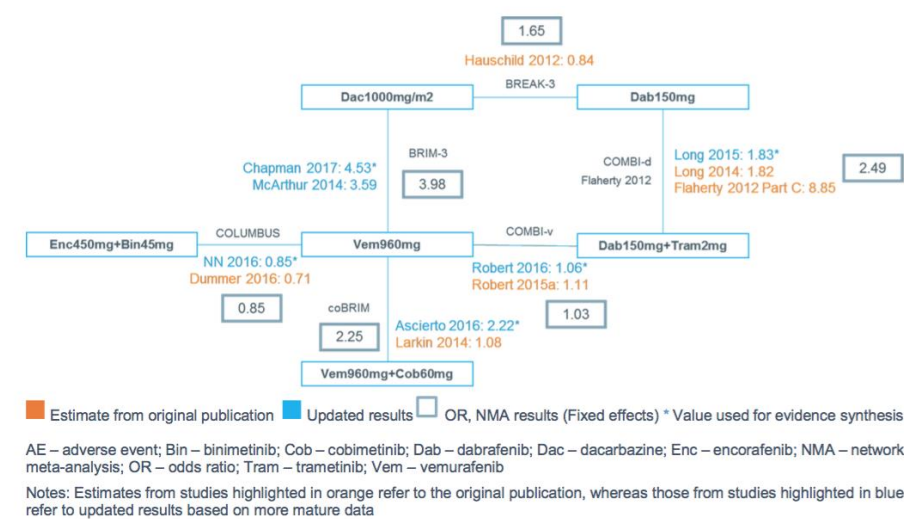


Figura 14 - Rede de evidência para o outcome descontinuação por EAs (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Relativamente à descontinuação por EAs, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib, e demonstrou vantagem em relação ao vemurafenib+cobimetinib (OR 0.38 ICr 0.16-0.86).

Tabela IX - Resultados do outcome descontinuação por EAs (fonte: referência 11).

Fixed effects model					
Dab150mg	0.40 (0.21, 0.74)	0.41 (0.20, 0.85)	1.65 (0.61, 4.93)	0.18 (0.07, 0.47)	0.49 (0.19, 1.22)
2.49 (1.35, 4.77)	Dab150mg+Tram2mg	1.03 (0.69, 1.55)	4.12 (1.71,11.03)	0.46 (0.22, 0.94)	1.21 (0.61, 2.43)
2.41 (1.18, 5.08)	0.97 (0.65, 1.45)	Vem960mg	3.98 (1.77,10.15)	0.45 (0.24, 0.81)	1.17 (0.67, 2.07)
0.61 (0.20, 1.65)	0.24 (0.09, 0.59)	0.25 (0.10, 0.56)	Dac1000mg/m2	0.11 (0.04, 0.31)	0.29 (0.10, 0.80)
5.45 (2.11,14.39)	2.18 (1.06, 4.61)	2.25 (1.24, 4.24)	9.04 (3.27,27.33)	Vem960mg+Cob60mg	2.65 (1.16, 6.17)
2.05 (0.82, 5.22)	0.83 (0.41, 1.65)	0.85 (0.48, 1.49)	3.41 (1.26,10.08)	0.38 (0.16, 0.86)	Enc450mg+Bin45mg
Total residual deviance	14.71 (7.69, 26.98)				
DIC	88.25				

A Figura 15 mostra a rede de evidência dos ensaios que contribuíram para o outcome qualquer evento adverso.

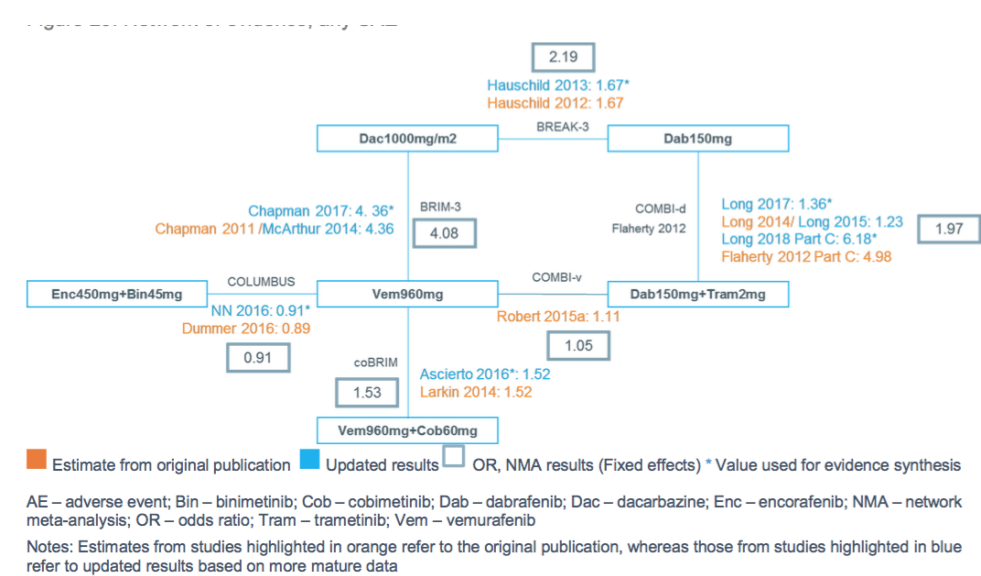


Figura 15 - Rede de evidência para o outcome qualquer EA (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Relativamente à ocorrência de qualquer EA, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib ou vemurafenib+cobimetinib.

Tabela X - Resultados do outcome taxa de resposta (fonte: referência 11).

Fixed effects model					
Dab150mg	0.51 (0.37, 0.70)	0.54 (0.36, 0.80)	2.19 (1.39, 3.47)	0.35 (0.20, 0.61)	0.59 (0.33, 1.05)
1.97 (1.43, 2.73)	Dab150mg+Tram2mg	1.05 (0.79, 1.41)	4.31 (2.86, 6.52)	0.69 (0.43, 1.11)	1.16 (0.70, 1.93)
1.86 (1.24, 2.79)	0.95 (0.71, 1.27)	Vem960mg	4.08 (2.93, 5.74)	0.66 (0.45, 0.96)	1.10 (0.73, 1.67)
0.46 (0.29, 0.72)	0.23 (0.15, 0.35)	0.25 (0.17, 0.34)	Dac1000mg/m2	0.16 (0.10, 0.27)	0.27 (0.16, 0.46)
2.84 (1.63, 4.95)	1.45 (0.90, 2.34)	1.53 (1.04, 2.23)	6.22 (3.76,10.36)	Vem960mg+Cob60mg	1.68 (0.96, 2.95)
1.69 (0.95, 3.03)	0.86 (0.52, 1.43)	0.91 (0.60, 1.38)	3.71 (2.18, 6.34)	0.60 (0.34, 1.04)	Enc450mg+Bin45mg
Total residual deviance	23.33 (16.38, 35.43)				
DIC	113.10				

A Figura 16 mostra a rede de evidência dos ensaios que contribuiriam para o outcome eventos adversos grau 3 ou superior.

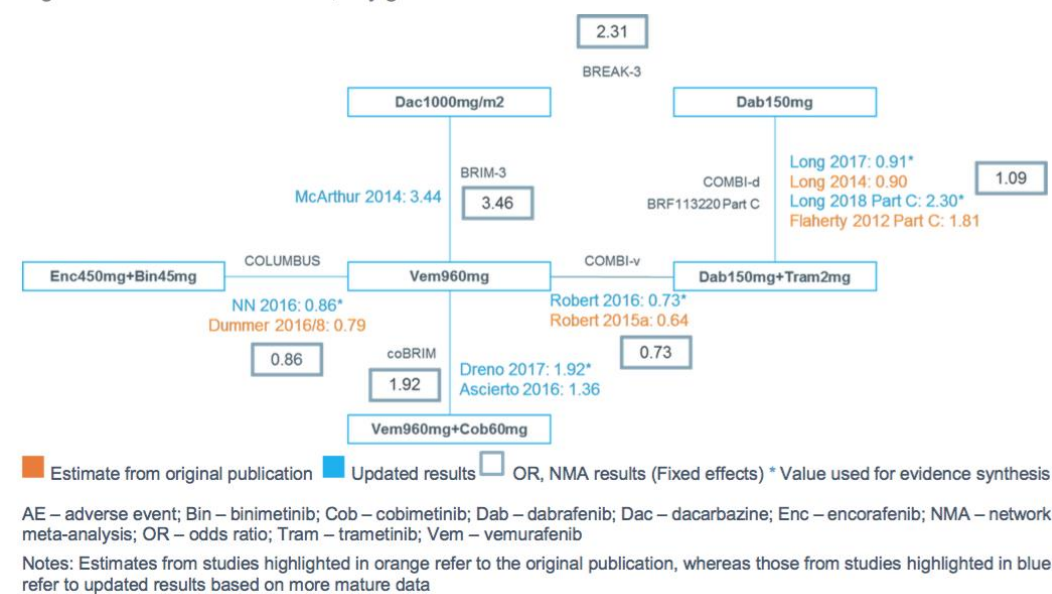


Figura 16 - Rede de evidência para o outcome EAs grau 3 ou superior (fonte: referência 11).

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Relativamente à ocorrência de EAs grau 3 ou superior, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib, e demonstrou vantagem em relação ao vemurafenib+cobimetinib (OR 0.45 ICr 0.25-0.79).

Tabela XI - Resultados do outcome EAs grau 3 ou superior (fonte: referência 11).

Fixed effects model					
Dab150mg	0.91 (0.65, 1.29)	0.67 (0.42, 1.06)	2.31 (1.30, 4.08)	0.35 (0.19, 0.64)	0.78 (0.41, 1.45)
1.09 (0.78, 1.55)	Dab150mg+Tram2mg	0.73 (0.54, 0.99)	2.53 (1.61, 3.98)	0.38 (0.23, 0.62)	0.85 (0.51, 1.43)
1.50 (0.94, 2.39)	1.37 (1.00, 1.86)	Vem960mg	3.46 (2.48, 4.84)	0.52 (0.35, 0.76)	1.16 (0.76, 1.77)
0.43 (0.25, 0.77)	0.40 (0.25, 0.62)	0.29 (0.21, 0.40)	Dac1000mg/m2	0.15 (0.09, 0.25)	0.34 (0.20, 0.58)
2.88 (1.57, 5.30)	2.64 (1.60, 4.32)	1.92 (1.31, 2.84)	6.65 (3.99, 11.11)	Vem960mg+Cob60mg	2.24 (1.27, 3.96)
1.29 (0.69, 2.42)	1.18 (0.70, 1.98)	0.86 (0.57, 1.31)	2.98 (1.74, 5.07)	0.45 (0.25, 0.79)	Enc450mg+Bin45mg
Total residual deviance	14.85 (8.27, 26.39)				
DIC	94.41				

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Sobrevida global

Relativamente à SG, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Sobrevida livre de progressão

Relativamente à PFS, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Taxa de resposta

Relativamente à taxa de resposta, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Duração da resposta

Não foi submetida evidência comparativa que avaliasse este outcome.

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

Qualidade de vida

Não foi submetida evidência comparativa que avaliasse este outcome.

Frequência de eventos adversos (global)

Relativamente à ocorrência de qualquer EA, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib ou vemurafenib+cobimetinib.

Frequência de eventos adversos graus 3 e 4

Relativamente à ocorrência de EAs grau 3 ou superior, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib, e demonstrou vantagem em relação ao vemurafenib+cobimetinib (OR 0.45 ICr 0.25-0.79).

Descontinuação por eventos adversos

Relativamente à descontinuação por EAs, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib, e demonstrou vantagem em relação ao vemurafenib+cobimetinib (OR 0.38 ICr 0.16-0.86).

7. Qualidade da evidência submetida

O risco de viés dos ensaios incluídos na meta-análise em rede foi avaliado pelos autores da meta-análise da seguinte forma, através do uso da *Cochrane's Risk of bias tool*:

Tabela XII - Avaliação do risco de viés dos estudos de acordo com a Cochrane's Risk of bias tool.

Study	Randomisation	Allocation concealment	Baseline characteristics	Blinding	Attrition	Outcomes	ITT
COLUMBUS (Ph III)							
COMBI-d (Ph III)							
COMBI-v (Ph III ol)							
coBRIM (Ph III)							
BRF113220 (Ph I/II)							
BREAK-3 (Ph III)							
BRIM-3 (Ph III)							
KEYNOTE-006							
CheckMate 037							
CheckMate 066							
CheckMate 067							
CheckMate 069							
CA184-024							

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Procedeu-se à avaliação do benefício adicional de binimetinib em associação com encorafenib na indicação ‘tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600’.

O estudo relevante para a avaliação comparativa é a meta-análise em rede (11) submetida pelo titular de AIM, uma vez que permite a avaliação da eficácia e segurança face aos comparadores definidos na matriz de avaliação inicial.

Esta meta-análise em rede demonstrou comparabilidade do binimetinib em associação com encorafenib face ao dabrafenib em associação com o trametinib e superioridade face ao vemurafenib em associação com cobimetinib.

9. Valor terapêutico acrescentado

De acordo com a análise efetuada, binimetinib em associação com encorafenib demonstrou comparabilidade em termos de eficácia e segurança face ao dabrafenib em associação com trametinib e sugestão de superioridade (valor terapêutico acrescentado não quantificável) face ao vemurafenib em associação com cobimetinib, dado apresentar eficácia semelhante e haver sugestão de menor taxa de eventos adversos de grau 3 ou superiores e menor taxa de descontinuação por eventos adversos.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede, relativamente à SG, SLP e taxa de resposta, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação aos comparadores definidos na matriz inicial, a combinação dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.
- Relativamente à ocorrência de qualquer EA, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib ou vemurafenib+cobimetinib.
- Relativamente à ocorrência de EAs grau 3 ou superior, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação

dabrafenib+trametinib, e demonstrou vantagem em relação ao vemurafenib+cobimetinib (OR 0.45 ICr 0.25-0.79). Quanto à descontinuação por EAs, o binimetinib+encorafenib não demonstrou diferenças estatisticamente significativas em relação à combinação dabrafenib+trametinib, e demonstrou vantagem em relação ao vemurafenib+cobimetinib (OR 0.38 ICr 0.16-0.86)

10. Avaliação económica

No que diz respeito à comparação com dabrafenib + trametinib, os medicamentos binimetinib + encorafenib apresentam pelo menos um custo de tratamento 10% inferior.

Relativamente à comparação com cobimetinib + vemurafenib, foi realizada a avaliação económica do binimetinib e encorafenib, em associação, para o tratamento de doentes adultos com melanoma irressecável ou metastático com uma mutação BRAF V600. Foram consideradas as perspetivas do terceiro pagador e da sociedade.

Foi desenvolvido um modelo para estimar os resultados em saúde a longo prazo entre o binimetinib + encorafenib e os comparadores cobimetinib + vemurafenib, nomeadamente um modelo de sobrevivência fracionada constituído por 3 estádios de saúde: livre de progressão (PF), pós-progressão (PP) e morte.

A medida de resultados foram os anos de vida ajustados pela qualidade.

Em suma, o modelo prediz o custo-efetividade do binimetinib e encorafenib, em associação, em comparação com os comparadores cobimetinib + vemurafenib.

Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

11. Conclusões

Face ao comparador dabrafenib em associação com trametinib, encorafenib com binimetinib demonstrou comparabilidade e face ao comparador vemurafenib em associação com cobimetinib, encorafenib com binimetinib demonstrou sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável.

De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados da avaliação económica e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as

Braftovi (encorafenib) e Mektovi (binimetinib)

características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Philip E. LeBoit, G.B., David Weedon, Alain Sarasin, World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. 2006: IARC Press.
2. Caini, S., et al., Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma according to anatomical site and clinico-pathological variant. *Eur J Cancer*, 2009. 45(17): p. 3054-63.
3. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
4. Cutaneous Melanoma Guidelines version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network.
5. Balch, C.M., et al., Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol*, 2001. 19(16): p. 3622-34.
6. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. American Cancer Society.
7. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. *Lancet Oncol* 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X)
8. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. *Lancet* 2015; 386: 444–51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
9. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe – a systematic review of the literature. Svedman et al. *Clinical Epidemiology* 2016;8 109–122.
10. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial (*Lancet Oncol* 2018; 19: 603–15 e *Lancet Oncol* 2018; 19: 1315–27)
11. IQVIA. Encorafenib + binimetinib in BRAF mutation positive metastatic melanoma NMA report. 2018 [não publicado]