

---

# **Encorafenib i binimetinib per al tractament de pacients adults amb melanoma no resecable o metastàtic amb mutació BRAF V600**

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària**  
**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**  
**Àrea del Medicament**  
**26 de setembre del 2019**

#### **Autors:**

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Traperó.
- Experts clínics externs: José Luís Manzano (Servei d'oncologia mèdica de l'Institut Català d'Oncologia-Badalona), Eva Muñoz (Servei d'oncologia mèdica de l'hospital de la Vall d'Hebron) i Ana Arance (Servei d'oncologia mèdica de l'Hospital Clínic).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa del Institut Català d'Oncologia: Sandra Fontanals / Javier Martínez

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Encorafenib en combinació amb binimetinib per al tractament de pacients adults amb melanoma no resecable o metastàtic amb mutació BRAF V600. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2019.**

Paraules clau: encorafenib, binimetinib, iBRAF, iMEK, melanoma avançat, BRAF V600, neoplàsia.

#### **Alguns drets reservats**

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

#### **Edita:**

Servei Català de la Salut

#### **Assessorament lingüístic:**

Gerència d'Estratègia i Comunicació

**URL:** <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

## Índex

1.	Punts clau .....	4
2.	Àrea descriptiva del problema de salut .....	6
2.1.	Descripció del problema de salut .....	6
2.2.	Tractament de la malaltia .....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament .....	8
3.1.	Mecanisme d'acció .....	8
3.2.	Indicacions i data d'autorització .....	8
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	9
3.4.	Utilització en poblacions especials.....	9
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	10
4.	Evidència disponible .....	10
5.	Avaluació de l'eficàcia .....	11
5.1.	Assaigs clínics .....	11
5.1.1.	Característiques principals de l'assaig pivot.....	11
5.1.2.	Variables utilitzades als assaigs .....	13
5.1.3.	Característiques dels pacients inclosos .....	13
5.1.4.	Resultats .....	14
6.	Avaluació de la seguretat .....	16
6.1.	Esdeveniments adversos .....	16
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions .....	18
6.3.	Pla de gestió de riscos .....	21
7.	Validesa interna i aplicabilitat .....	21
8.	Àrea econòmica.....	24
8.1.	Cost del tractament / Cost incremental .....	24
8.2.	Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari .....	25
Annex 1.	Avaluació de fonts secundàries .....	26
	Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	26
	Avaluacions per altres organismes.....	28
Annex 2.	Informació sobre els comparadors.....	29
Bibliografia.....		30

## 1. Punts clau

- El melanoma representa el 4% de tots els tumors malignes de la pell, és la forma més greu de càncer de pell i afecta als adults de totes les edats .
- Més del 90% dels melanomes es diagnostiquen com a tumors primaris sense cap evidència de metastasi. La taxa de supervivència del melanoma no resecable o metastàtic disminueix bruscament; la supervivència a 5 anys és del 17% i, si no es tracta, la supervivència mediana és de 6 a 9 mesos.
- Aproximadament el 45% dels pacients amb melanoma metastàtic tenen una mutació activadora a la quinasa BRAF que activa la proliferació i la supervivència de les cèl·lules canceroses.
- Les opcions de tractament actuals del melanoma metastàtic inclouen 2 classes d'agents, els inhibidors del punt de control immune i els inhibidors de quinasa dirigits a la via MAPK en pacients amb mutacions BRAF (inhibidors de BRAF + inhibidors de MEK).
- Actualment el tractament amb inhibidors de BRAF (iBRAF) en monoteràpia (dabrafenib, vemurafenib, encorafenib) no són l'estàndard de tractament en la població avaluada. Aquests s'utilitzen en combinació amb inhibidors de MEK (iMEK) (trametinib, cobimetinib, binimetinib).
- Encorafenib en combinació amb binimetinib estan autoritzats per al tractament de pacients amb melanoma no resecable o metastàtic positiu per la mutació BRAF (V600 E o K) en base als resultats de l'estudi clínic COLUMBUS, de fase 3, obert i aleatoritzat que va comparar la combinació envers vemurafenib en monoteràpia.
- La supervivència lliure de progressió (SLP) va ser la variable principal de l'estudi, i la supervivència global (SG) i taxa de resposta van ser variables secundàries. Encorafenib en combinació amb binimetinib va demostrar diferències significatives en SLP i SG en comparació amb vemurafenib (mediana d'SLP de 14,9 envers 7,3 mesos; HR= 0,51 (0,39-0,67) ; mediana d'SG 33,6 envers 16,9; HR= 0,61 (0,47 – 0,79)).
- No es disposa d'estudis comparatius directes de l'eficàcia i seguretat entre les combinacions de iBRAF/iMEK disponibles. Tanmateix, el resultat de la SLP mediana per a encorafenib i binimetinib a la dosi autoritzada (14,9 mesos) és d'una magnitud similar, en comparacions indirectes, amb la SLP mediana observada per altres combinacions inhibidores de BRAF-MEK ja autoritzades (trametinib i dabrafenib, amb una mediana d'SLP de 11,4 mesos o cobimetinib i vemurafenib amb una mediana de 12,3 mesos). La mediana d'SG de 33,6 mesos amb encorafenib i binimetinib és numèricament superior en comparació amb la resta de règims (mediana d'SG de 22,3 a 26,1 mesos).

- El perfil de seguretat d'encorafenib+binimetinib és lleugerament diferent al de la resta de combinacions. En relació amb la toxicitat gastrointestinal, els vòmits i diarrees es van observar amb una freqüència similar en les tres combinacions, exceptuant el restrenyiment, que es va observar amb més freqüència en la combinació encorafenib-binimetinib .La elevació de creatina quinasa es va observar amb més freqüència en la combinació de encorafenib-binimetinib, mentre que la fotosensibilitat va ser menys freqüent que en la combinació vemurafenib-cobimetinib i la pirèxia menys freqüent que en dabrafenib -trametinib.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

**ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS**

## 2. Àrea descriptiva del problema de salut

### 2.1. Descripció del problema de salut(1,2)

El melanoma representa el 4% de tots els tumors malignes de la pell, encara que és el responsable del 80% de les morts per aquest tipus de tumors. És la forma més greu de càncer de pell i afecta als adults de totes les edats.

A Espanya, la incidència és del 2,21% segons dades del 2018. La incidència s'ha vist incrementada en les últimes dècades de manera contínua i afecta totes les edats. Aproximadament, la prevalença de melanoma als 5 anys a Espanya és 18.181 pacients amb una incidència de 5.319 casos per any i 1.171 morts a l'any (3). Segons les estimacions de REDECAN, el nombre de casos nous de melanoma diagnosticats al 2019 serà de 6.205(4).

A Catalunya, anualment es diagnostiquen i moren 10,7 i 2,4 homes de cada 100.000 respectivament i 11,0 i 1,6 dones respectivament. Des de 1994, la incidència d'aquest augmenta un 1,8% anual en els homes i es manté estable en les dones. La mortalitat es manté estable tant en homes com en dones. Es van detectar 878 casos nous de melanoma i la mortalitat va ser de 175 casos a l'any 2017. (5)

Més del 90% dels melanomes es diagnostiquen com a tumors primaris sense cap evidència de metastasi. Aproximadament el 82-85% dels pacients amb melanoma debuten amb malaltia localitzada, 10-13% amb malaltia locoregional i el 2-5% amb malaltia metastàtica. La supervivència als 10 anys per a aquests tumors és del 75% -85%, amb un 10-20% dels casos que es converteixen en metastàtics amb un desenllaç mortal. No obstant, la taxa de supervivència del melanoma no resecable o metastàtic disminueix bruscament; la supervivència a 5 anys és del 17% i, si no es tracta, la supervivència mediana és de 6 a 9 mesos. La presentació clínica del melanoma cutani varia segons el subtipus, però les característiques típiques es refereixen a l'asimetria de la lesió, als marges irregulars, al color i al diàmetre de les lesions. Els factors pronòstics més importants en el melanoma metastàtic són els llocs de metastasi (presència de metastasis visceral) i la presència de nivells elevats de lactat sèric deshidrogenasa (LDH). El pronòstic és especialment dolent en pacients amb melanoma de fase IV M1c segons la classificació del comitè nord-americà sobre càncer (AJCC), definit com a malaltia que ha metastatitzat als òrgans visceral (diferents dels pulmons) i amb LDH normal o amb LDH elevada i amb qualsevol metastasi a distància, amb un taxa estimada de supervivència a un any del 33%.

Aproximadament el 45% dels pacients amb melanoma metastàtic tenen una mutació activadora a la quinasa BRAF, i més del 95% d'aquests estan a l'exó 15 de BRAF, a V600. Les mutacions V600 més habituals són la V600E i V600K que representen el 66-91% i el 7-30% de totes les mutacions BRAF V600, respectivament. Aquestes mutacions activen constitutivament la proteïna BRAF i la transducció de senyals de la via avançada a la via RAF / MEK / ERK (via MAPK), que activa la proliferació i la supervivència de les cèl·lules canceroses.

## 2.2. Tractament de la malaltia(6–9)(10,11)

Les opcions de tractament actuals del melanoma metastàtic inclouen 2 classes d'agents, els inhibidors del punt de control immune (ipilimumab anti-CTLA4 i nivolumab/pembrolizumab anti-PDL1) i els inhibidors de quinasa dirigits a la via MAPK en pacients amb mutacions BRAF. BRAF i la seva diana en un punt més baix de la cascada d'activació, MEK, són quinases en la via MAPK i tenen un paper important en la proliferació cel·lular.

Aquestes noves teràpies han demostrat perllongar la supervivència en els seus respectius assaigs clínics de fase 3, on les combinacions d'inhibidors BRAF / MEK vemurafenib / cobimetinib i dabrafenib / trametinib van augmentar la supervivència lliure de progressió mediana (SLP) fins aproximadament 12 mesos i la mediana de supervivència global (SG) fins a 22-26 mesos en pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAF.

Vemurafenib en monoteràpia va ser el primer inhibidor de BRAF que va ser aprovat per a pacients amb melanoma no resecable o avançat amb la mutació BRAF, seguit de dabrafenib en monoteràpia. En els respectius estudis pivot de fase 3, la mediana d'SLP va ser de 5,3 mesos amb vemurafenib i 1,6 mesos amb dacarbazina i de 5,1 mesos per dabrafenib i 2,7 mesos per dacarbazina. La durada de la resposta (DOR) amb els inhibidors de BRAF en monoteràpia és sovint curta, i la resistència es desenvolupa en aproximadament 6 mesos. Per tal de retardar la resistència a la inhibició de BRAF, va aparèixer la combinació dels inhibidors de BRAF i MEK1 / 2, que va mostrar una durada prolongada de la resposta en pacients amb melanoma avançat i BRAF mutat. A més, la combinació d'un inhibidor de MEK i un inhibidor de BRAF sembla ser millor tolerat respecte els agents en monoteràpia.

Per aquests resultats, els inhibidors de BRAF / MEK han esdevingut l'estàndard de tractament per als pacients amb melanoma irreseccable o metastàtic BRAF V600E o V600K positiu, prèviament no tractat, superant el tractament en monoteràpia BRAF.

Altres opcions de tractament inclouen anticossos anti-PD-1, nivolumab i pembrolizumab, que van mostrar un benefici SLP clínicament i estadísticament significatiu respecte a l'ipilimumab d'anticossos anti-CTLA4. Les dades disponibles suggereixen que la inhibició de BRAF és efectiva després de la immunoteràpia i els inhibidors del punt de control segueixen sent eficaç en pacients que han progressat en la teràpia inhibidora de quinasa.

Tot i que hi ha tractaments per al melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600 que han mostrat un benefici clínic, els pacients solen recaure o interrompre-se a causa d'esdeveniments adversos o tolerància. Per tant, encara calen opcions de tractament amb una millor eficàcia o amb diferents perfils de seguretat que els medicaments existents.

Aquest informe tècnic està centrat en l'avaluació dels tractaments dirigits a la mutació BRAFV600. Es recomana consultar els informes de nivolumab i pembrolizumab per a la malaltia metastàtica disponibles al web del programa d'harmonització farmacoterapèutica de Catsalut.(12)

### 3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques dels medicaments

	Encorafenib (Braftovi®)	Binimetinib (Mektovi®)
Laboratori	Pierre Fabre Médicament Production	
Presentacions	Càpsules dures 50 mg i 75 mg	comprimits recoberts amb pel·lícula 15 mg
Excipients de declaració obligatòria	-	Lactosa
Codi ATC	L01XE	L01XE
Procediment d'autorització	centralitzada	
Data de comercialització/finançament de la indicació	01/09/2019	01/09/2019
Condicions de dispensació	Hospitalària	Hospitalària

Es recomana consultar les fitxes tècniques (13) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

#### 3.1. Mecanisme d'acció

Binimetinib és un inhibidor reversible, no competitiu amb l'ATP (adenosin trifosfat), de l'activitat quinasa regulada per senyals extracel·lulars, de la proteïna quinasa activada per mitògens 1 (MEK1) i la MEK2. Les proteïnes MEK són reguladors retrògrads de la via de la quinasa regulada per senyals extracel·lulars (ERK), que promou la proliferació cel·lular. En el melanoma i altres càncers, aquesta via està sovint activada per formes mutades del BRAF que activen les MEK. Binimetinib inhibeix l'activació de MEK pel BRAF i inhibeix l'activitat quinasa de les MEK. Inhibeix el creixement de les línies cel·lulars del melanoma amb mutació BRAF V600 i mostra efectes antitumorals en models animals amb mutació BRAF V600.

Encorafenib és una petita molècula competitiva de l'ATP, inhibidora potent i altament selectiva de la RAF-quinasa. La semivida de dissociació d'encorafenib va ser > 30 hores i va donar lloc a una perllongada inhibició de la proteïna ERK. Encorafenib suprimeix la via RAF / MEK / ERK en cèl·lules tumorals que expressen diverses formes mutades de BRAF quinasa (V600E, D i K). De manera específica, encorafenib inhibeix in vitro i in vivo el creixement de les cèl·lules del melanoma amb mutació BRAF V600E, D i K. Encorafenib no inhibeix les vies RAF / MEK / ERK en cèl·lules amb BRAF no mutat.

Binimetinib i encorafenib en combinació inhibeixen la via de MAPK donant com a resultat una major activitat antitumoral. A més, la combinació d'encorafenib i binimetinib impedeix l'aparició de resistència al tractament en xenoingerts de melanoma humà amb mutació BRAF V600E in vivo.

#### 3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS (19.09.2018,):

- Encorafenib en combinació amb binimetinib està indicat en el tractament dels pacients adults amb melanoma irreseccable o metastàtic portador de la mutació V600 de B-RAF



FDA ( 27.06.2018)

- Binimetinib en combinació amb encorafenib, per al tractament de pacients amb melanoma no reseccable o metastàtic amb mutació BRAF V600E o V600K, detectat per un test aprovat per la FDA.

### 3.3. Posologia i forma d'administració

La dosi recomanada d'encorafenib és 450 mg (sis càpsules de 75 mg) una vegada al dia, amb o sense menjar.

La dosi recomanada de binimetinib són 45 mg (tres comprimits de 15 mg) dues vegades al dia, el que correspon a una dosi total diària de 90 mg, amb una diferència aproximada de 12 hores entre preses, amb o sense menjar.

En cas de toxicitat es poden fer modificacions de dosi en els dos fàrmacs. Encorafenib es pot reduir en un primer nivell a 300 mg al dia i en un segon a 200 mg Binimetinib es pot reduir a 30 mg cada 12 hores

### 3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

	Encorafenib	Binimetinib
<b>Pacients d'edat avançada</b>	No cal ajustar la dosi en pacients d'edat avançada	
<b>Pediatría</b>	No s'ha establert encara la seguretat i eficàcia en nens i adolescents. No es disposa de dades	
<b>Insuficiència renal (IR)</b>	No cal ajustar la dosi en pacients amb IR lleu o moderada. No s'ha estudiat en pacients amb insuficiència renal greu	
<b>Insuficiència hepàtica (IH)</b>	No cal ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child Pugh A). No es recomana en pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child Pugh B) o greu (Child Pugh C).	
<b>Embaràs i lactància</b>	Les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius efectius durant el tractament i fins a 1 mes després de l'última dosi. Si utilitzen anticoncepció hormonal han d'usar un mètode addicional o alternatiu, com un mètode de barrera (p. ex., preservatiu) No hi ha dades i no es recomana el seu ús durant l'embaràs ni la lactància.	

### 3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

	<b>Encorafenib</b>	<b>Binimetinib</b>
<b>Absorció</b>	S'absorbeix ràpidament, amb una mediana de T <sub>màx</sub> d'1,5 a 2 hores.	S'absorbeix ràpidament, amb una mediana de T <sub>màx</sub> de 1,5 hores.
<b>Distribució</b>	Encorafenib s'uneix moderadament (86,1%) a proteïnes plasmàtiques humanes in vitro	Binimetinib s'uneix en un 97,2% a proteïnes plasmàtiques humanes in vitro.
<b>Metabolisme</b>	La principal reacció de biotransformació de encorafenib va ser la N-desalquilació. Altres rutes metabòliques importants implicades són la hidroxilació, la hidròlisi del carbamat, la glucuronidació indirecte i la formació de conjugats amb glucosa.	Glucuronidació, N-desalquilació, hidròlisi d'amida i eliminació de la cadena lateral de etanodiol.
<b>Eliminació</b>	Per femta i orina (mitjana del 47,2%). La mediana (interval) de la semivida d'eliminació (T <sub>1 / 2</sub> ) de encorafenib va ser de 6,32 h (3,74-8,09 h).	Per la femta (62,3%) i orina (31,4%), La mediana (interval) de la semivida d'eliminació (T <sub>1 / 2</sub> ) de binimetinib va ser de 8,66 h (8,10-13,6 h).

## 4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de encorafenib i binimetinib per al tractament del melanoma metastàtic prové d'un estudi pivot fase 3 i x estudis de suport/extensió.

Estudi pivot:

- Estudi CMEK162B2301 (COLUMBUS) l'EPAR (NCT01909453)(9)(14): encorafenib amb binimetinib respecte encorafenib i respecte vemurafenib.

Estudi de suport:

- Estudi CLGX818X2109- LOGIC 2 (NCT02159066)(15): encorafenib amb binimetinib sense grup control. Estudi en curs.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi.

## 5. Avaluació de l'eficàcia

### 5.1. Assaigs clínics

#### 5.1.1. Característiques principals de l'assaig pivot

Taula 4. Característiques de l'estudi pivot

<b>Estudi CMEK162B2301 (COLUMBUS)</b>	
<b>Disseny</b>	Estudi de 2 parts de fase III, aleatoritzat (1: 1: 1), amb control actiu, obert i multicèntric. La part 1 avalua l'eficàcia i seguretat de encora/binimetinib enfront monoteràpia amb vemurafenib i encorafenib. La part 2 avalua la contribució de binimetinib a la combinació encorafenib/binimetinib.
<b>Nombre de pacients</b>	Part 1: 577; Part 2: 344
<b>Criteris d'estratificació</b>	Estadi segons l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, respecte a IVM1c), l'estat funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 respecte a 1) i la immunoteràpia prèvia per al càncer no resecable o metastàtic ("sí" respecte a "no").
<b>Criteris d'inclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacients amb melanoma primari cutani o desconegut estadi IIIB, IIIC o IV, confirmat histològicament no resecable o metastàtic i amb mutació BRAF V600E o K detectada mitjançant una prova específica per al gen BRAF.</li> <li>• ECOG 0-1</li> <li>• Pacients no tractats o pacients que han progressat durant o després d'un tractament d'immunoteràpia de primera línia pel melanoma no resecable avançat localment o metastàtic; es va permetre als pacients rebre tractament adjuvant previ i una primera línia d'immunoteràpia per al càncer no resecable localment avançat o metastàtic excepte amb inhibidors de BRAF o MEK.</li> </ul>
<b>Criteris d'exclusió</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Melanoma uveal o mucós</li> <li>• Tractament previ amb inhibidors de BRAF / MEK.</li> <li>• Qualsevol tractament de quimioteràpia sistèmica anterior, radioteràpia o agent diferent de la immunoteràpia, o pacients que han rebut més d'una línia d'immunoteràpia per al melanoma local ineficaç o inestable; Nota: Ipilimumab o un altre tractament amb immunoteràpia ha d'haver acabat almenys 6 setmanes abans de l'aleatorització. La quimioteràpia donada com a part de la perfusió aïllada de les extremitats, del tractament regional o intralesional no es considerarà tractament sistèmic</li> <li>• Qualsevol lesió del sistema nerviós central (SNC) no tractada. No obstant, els pacients eren elegibles si: a) totes les lesions conegudes del SNC havien estat tractades amb radioteràpia o cirurgia i b) el pacient es mantenia sense evidència de progressió de la malaltia del SNC més de 4 setmanes i c) els pacients havien estat lliures de tractament amb corticosteroides durant més de 3 setmanes.</li> <li>• Antecedent de metàstasis leptomeníngies;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antecedents o evidència actual d'oclusió de la vena retiniana (RVO) o presència de factors de risc de RVO</li> <li>• Antecedent de trasplantament de medul·la òssia o trasplantament d'òrgans;</li> <li>• Antecedents de síndrome de Gilbert;</li> </ul>
<b>Grup intervenció</b>	<p><b>Part 1:</b></p> <p><b>Combo 450:</b> binimetinib 45 mg dues vegades al dia per via oral més encorafenib 450 mg un cop al dia per via oral ( n = 192)</p> <p><b>O</b></p> <p><b>Encorafenib 300</b> mg un cop al dia per via oral (a partir d'ara denominat Enco 300, n = 194)</p> <p><b>Part 2:</b></p> <p><b>Combo 300:</b> binimetinib 45 mg dues vegades al dia per via oral més encorafenib 300 mg un cop al dia per via oral ( n = 258)</p> <p>El tractament continuava fins a la progressió de la malaltia o l'aparició de toxicitat inacceptable. Els nivells de reducció de dosis permesos per a encorafenib eren 300 mg, 200 mg, 100 mg i 50 mg de cada dia amb recomanacions específiques sobre trastorns oculars, elevació de CK, disminució de la FEVI, prolongació de la QTc, EA, tractaments gastrointestinals i hepàtics. Es va permetre la reescalada de la dosi si es millorava la toxicitat a Grau <math>\leq 1</math>, excepte en cas de prolongació de l'interval QT (QTcF &gt; 500msec). Si un pacient del braç Combo 450 interrompia binimetinib de forma permanent podia continuar amb encorafenib en monoteràpia, però si es suspenia encorafenib permanentment, el binimetinib s'havia de suspendre per la seva eficàcia limitada en monoteràpia. Els pacients que requerien una interrupció del tractament de &gt; 28 dies, l'aturaven de manera permanent.</p>
<b>Grup control</b>	<p><b>Part 1: vemurafenib 960 mg</b> dues vegades al dia per via oral (en endavant, denominat Vem, n = 191).</p> <p><b>Part 2: Encorafenib 300 mg</b> un cop al dia per via oral ( Enco 300, n = 86)</p>
<b>Variable principal i tipus d'anàlisi</b>	<p>supervivència lliure de progressió (SLP) pel Combo 450 comparat amb vemurafenib, avaluada per un comitè de revisió independent. Anàlisi per intenció de tractar.</p>
<b>Càlcul de mida mostral</b>	<p>Per al braç de vemurafenib, es va assumir una SLP mediana de 7 mesos basada en els estudis previs en pacients no tractats i en pacients en progressió després d'almenys un tractament sistèmic previ mediana d'SLP de 6,9 i 6,8 mesos, respectivament.</p> <p>Basant-se en els resultats dels estudis de cerca de dosi l'SLP mediana observada dels pacients tractats amb encorafenib va ser de 7,1 mesos (IC del 95% 3,7, 14,7) i 7,4 mesos (IC del 95% 7,4, no estimable) NE]], respectivament. Per tant, en aquesta població de pacients menys avançats, es preveia que l'SLP mediana estaria al voltant dels 8 mesos.</p> <p>Es preveia que el Combo 450 reduiria el 42% la taxa de risc en comparació amb el vemurafenib (corresponent a un augment de la mediana de 7 mesos a 12 mesos).</p>

	<p>Es preveia que el benefici observat amb el Combo 300 fos inferior al del Combo 450. Per tant, es preveia que la mediana d'SLP rondaria els 11 mesos.</p> <p>Pel combo 450 vs encorafenib s'esperava una HR de 0.667 (80% potència, <math>\alpha</math> unilateral 2.5); pel combo 450 vs vemurafenib, una HR de 0.58 (90% potència, <math>\alpha</math> unilateral 2.5). Per la part 2, combo 300 vs vemurafenib, s'esperava un HR de 0.727</p>
--	--

### 5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

**Taula 5. Variables utilitzades als assaigs.**

<b>Variable principal</b>	<b>Comentaris</b>
Supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per un comitè de revisió independent Combo 450 vs vemurafenib	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per qualsevol causa, el que passi primer, avaluada per un comitè independent segons RECIST v 1.1 del Combo 450 vs vemurafenib.
<b>Variables secundàries rellevants</b>	<b>Comentaris</b>
Supervivència lliure de progressió (SLP) avaluada per un comitè de revisió independent de Combo 450 vs. Enco 300	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió o mort per qualsevol causa, el que passi primer, avaluada per un comitè independent segons RECIST v 1.1 pel Combo 450 vs. Enco 300
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Taxa de resposta global	Percentatge de pacients amb millor resposta objectiva de resposta completa (RC) o parcial (RP) segons RECIST 1.1. (confirmades vs no confirmades)
Durada de la resposta (DR)	Temps des de que s'assoleix la primera resposta (RC o RP), fins a la data que es produeix progressió de la malaltia o la mort per qualsevol causa, el que passi primer.
Qualitat de vida	Mesurada pels qüestionaris Functional Assessment of Cancer Therapy Melanoma [FACT-M] v4, EORTC QLQ-C30 i EuroQol-5D

### 5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Part 1: La mediana d'edat dels pacients va ser de 56 anys (interval de 20 a 89); al 58% eren homes, el 90% eren caucàsics i el 72% presentaven un estat funcional ECOG de 0. La majoria dels pacients presentaven malaltia metastàtica (95%) en estadi IVM1c (64%); el 27% dels pacients presentaven valors inicials elevats de lactat deshidrogenasa (LDH) en sèrum, i el 45% tenien almenys 3 òrgans amb afectació tumoral en el moment inicial (un 3,5% tenia metàstasis cerebrals).

Respecte el tractament previ amb immunoteràpia, un percentatge similar de pacients (29,7% Combo 450, 29,9% Enco 300, 29,8% vemurafenib braç) van rebre tractament previ (entorn metastàtic i adjuvant). Van ser principalment citocines (interferó / interleucina); la proporció que va rebre l'ipilimumab previ va ser <5% i agents anti PD1 / anti PDL1 <1%.

Una proporció similar de pacients de cada braç de tractament va rebre un tractament posterior amb inhibidors del punt de control, principalment pembrolizumab, nivolumab i ipilimumab (braç combinat en el 34,4%, braç encorafenib el 36,1%, braç vemurafenib el 39,8%).

Vint i un pacients (3,6%) van ser exclosos de l'anàlisi per protocol (4 pacients [2,1%] Combo 450, 10 pacients [5,2%] encorafenib, 7 pacients [3,7%] vemurafenib). Els motius més habituals van ser que els pacients no havien rebut almenys una dosi de medicació d'estudi o que s'havia administrat

una nova teràpia antineoplàstica després del començament del tractament de l'estudi i abans de la primera avaluació del tumor.

Part 2: els pacients en els dos braços estaven ben balancejats de factors pronòstics coneguts, si bé es van trobar petites diferències entre els pacients que van rebre monoteràpia amb encorafenib a la part 1 i la 2 de manera que els pacients de la part 1 van ser mes grans i amb major proporció de pacients amb estadi IVc amb elevació de LDH (37.2% enfront a 25.8%) que els pacients de la part 2.

### 5.1.4. Resultats

A la taula 6 s'inclouen els resultats relatius a la part 1, en ser la combinació i dosi aprovada la corresponent al Combo 450. No es detallen a la taula els resultats relatius a la part 2.

**Taula 6. Resultats d'eficàcia**

Data d'anàlisi 7 de novembre de 2017	Encorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
<b>SLP (anàlisi principal)</b>			
Nombre d'esdeveniments (progressió de la malaltia (PE)) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana SLP (mesos) IC95%	14.9 (11.0- 20.2)	9.6 (7.4- 14.8 )	7.3 (5.6-7.9)
HR SLP vs. Vemurafenib; p	0.54 (0.39- 0.67) ; <0.001	0.68 (0.52- 0.88); 0.0038	
SLP Combo 450 vs Enco 300; p		0.77 (0.59- 1.00); 0.05	
<b>Resposta</b>			
TRG, n (%) (IC 95%)	122 (64)	100 (52)	78 (41)
RC, n (%)	22 (11)	14 (7)	16 (8)
RP, n (%)	100 (52)	86 (44)	62 (32)
ME, n (%)	55 (29)	63 (32)	77 (40)
TCM, n (%) (IC 95%)	177 (92) (87 - 96)	163 (84) (78 - 89)	155 (81) (75 - 86)
Durada de la resposta, Mediana, mesos (IC 95 %)	18.6 (12,7 - 24,1)	15,2 (11,1 - 27,6)	12,3 (6,9 - 14,5)
<b>Supervivència global</b>			
Nº esdeveniments (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, mesos (IC 95%)	33,6 (24,4 - 39,2)	23,5 (19,6 - 33,6)	16,9 (14,0 - 24,5)
HR (IC 95%) (vs Vem) Valor de p	0,61 (0,47 - 0,79) <0,0001		
HR (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p	0,81 (0,61 - 1,06) 0,061		
Supervivència als 12 mesos (IC 95%)	75,5% (68,8 - 81,0)	74,6% (67,6 - 80,3)	63,1% (55,7 - 69,6)
Supervivència als 24 mesos (IC 95%)	57,6% (50,3 - 64,3)	49,1% (41,5 - 56,2)	43,2% (35,9 - 50,2)
IC = interval de confiança; RC = resposta completa; TRG= taxa de resposta global;TCM = taxa de control de la malaltia (RC + RP + EE + no-RC / no-PE; no-RC / no-PE s'aplica només als pacients sense una lesió diana que no arriben RC o pateixen PE); HR = Hazard ratio; NE = no estimable; SLP = supervivència lliure de progressió; RP = resposta parcial; ME = malaltia estable. Vem = vemurafenib.			

### Qualitat de vida:

Estat global de salut EORTC QLQ-C30: la mediana de temps fins al deteriorament definitiu del 10% de la puntuació de l'estat de salut global de EORTC QLQ-C30 es va retardar en més de 7 mesos en el braç Combo 450 en comparació amb el braç de vemurafenib: 23,9 mesos (IC 95% 20,4- NE) vs. 16,6 mesos (IC95%: 11,9-NE) amb un HR per la diferència de 0,55 (IC del 95%: 0,37, 0,80) .

També es va retardar el deteriorament en el braç Combo 450 en comparació amb el braç Enco 300 (14,7 mesos [IC95% 9,2- 18,4]), amb un HR per la diferència de 0,45 (IC del 95%: 0,31- 0,65) amb un model de regressió estratificat de Cox.

Els resultats de les anàlisis de sensibilitat van ser coherents amb els de l'anàlisi provisional de l'SG i portaven a conclusions similars sobre l'efecte del tractament. Es va utilitzar un model de regressió Cox multivariant estratificat pels factors d'estratificació de l'estudi per explorar la solidesa de la significació estadística de l'efecte del tractament sobre l'SG quan s'ajustava als principals factors pronòstics. L'única altra covariable preespecificada que va aconseguir significació estadística va ser la LDH, que es va associar amb un augment del risc relatiu de mort associat amb un augment del risc relatiu de mort (HR 1,21; IC 95% 1,16-1,27;  $p < 0,001$  , bilateral) per cada augment de 125 UI / L de LDH. Només 12 pacients (9 Combo 450 i 3 vemurafenib) presentaven metàstasis cerebrals al inici, xifra insuficient de pacients per avaluar l'eficàcia en aquest subgrup.

En els 3 braços de tractament, només 24 pacients (el 3,7% del braç Combo 450) havien rebut prèviament ipilimumab en context adjuvant o metastàtic i 3 pacients (el 0,5% del braç combinat) havien rebut un inhibidor anti-PD1 / PDL1 previ per a la malaltia metastàsica. Els HR van afavorir el Combo 450 en el petit grup de pacients que havien rebut immunoteràpia prèvia ( $n = 15$ ; 8 Combo 450 vs 7 vemurafenib), tot i que els intervals de confiança eren grans.

**Contribució de binimetinib 45 mg BID a l'eficàcia de la combinació:** Combo 300 vs. encorafenib 300.

La part 2 de l'estudi CMEK162B2301 va ser dissenyada per avaluar la contribució de binimetinib a la combinació de encorafenib i binimetinib, a petició de l'agència reguladora americana. No se'n descriuen els resultats en detall.

Pel que fa a la posologia, el règim aprovat és el del Combo 450 (binimetinib 45mg BID i encorafenib 450mg QD). Les posologies del combo 450 (part 1,  $n = 192$ ) i combo 300 (part 2,  $n = 258$ ) es van comparar post-hoc, sense observar diferències en l'SLP mediana (14,9 mesos pel combo 450 vs 12,9 mesos pel combo 300; HR 0,79 [IC95% 0,60- 1,03];  $p = 0,0845$ ) a les dates de tall per a l'anàlisi inicial (19 de maig de 2016 i 9 de novembre de 2016, respectivament). El Combo 450 no va augmentar la proporció de respostes confirmades (63,0% vs. 65,9%), tot i que la durada mediana de la resposta confirmada va ser més llarga (16,6 vs. 12,7 mesos, amb intervals de confiança superposats).

### **Estudi de suport CLGX818X2109 (LOGIC 2)**

Estudi multicèntric obert de fase 2, multicèntric i actualment en curs, per avaluar la combinació seqüencial d'encorafenib / binimetinib seguit d'una combinació amb agents dirigits després de la progressió, amb l'objectiu de revertir la resistència en pacients adults amb melanoma metastàtic BRAF V600 avançat locals. No hi havia cap grup de control. L'estudi LOGIC es va considerar de suport a l'ús del combo 450.

Aquest estudi es va desenvolupar en dues parts. La part 1 tenia 3 grups:

A: pacients sense tractament previ amb inhibidors de BRAF/ MEK;

B: pacients amb tractament previ amb inhibidor de BRAF o de MEK en monoteràpia;

C: pacients que havien progressat després del tractament combinat amb binimetinib/encorafenib.

A la part 2 es van incloure pacients prèviament tractats amb teràpia combinada amb binimetinib / encorafenib en recaiguda, assignats a rebre tractament combinat amb binimetinib / encorafenib i un tercer agent basat en l'avaluació genètica d'una biòpsia tumoral obtinguda a la progressió de la malaltia.

Es van considerar les dades dels 75 pacients inclosos a la part 1 del grup A, amb una taxa de respostes objectives del 69,3% (IC95%, 57,9-79,5), i una mediana d'SLP de 10.8 mesos (IC95%, 8.08-15.24).

## **6. Avaluació de la seguretat**

### **6.1. Esdeveniments adversos**

Les dades de seguretat d'encorafenib sol o associat a binimetinib provenen de 1495 pacients tractats fins al 11 de maig de 2016. Aquesta població inclou tant voluntaris sans com a pacients amb càncer. En aquestes dades estan inclosos els 5 estudis realitzats en pacients amb melanoma metastàtic. Per al mateix període es disposa de dades de 2555 pacients tractats amb binimetinib dels que 274 van rebre la combinació específica del combo 450 incloent-se els 5 estudis anteriors de suport.

La mediana de la durada de l'exposició va ser de 11,7 mesos en els pacients tractats amb Combo 450, 7,1 mesos en els pacients tractats amb Enco 300 i 6,2 mesos en els pacients tractats amb vemurafenib. La mediana de la intensitat relativa de la dosi (IRD) pel Combo 450 va ser del 99,6% per a binimetinib i del 100% per encorafenib; la mediana de l'IRD va ser del 86,2% per Enco 300 i del 94,5% per a vemurafenib.

En el combo 450 es van documentar efectes adversos en el 98.9% dels pacients i l'encorafenib en monoteràpia es va associar a efectes adversos en el 99.5% dels pacients.

#### **Esdeveniments adversos més freqüents**

En el grup de pacients tractats amb el combo 450 els efectes adversos més freqüents van ser nàusees (39.4%), diarrea (36.1%), fatiga (30.3%), vòmits (26.6%), elevació de creatin-quinasa (24.8%), artràlgia (24.8%) i restrenyiment (22.6%). Els efectes adversos grau 3 més freqüents van ser elevació de GGT (8%), hipertensió (5.8%) i elevació de creatin-quinasa (5.5%). Els efectes



adversos que van requerir modificació de dosi o interrupció del tractament van ser nàusea (6.6%), vòmits (5.8%), elevació de GPT (5.5%) i reducció de la fracció d'ejecció (5.1%).

El perfil de seguretat global de l'encorafenib en monoteràpia (Enco 300) va ser consistent amb el mecanisme d'acció i les toxicitats conegudes dels inhibidors de BRAF, tanmateix l'encorafenib es va associar amb més EA que vemurafenib. El perfil d'EA dels dos inhibidors de BRAF va ser similar, però amb algunes diferències evidents. El vemurafenib va provocar més fotosensibilitat, diarrea, pirèxia i carcinoma de cèl·lules escatoses, mentre que l'encorafenib va causar més restrenyiment, neuropatia, parèsia facial, miàlgia i nevus melanocítics.

La incidència global d'EA es va reduir per la combinació amb binimetinib, principalment a causa de la reducció d'EA relacionats amb la pell. La diarrea, l'augment de CK en sang i les alteracions de la funció hepàtica van ser més freqüents amb el Combo 450 que amb encorafenib 300 mg en monoteràpia. No hi va haver diferències en la incidència ajustada a l'exposició d'EA entre la combinació de Combo 450 i l'encorafenib en monoteràpia.

### **Esdeveniments adversos greus**

En el combo 450 es van documentar efectes adversos de grau 3 a 4 al 57.8% dels pacients. La mediana de temps a l'aparició del primer efecte advers de grau 3 a 4 va ser de 2.5 mesos. Encorafenib en monoteràpia es va associar a efectes adversos de grau 3 a 4 al 66.1% dels malalts. La mediana de temps a l'aparició del primer efecte advers de grau 3 a 4 va ser de 0.4 mesos.

Els EA de grau 3/4 més freqüents van ser l'augment de les transaminases (5,5%), i la gammaGT (8,4%), hipertensió (5,5%) i la creatinina quinasa (CK) (5,8%). La mediana de temps fins al desenvolupament d'EA de grau 3/4 va ser més llarga en la població Combo 450 que en la població d'Enco 300: 2,6 mesos (IC 95%: 1,8-3,2) vs 0,4 mesos (IC 95%: 0,3-0,9).

Es va observar una millor tolerabilitat general del Combo 450 en comparació amb l'encorafenib 300 mg o vemurafenib. Un percentatge lleugerament inferior de pacients en el Combo 450, en comparació amb la població d'Enco 300, va experimentar almenys un EA de grau 3/4 (61,3% vs. 67,7%) o un EA que provoqués la discontinuació del tractament (11,7% vs. 18,0 %) o la interrupció / canvi de dosi (52,2% vs. 71%).

Els perfils globals de tolerància del Combo 450 i Combo 300 van ser molt similars en termes d'EA que requerien la discontinuació o modificació de dosi, si bé amb el Combo 450 la incidència d'EA i EA de grau 3-4 va ser superior, especialment les nàusees (41,1 vs. 27,2%), vòmits (29,7 vs. 15,2) i mal de cap (21,9 vs. 11,7%).

### **Morts**

La incidència global de morts per qualsevol causa de la població global de seguretat va ser del 8.9% pel Combo 450 i 9.7% pel Combo 300.

La majoria de les morts durant el tractament van ser a causa de la progressió de la malaltia. Al braç Combo 300 i al grup Combo 450, 3 (1,2%) i 2 (1,0%) de morts durant el tractament,

respectivament, van ser degudes a EA diferents de la progressió de la malaltia (melanoma / metàstasi maligna).

### **Discontinuacions per esdeveniments adversos**

Amb el combo 450, els EA van provocar la interrupció/canvi de dosi en el 47,1% dels pacients, requeriment de tractament addicional en el 86,1% i la interrupció del tractament en el 10,4%.

### **Altres esdeveniments adversos d'interès**

L'addició de binimetinib (Combo 450) va disminuir la incidència d'alguns dels EA d'especial interès (EAEI) en comparació amb l'encorafenib en monoteràpia (Enco 300), principalment els relacionats amb la pell (carcinoma escatós de cèl·lules cutànies, melanoma de novo), la miopatia (miàlgia), la paràlisi facial i la taquicàrdia.

En canvi, altres EAEI van empitjorar amb l'addició de binimetinib (Combo 450 en comparació amb Enco 300). Aquests inclouen retinopaties (52,6% vs 12,4%); augment de creatinquinases (CK) en sang (24,8% vs 1,4%) amb 5,5% dels EA de grau 3/4; disfunció ventricular esquerra (8,4% vs 1,8%); hipertensió (12% vs 5,5%, 6,2% vs 2,8% de grau 3/4) i proves de funció hepàtica anormals (25,2% vs 13,8%). No s'ha informat de cap cas que complís amb la Llei de Hy d'hepatotoxicitat.

Pel que fa a la toxicitat comparada de manera indirecta amb els respectius combos amb indicació aprovada, es van documentar efectes adversos de grau 3 a 4 al 57.8% dels pacients tractats amb combo 450, en el 65% dels que van rebre vemurafenib i cobimetinib (8) i en el 40 i 48% dels pacients que van rebre dabrafenib i trametinib en els assajos Combi-D i Combi-V (7,16) respectivament.

En relació amb la toxicitat gastrointestinal, els vòmits i diarrees es van observar amb una freqüència similar en les tres combinacions, exceptuant el restrenyiment, que es va observar amb més freqüència en la combinació encorafenib-binimetinib (24% vs 10,9% amb vemurafenib-cobimetinib i <20% amb dabrafenib-trametinib) .La elevació de creatina quinasa es va observar amb més freqüència en la combinació de encorafenib-binimetinib, mentre que la fotosensibilitat va ser menys freqüent que en la combinació vemurafenib-cobimetinib i la pirèxia menys freqüent que en dabrafenib -trametinib.(17)

## **6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions**

*Es recomana consultar la fitxa tècnica (13) per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.*

### **Interaccions**

#### **Encorafenib**

Encorafenib és tant inductor com a inhibidor de la CYP3A4. L'ús concomitant amb fàrmacs que siguin substrats de la CYP3A4 (p. Ex., Anticonceptius hormonals) pot augmentar la toxicitat o reduir eficàcia a aquests fàrmacs; p ex, amb un inductor de la CYP3A4 és probable que l'exposició a encorafenib es vegi reduïda i, per tant, la seva eficàcia pot resultar compromesa.

Encorafenib és un inhibidor de la UGT1A1. L'ús concomitant de fàrmacs que siguin substrats de la UGT1A1 (p. Ex., Raltegravir, atorvastatina i dolutegravir) pot augmentar la seva exposició i, per tant, s'han d'administrar amb precaució. No s'han observat diferències clíniques en l'exposició a binimetinib quan aquest s'administra de forma concomitant amb encorafenib.

### Binimetinib

Binimetinib es metabolitza principalment per acció de l'enzim UGT1A1 mitjançant glucuronidació. És poc probable que les interaccions farmacològiques per l'enzim UGT1A1 siguin clínicament rellevants. Tanmateix, ja que això no s'ha avaluat en un estudi clínic específic, els inductors (com rifampicina i fenobarbital) i els inhibidors (com indinavir, atazanavir i sorafenib) de la UGT1A1 s'han d'administrar amb precaució. És un potencial inductor de CYP1A2, i s'ha de tenir precaució quan s'usa amb substrats sensibles (com la duloxetina o la teofil·lina).

Els inductors dels enzims CYP1A2 (com la carbamazepina i la rifampicina) i els inductors del transport de GPP (com l'herba de Sant Joan o la fenitoïna) poden disminuir l'exposició a binimetinib, el que podria provocar una disminució de l'eficàcia.

És un inhibidor feble d'OAT3, i s'ha de tenir precaució quan s'usa amb substrats sensibles (com la pravastatina o la ciprofloxacina).

### Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.

### Precaucions

#### Disfunció del ventricle esquerre (DVI)

No s'ha establert la seguretat d'encorafenib en combinació amb binimetinib en pacients amb una fracció d'ejecció del ventricle esquerre (FEVE) basal per sota del 50% o bé per sota del límit inferior de normalitat. Binimetinib s'ha d'utilitzar amb precaució en aquests pacients; se suspendrà el tractament amb binimetinib i encorafenib davant d'una disfunció simptomàtica del ventricle esquerre, una disfunció de la FEVE de Grau 3 o 4 o un descens absolut de la FEVE  $\geq$  10% respecte al valor inicial, i s'avaluarà la FEVE cada 2 setmanes fins la recuperació.

#### Prolongació de l'interval QT

S'ha observat la prolongació de l'interval QT en pacients tractats amb inhibidors de BRAF.

En general, els resultats del tractament amb encorafenib en monoteràpia indiquen que el fàrmac pot provocar un lleu augment del ritme cardíac. Els resultats dels estudis de combinació de encorafenib amb binimetinib a les dosis recomanades, així com un estudi de encorafenib en monoteràpia, indiquen que el fàrmac pot provocar un lleuger augment de l'interval QTc

Es recomana realitzar un electrocardiograma (ECG) abans de començar el tractament amb encorafenib, un mes després de l'inici i després cada tres mesos aproximadament, o amb més freqüència si està clínicament indicat, mentre duri el tractament. Si es produeix una prolongació de l'interval QTc, es pot gestionar amb una reducció de la dosi, la interrupció o la suspensió del tractament, la correcció de les anomalies electrolítiques i el control dels factors de risc

#### Toxicitat ocular

L'administració d'encorafenib pot provocar reaccions adverses oculars com uveïtis, iritis i iridociclitis. Cal avaluar els pacients en cada visita per detectar símptomes de trastorns visuals

nous o que hagin empitjorat. Si s'identifiquen símptomes de trastorns visuals nous o empitjorament, incloent la disminució de la visió central, la visió borrosa o la pèrdua de visió, es recomana un ràpid examen oftalmològic.

#### Neoplàsies malignes cutànies

En pacients tractats amb inhibidors del gen BRAF, com encorafenib, s'han observat neoplàsies malignes cutànies com el carcinoma de cèl·lules escamoses de la pell, inclòs el queratoacantoma. S'han observat nous melanomes primaris en pacients tractats amb inhibidors del gen BRAF. S'ha de realitzar una avaluació dermatològica prèvia a l'inici del tractament amb encorafenib en combinació amb binimetinib, cada 2 mesos mentre duri el tractament i fins a 6 mesos després de la suspensió del mateix. Les lesions sospitoses s'han de tractar mitjançant resecció dermatològica i avaluació anatomopatològica.

#### Activació de RAS

Pel seu mecanisme d'acció, l'encorafenib pot promoure malalties associades a l'activació de RAS a través de mutacions o altres mecanismes. Els pacients que reben encorafenib s'han de sotmetre a una avaluació radiològica de cap i coll, exàmens anal i pèlvic (per a dones) i recompte complet de glòbuls abans d'iniciar el tractament, durant i al final del mateix, segons sigui clínicament adequat. Hauria de considerar-se la interrupció permanent de l'encorafenib en pacients que desenvolupin malalties no cutànies positives per la mutació RAS. Els beneficis i els riscos s'han de considerar acuradament abans d'administrar encorafenib a pacients amb càncer previ o concurrent associat a la mutació RAS.

#### Alteracions hepàtiques

S'han observat anomalies de les analítiques hepàtiques, com elevacions de l'AST i l'ALT, durant el tractament amb encorafenib. Les anomalies analítiques hepàtiques s'han de vigilar abans d'iniciar el tractament amb encorafenib i binimetinib, almenys una vegada al mes durant els primers 6 mesos de tractament i, posteriorment, quan estigui clínicament indicat. Les anomalies analítiques hepàtiques s'han de controlar amb una interrupció o reducció de la dosi, o la suspensió del tractament.

Atès que encorafenib es metabolitza i s'elimina principalment per via hepàtica, els pacients amb insuficiència hepàtica de lleu a greu poden veure augmentada la seva exposició al fàrmac per sobre del interval d'exposició de variabilitat interindividual.

En absència de dades clíniques, no es recomana encorafenib en pacients amb insuficiència hepàtica moderada o greu. Encorafenib s'ha d'administrar amb precaució en dosis reduïdes en pacients amb insuficiència hepàtica lleu.

Es recomana un control més exhaustiu de les toxicitats relacionades amb encorafenib en pacients amb insuficiència hepàtica lleu, que inclogui reconeixement clínic i proves de funció hepàtica i realitzar ECG quan estigui clínicament indicat, durant el tractament.

#### Pacients prèviament tractats amb inhibidor del gen BRAF

Hi ha dades limitades relatives a l'ús de la combinació d'encorafenib amb binimetinib en pacients en els que la malaltia ha progressat després del tractament previ amb un inhibidor de BRAF per al melanoma no reseccable o metastàtic amb mutació BRAF V600. Aquestes dades mostren que l'eficàcia de la combinació seria menor en aquests pacients.

### Pacients amb metàstasis cerebrals

Hi ha dades d'eficàcia limitades d'encorafenib en combinació amb binimetinib en pacients amb melanoma amb la mutació BRAF V600 i que presentin metàstasis cerebrals.

### **6.3. Pla de gestió de riscos**

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants:

Riscos identificats per encorafenib:

- Neoplàsies secundàries de la pell: cuSCC i nou melanoma primari
- Síndrome d'eritrodiseèstèsia palmar-plantar

Riscos identificats addicionals per encorafenib en combinació amb binimetinib:

- Hemorràgia

Riscos potencials per encorafenib

- Prolongació QT
- Malalties no cutànies amb mutació RAS
- La sobreexposició a causa de l'ús concomitant amb inhibidors forts i moderats del CYP450 3A4
- Toxicitat embriofetal
- Sobreexposició a pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a severa
- Potencial de disfunció renal per sobredosi

Riscos potencials addicionals per encorafenib en combinació amb binimetinib:

- Hepatotoxicitat

Es considera que falta informació o que les dades d'ús són limitades en pacients amb insuficiència renal greu.

## **7. Validesa interna i aplicabilitat**

L'estudi clínic de fase 3 (COLUMBUS) va ser un assaig obert i aleatoritzat en pacients amb melanoma avançat inoperable o metastàtic positiu per la mutació BRAF (V600 E o K) amb 2 parts:

- A la part 1 es va assignar aleatòriament als pacients en una proporció d'1: 1: 1 a encorafenib 450 mg c/24h més binimetinib 45 mg c/12h (Combo 450, N=192), encorafenib 300 mg c/24h (Enco 300, N=194) o vemurafenib 960 mg c/12h (Vem, N=191).
- A la part 2 es va preveure aleatoritzar 320 pacients en una proporció de 3:1 al Combo 300 (encorafenib 300 mg c/24h i binimetinib 45 mg c/12h) o encorafenib 300 mg c/24h

L'objectiu principal va ser l'SLP del Combo 450 envers Vem. L'objectiu secundari principal va ser l'SLP pel Combo 450 vs. Enco 300 de la part 1. L'anàlisi d'SG del Combo 450 vs. vemurafenib només s'analitzaria si aquestes comparacions suposaven diferències estadísticament significatives.

A la part 2, l'objectiu va ser estimar l'efecte del tractament amb Combo 300 vs. Encorafenib en termes d'SG, estimar l'efecte del tractament del Combo 300 vs. vemurafenib en termes d'SLP i SG i estimar l'efecte del tractament del Combo 300. vs Combo 450 en termes d'SLP i SG. No es descriuen els resultats detallats d'aquesta part.

A la part 1 de l'estudi COLUMBUS es va demostrar una millora estadísticament significativa en l'SLP per als pacients tractats amb Combo 450, comparat amb els pacients tractats amb vemurafenib, amb una millora de 7,6 mesos en el braç Combo 450 en comparació amb el vemurafenib (SLP mediana 14,9 mesos enfront de 7,3 mesos respectivament HR=0,54 (IC 95% 0,41-0,71, p <0,001). Els resultats d'eficàcia basats en l'avaluació dels investigadors van coincidir amb els de l'anàlisi central independent. El benefici d'SLP va ser consistent en tots els subgrups analitzats. L'únic factor pronòstic que va influir significativament en l'SLP va ser l'augment de LDH en 125 UI/ L.

El comitè independent va revisar els resultats (i les dades de supervivència no cegues) i va recomanar la finalització prematura de l'estudi el 14 d'octubre de 2016, donats els millors resultats de la combinació i que l'ús d'un inhibidor de BRAF en monoteràpia no era l'estàndard de tractament en aquest context. L'EMA va acceptar que en el moment de dissenyar l'assaig, la combinació d'inhibidor BRAF / MEK no era l'estàndard.

La mediana d'SG de la part 1 va ser de 33,6 mesos (24,4, 39,2) i 23,5 mesos (19,6- 33,6), respectivament, per als pacients tractats amb Combo 450 en comparació amb els tractats amb encorafenib amb un HR 0,81 (IC95%: 0,61-1,06; p = 0,0613). Aquests resultats suporten la contribució rellevant de binimetinib i demostra una millora estadísticament significativa i significativa de la supervivència global amb el tractament combinat de binimetinib i encorafenib en comparació amb el vemurafenib.

L'estudi era obert, donada la probabilitat de relacionar les toxicitats previstes amb el tractament. Tanmateix, l'avaluació de l'eficàcia per part d'un comitè de revisió independent cec es va considerar adequat per evitar biaixos d'avaluació. L'SLP com a objectiu principal s'accepta com a variable tenint en compte que la reducció significativa del risc de progressió o mort representa un benefici clínic en pacients amb melanoma positiu per la mutació de BRAF. En general, el disseny de l'estudi és considera acceptable

Les dades preliminars de la part 2 de l'estudi CMEK162B2301, a la data de tancament del 9 de novembre de 2016, també van demostrar la contribució de binimetinib amb una estimació mediana d'SLP de 12,9 mesos per al Combo 300 enfront de 9,2 mesos per a Enco 300 (parts 1 i 2) segons la revisió central independent (BIRC). L'addició de binimetinib 45 mg dos cops al dia a encorafenib 300 mg un cop al dia va augmentar la mediana d'SLP en 3,7 mesos (HR 0,77, IC95% 0,61- 0,97 ; p = 0,015) i la TRG en un 15,5%. L'avaluació de l'investigador i les anàlisis de sensibilitat de l'SLP eren similars. No obstant, cal assenyalar que els resultats de la monoteràpia amb encorafenib són millors en la part 1 que en la part 2 amb una diferència de més de dos mesos en la mediana d'SLP. Segons indica l'EPAR, és possible que les diferències en les característiques basals (en particular, l'edat, l'estadi de la malaltia i l'elevada LDH) puguin ser responsables d'aquesta

diferència de resultats, així com alguns desequilibris en les característiques dels pacients inclosos. En particular, una proporció més gran dels pacients d'Enco 300 (part 2) presentaven estadi IV de la malaltia amb LDH elevada en comparació amb els pacients del Combo 300.

El CHMP va sol·licitar com a requeriment postcomercialització conèixer els resultats d'SG i l'actualització de l'SLP pel Combo 300 i les dades més madures per al braç Enco300 de la Part 2.

El paper del nivell de LDH en aquests pacients encara és incert. Segons l'EPAR, les anàlisis de la resposta segons l'exposició suggereixen que l'augment de l'AUC d'encorafenib amb el Combo 450 té una influència negativa en la TRG i l'SLP. La LDH basal superior al límit de normalitat va ser més freqüent en pacients amb una AUC més alta; és sabut que la LDH elevada és un marcador pronòstic negatiu que prediu una SLP més curta. L'EMA va sol·licitar al sol·licitant els resultats d'SG estratificats per nivell de LDH pel Combo 300 i Enco 300 (part 2) com a mesura posterior a l'autorització i també un anàlisi de biomarcadors.

Globalment la millora d'SLP i d'SG per al Combo 450 en comparació amb vemurafenib es consideren clínicament significatives. Actualment no disposem d'estudis clínics directes que comparin les respectives combinacions de iBRAF i iMEK disponibles. No obstant, de manera indirecte, el resultat de la SLP mediana per al Combo 450 (14,9 mesos) es compara favorablement amb altres combinacions inhibidores de BRAF-MEK ja autoritzades (trametinib i dabrafenib, amb una mediana d'SLP de 11,4 mesos o cobimetinib i vemurafenib amb una mediana de 12,3 mesos). La mediana d'SG de 33,6 mesos amb Combo 450 és superior en comparació amb la resta de règims (mediana d'SG de 22,3 a 26,1 mesos).

La TRG i la taxa de control de la malaltia eren elevades per al Combo 450 i l'inici de la resposta va ser ràpida, al voltant de dos mesos, en els pacients que van respondre al tractament.

A nivell de seguretat, el perfil de seguretat d'encorafenib+binimetinib és lleugerament diferent al de la resta de combinacions. La toxicitat gastrointestinal com vòmits i diarrea sembla més freqüent amb la combinació de encorafenib i binimetinib, així com l'elevació de creatina quinasa. La fotosensibilitat va ser menys freqüent que amb vemurafenib i cobimetinib i la pirèxia menys que amb dabrafenib i trametinib.

## 8. Àrea econòmica

### 8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 7, es presenten els costos del tractament amb encorafenib i binimetinib davant del cost dels comparadors per a pacients amb melanoma amb la mutació BRAF V600.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 7. Cost d'encorafenib i binimetinib i dels seus comparadors

	<b>Encorafenib+ Binimetinib*</b>	<b>Vemurafenib+ cobimetinib</b>	<b>Dabrafenib+trametinib</b>
<b>Presentació</b>	encorafenib comp 50 mg i 75 mg binimetinib comp 15 mg	Vemurafenib comp 240 mg Cobimetinib comp 20 mg	Dabrafenib comp 50 mg i 75 mg Trametinib 0,5 mg i 2 mg
<b>Preu envàs / Preu unitari†</b>	encorafenib 75 mg= 38,14€ binimetinib 15 mg=38,14€	Vemurafenib 240 mg= 38,1 € Cobimetinib 20 mg = 85,1€	Dabrafenib comp 75 mg= 56€ Dabrafenib comp 50 mg= 37€ Trametinib 0,5 mg= 56€ Trametinib 2 mg= 222€
<b>Posologia</b>	Encorafenib 450 mg/24h + binimetinib 45 mg/12h	Vemurafenib 960 mg/12h + Cobimetinib 60 mg d1-21 c/28d	Dabrafenib 150 mg/12h Trametinib 2 mg/24h
<b>Cost dia/cicle</b>	12.818€/cicle 28d	14.467€/cicle 28d	444€/dia; 12.444€/cicle 28d
<b>Cost tractament (13 cicles)</b>	166.631€	180.808€	161.778€
<b>Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡</b>	-21.448€ respecte vemurafenib+cobimetinib -4853€ respecte dabrafenib+trametinib	referència	referència

† Preu en €, (PVL notificat + IVA4%) – RD% .

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.



## 8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

**Taula 8. Estimació de la població diana**

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
<b>Escenari: Pacients amb melanoma metastàtic amb la mutació BRAF V600</b>		
<b>Àmbit i horitzó temporal: Catalunya . Horitzó temporal 1 any.</b>		
<b>Estimació: dades epidemiològiques</b>		
<b>0. Població de referència (habitants)(18)</b>		7.600.063
<b>A. Població amb diagnòstic de melanoma. (19–21)</b>		878 casos nous
<b>B. Població amb melanoma i mutació BRAF V600</b>	45%	395 casos
<b>C. Població amb melanoma metastàtic i mutació BRAF V600 (inclou debut metastàtic i progressió d'estadis localment avançats, estimació)</b>		107
<b>D. POBLACIO DIANA. Població susceptible de tractament (per ECOG, comorbiditats)</b>	80%	87
<b>Observacions:</b> es considera per a l'estimació la següent distribució: Estadi I-II (85%), estadi III (10%), estadi IV (5%). Progressió a malaltia metastàtica: EI-II 20%, EIII 50%		

La població diana anual de candidats al tractament amb un inhibidor de BRAF+ inhibidor de MEK , en pacients amb melanoma metastàtic amb la mutació BRAF V600E, s'estima que es de 87 pacients en l'àmbit de Catalunya.

Cal tenir en compte que actualment es disposa de dues combinacions més d'iBRAF i iMEK comercialitzades (dabrafenib/trametinib i vemurafenib/cobimetinib). Aquestes opcions de tractament estan disponibles des de l'any 2016 i per tant els pacients candidats ja estan rebent tractament amb aquestes alternatives. L'increment en l'impacte pressupostari seria l'atribuïble a una diferència de preu mensual entre les alternatives.

Alhora, els agents anti-PDL1 nivolumab i pembrolizumab són alternatives de tractament vàlides per aquests pacients. Tanmateix, es fa l'estimació considerant que el 100% dels pacients candidats a tractament amb mutació BRAF rebien tractament combinat amb inhibidor de BRAF i MEK, repartint homogèniament els pacients entre les tres opcions de tractament (33% cadascuna).

	<b>N</b>	<b>C pacient/tractament (€)</b>	<b>CI (€)</b>
Encorafenib+binimetinib	29	166.631 €	4.832.299 €
Vemurafenib+cobimetinib	29	180.808 €	5.243.432 €
Dabrafenib+trametinib	29	161.778 €	4.691.562 €
<b>TOTAL</b>	<b>87</b>	<b>-</b>	<b>14.767.293 €</b>

## Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

### Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

#### **NCCN Melanoma 2019(21)**

##### Tractament de primera línia, malaltia no resecable o metastàtica

- Immunoteràpia
  - Monoteràpia amb Anti PD-1
  - Pembrolizumab(categoria 1)
  - Nivolumab (categoria 1)
- Teràpia dirigida si BRAF mutat; preferible si és clínicament necessària la resposta precoç
  - Dabrafenib/Trametinib (categoria 1)
  - Vemurafenib/Cobimetinib(categoria 1)
  - Encorafenib/Binimetinib (categoria 1)
- Útil en determinades circumstàncies
  - Nivolumab/Ipilimumab (categoria 1)

##### Progressió de la malaltia o després del benefici clínic màxim del tractament dirigit BRAF, estat funcional PS 0-2:

##### Opcions preferents:

- Monoteràpia amb Anti PD-1
  - Pembrolizumab
  - Nivolumab
- Nivolumab/Ipilimumab
- Teràpia dirigida si BRAF mutat
  - Dabrafenib/Trametinib Vemurafenib/Cobimetinib
  - Encorafenib/Binimetinib

Altres: altes dosis d'IL-2 o Ipilimumab

#### **ESMO: Cutaneous melanoma: ESMO ClinicalPractice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (online Update 2016) (22)**

ESMO: Cutaneous melanoma: ESMO ClinicalPractice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (online Update 2016) (23)

Les opcions de tractament de primera en pacients BRAF mutats inclouen l'assaig clínic (d'elecció), els anticossos anti-PD1 (pembrolizumab, nivolumab), ipilimumab o combinacions d'inhibidors de BRAF/MEK

Segons l'escala de benefici clínic de la ESMO(24), que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, encorafenib i binimetinib obtenen una puntuació de 4 (escala d'1 a 5 essent 5 el major benefici clínic).

#### **SEOM (2017)(25)**

##### Tractament de primera línia en melanoma avançat (no resecable, estadis IIIC / IV) BRAF-mutat,

L'estàndard de tractament és la combinació d'un inhibidor de BRAF i d'un inhibidor de MEK (grau de recomanació A, nivell d'evidència 1a).

Es poden considerar inhibidors de BRAF en monoteràpia si no es pot utilitzar la combinació amb el seu inhibidor de MEK acompanyant (grau de recomanació A, nivell d'evidència 1a).

Els inhibidors de BRAF també són actius en pacients amb metàstasis cerebrals. No es recomana l'ús concomitant amb radioteràpia a causa del risc d'increment de la toxicitat (grau de recomanació A, nivell d'evidència 2a). En aquest context, s'està estudiant la combinació d'inhibidors BRAF i MEK.

Els anticossos anti-PD1 nivolumab i pembrolizumab són actius en la malaltia BRAF mutada. La teràpia anti-PD1 es pot considerar en pacients amb un bon ECOG que no necessiten una resposta ràpida (grau de recomanació B, nivell d'evidència 2a).

En aquest context, hi ha una experiència limitada amb ipilimumab, ja que la quimioteràpia és un tractament poc òptim per a la primera línia en aquesta població i no s'hauria de considerar com a tractament de primera línia.

#### Tractament de segona línia en melanoma avançat BRAF mutat

Si el pacient ha rebut immunoteràpia com a primera línia, l'activitat dels inhibidors de BRAF i MEK després de l'immunoteràpia no s'ha estudiat clarament de manera prospectiva, però sembla que és similar a la obtinguda a la primera línia en termes de taxa de resposta (nivell de recomanació A, nivell de l'evidència 2b). Les dades de l'assaig COLUMBUS (encorafenib + binimetinib), on els pacients mutants de BRAF podrien haver estat tractats prèviament amb teràpia immunològica, van mostrar que aquests pacients encara es beneficien de la combinació versus monoteràpia (grau de recomanació A, nivell d'evidència 2a).

Si el pacient ha rebut inhibidors de BRAF / MEK com a tractament de primera línia, els anticossos anti-PD1 nivolumab i pembrolizumab són superiors a la quimioteràpia en segona línia (grau de recomanació A, nivell d'evidència 2a). Es pot considerar ipilimumab després d'un fracàs anti-PD-1. Finalment, es pot considerar la quimioteràpia per als pacients que han esgotat altres opcions (grau de recomanació D, nivell d'evidència 2b).

#### **Informe de Posicionament Terapèutic d'encorafenib (Braftovi®) i binimetinib (Mektovi®) en melanoma irreseccable o metastàtic que sigui portador de la mutació V600 de BRAF(17)**

Amb les dades disponibles no és possible establir un benefici addicional de la combinació encorafenib-binimetinib pel que fa a les altres combinacions (dabrafenib-trametinib, vemurafenib-cobimetinib) disponibles per al maneig dels pacients amb melanoma, de manera que en termes d'eficàcia es poden considerar alternatives terapèutiques. El perfil de seguretat és el propi de la combinació d'inhibidor de BRAF / MEK, si bé poden existir aspectes diferencials entre les diferents combinacions iBRAF + Imek que poden dirigir un possible canvi de tractament en cas de toxicitat. La combinació d'encorafenib-binimetinib presenta un increment de la toxicitat gastrointestinal (restrenyiment) i una reducció de fotosensibilitat i pirèxia.

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT: en la selecció entre aquesta combinació i les alternatives terapèutiques s'hauran de considerar criteris d'eficiència.

## Avaluacions per altres organismes

Taula 9. Recomanacions d'altres organismes sobre encorafenib i binimetinib

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
<b>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(26)</b>	Anglaterra	27.02.2019: es recomana com a opció per tractar el melanoma no reseccable o metastàtic positiu per a la mutació BRAF V600 en adults. Es recomana només si l'empresa proporciona encorafenib i binimetinib d'acord amb els acords comercials.
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)(27)</b>	Escòcia	08/07/2019: no es recomana el seu ús. La companyia no va presentar una anàlisi econòmica prou robusta.
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</b>	Canadà	No disponible
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)(28)</b>	França	07.06.2019: no aprovat

## Annex 2. Informació sobre els comparadors

**Taula 10. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.**

	<b>Dabrafenib (±trametinib)</b>	<b>Vemurafenib (±cobimetinib)</b>
Posologia	Dabrafenib 150 mg/12h Trametinib 2mg/24h	Vemurafenib 960 mg/12h Cobimetinib 60 mg d1-21 c/28d
Via d'administració	Oral	Oral
Indicació	Tractament de pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600	Tractament de pacients amb melanoma metastàtic amb mutació BRAFV600
Efectes adversos destacables	Artràlgia, erupcions cutànies, alteracions GI, carcinoma escamós, queratoacantoma	Artràlgia, erupcions cutànies, alteracions GI, carcinoma escamós, queratoacantoma

**Taula 11. Eficàcia dels comparadors en la mateixa indicació.**

	<b>SG</b>	<b>SLP</b>	<b>ORR</b>
<b>Dabrafenib vs dacarbazina (BREAK-3) (n=250) (11)</b>	HR=0.76, (0.48, 1.21) (es permetia creuament)	5.1 (4.9- 6.9) vs 2.7 (1.5, 3.2) mesos HR= 0.3 (0.18-0.51)	59 % vs 24 %
<b>Vemurafenib vs Dacarbazina (BRIM3) (n=675)</b>	13.2 (12,15) vs 9.6 (7.9, 11.8) mesos HR=0.62 (0.49,0.77)	5.32 (4.86, 6.57) vs 1.61 (1.58, 1.47) mesos HR=0.26 (0.20, 0.33)	48,4% vs 5,5%
<b>Vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib (n=495) (8)</b>	%SG 9 mesos=81% (75-87) vs 73% (65-80) HR=0.65 (0.42–1.00)	9.9 vs 6.2 mesos HR= 0.51 (0.39-0.68)	%RC+RP 68% vs 45% P<0.001 % RC 10% vs 4%
<b>Dabrafenib + trametinib vs vemurafenib (Combi-V) (n=704) (6)</b>	25.6 vs 18 mesos HR=0.66 (0.53-0.81)	11.4 vs 7.3 mesos HR=0.56 (0.46-0.69) p<0.001	64% vs 51%
<b>Dabrafenib + trametinib vs dabrafenib (Combi-D) (n=423)(7)</b>	25.1 vs 18.7 mesos HR= 0.71 (0.55-0.92) P=0.011	11 vs 8.8 mesos; HR=0.67 (0.53-0.84) p<0.001	69% vs 53%

## Bibliografia

1. CHMP. EPAR BRAFTOVI Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
2. CHMP. EPAR Mektovi Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
3. Spain Source: Globocan 2018 [Internet]. [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
4. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. [citado 26 de junio de 2019]. Disponible en: <http://redecan.org/es/index.cfm>
5. Gencat. Estadístiques Melanoma 2017. [citado 26 de junio de 2019]; Disponible en: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/C/cancer/recursos\\_prof/estadistiques/2017\\_melanoma.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/cancer/recursos_prof/estadistiques/2017_melanoma.pdf)
6. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2014;372(1):30-9.
7. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.
8. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma . *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867-76.
9. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. octubre de 2018 [citado 27 de mayo de 2019];19(10):1315-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518304972>
10. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* [Internet]. 30 de junio de 2011 [citado 21 de mayo de 2019];364(26):2507-16. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1103782>
11. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9839):358-65. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60868-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60868-X)
12. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut. Servei Català de la Salut [Internet]. [citado 4 de febrero de 2019]. Disponible en: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/>
13. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO. [citado 11 de octubre de 2017]; Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004125/WC500215029.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004125/WC500215029.pdf)
14. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, 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* [Internet]. mayo de 2018 [citado 27 de mayo de 2019];19(5):603-15. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301426>
15. LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 27 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02159066>
16. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(18):1694-703. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1210093>
17. Página 1 de 7 Informe de Posicionamiento Terapéutico de encorafenib (Braftovi ® ) y binimetinib (Mektovi ® ) en melanoma irreseccionable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF ENCORAFENIB (BRAFTOVI ® ) Y BINIMETINIB (MEKTOVI ® ).
18. Instituto Nacional de Estadística 2019 [Internet]. [citado 22 de julio de 2019]. Disponible en: [http://www.ine.es/FichasWeb/RegComunidades.do?fichas=49&busc\\_comu=& botonFichas=Ir+a+la+tabla+d e+resultados](http://www.ine.es/FichasWeb/RegComunidades.do?fichas=49&busc_comu=& botonFichas=Ir+a+la+tabla+d e+resultados)
19. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 6 de diciembre de 2018 [citado 16 de enero de 2019];ijc.31937. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>

20. CHMP. Encorafenib\_EPAR Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact)
21. NCCN melanoma 2019. [citado 2 de julio de 2019]; Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/4/article-p367.xml>
22. Cutaneous Melanoma Treatment Algorithms | ESMO [Internet]. [citado 2 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Algorithms>
23. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz & U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † on behalf of the ESMO Guidelines Committee incidence and epidemiology. 2015;
24. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [citado 15 de diciembre de 2017]. Disponible en: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
25. Berrocal A, Arance • A, Castellon • V E, De La Cruz • L, Espinosa • E, Cao • M G, et al. CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). Clin Transl Oncol [Internet]. 2014 [citado 18 de enero de 2019];20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1768-1>
26. Overview | Encorafenib with binimetinib for unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma | Guidance | NICE. [citado 2 de julio de 2019]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA562>
27. SMCencorafenib (Braftovi) [Internet]. [citado 2 de julio de 2019]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/encorafenib-braftovi-full-submission-smc2145/>
28. Haute Autorité de Santé - BRAFTOVI - MEKTOVI [Internet]. [citado 2 de julio de 2019]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2974752/fr/braftovi-mektovi](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2974752/fr/braftovi-mektovi)