

## **BRAFTOVI<sup>MC</sup> et MEKTOVI<sup>MC</sup>**

### ***Mélanome non résecable ou métastatique***

#### **Avis transmis au ministre en mai 2021**

**Marque de commerce :** Braftovi

**Dénomination commune :** Encorafénib

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Capsule

**Teneur :** 75 mg

**Marque de commerce :** Mektovi

**Dénomination commune :** Binimétinib

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 15 mg

#### **Inscription – Avec conditions**

---

##### **RECOMMANDATION**

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Braftovi<sup>MC</sup> en association avec Mektovi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique qui présente une mutation V600 du gène *BRAF*, si les conditions suivantes sont respectées.

##### **Conditions**

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

##### **Indication reconnue pour le paiement de l'encorafénib**

- ◆ en association avec le binimétinib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

Il est à noter que l'encorafénib, en association avec le binimétinib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.

#### **Indication reconnue pour le paiement du binimétinib**

- ◆ en association avec l'encorafénib, pour le traitement de première intention ou de deuxième intention à la suite d'un échec à une chimiothérapie ou à une immunothérapie ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, d'un mélanome non résecable ou métastatique présentant une mutation BRAF V600, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie confirmée par imagerie ou basée sur l'examen physique.

Il est à noter que le binimétinib, en association avec l'encorafénib, n'est pas autorisé à la suite d'un échec avec un traitement associant un inhibiteur BRAF et un inhibiteur MEK, s'il a été administré pour le traitement d'un mélanome.

## **Évaluation**

*L'INESSS appuie ses recommandations sur les propositions du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Ce comité est formé principalement de médecins, de pharmaciens experts en pharmacologie et en économie de la santé, d'éthiciens et de citoyens. Il a pour mandat d'évaluer chaque médicament suivant les aspects prévus à la Loi sur l'INESSS. Ces aspects sont la valeur thérapeutique, la justesse du prix, le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament et les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. Pour les médicaments oncologiques, le Comité de l'évolution de la pratique en oncologie (CEPO) participe à l'évaluation et à la délibération concernant la valeur thérapeutique. Ce comité est composé d'hématologues et d'oncologues médicaux, de chirurgiens, de radio-oncologues et de pharmaciens spécialisés en oncologie. L'appréciation de la valeur globale tient compte des résultats obtenus grâce à diverses approches scientifiques et méthodologiques telles la documentation scientifique, l'expérience et l'expertise des professionnels de la santé et autres experts, ainsi que l'expérience vécue des patients ou de leurs proches aidants.*

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

L'encorafénib est un inhibiteur de la kinase *rapidly accelerated fibrosarcoma B* (BRAF) qui exprime la mutation V600. Le binimétinib est un inhibiteur des *mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 et 2* (MEK1 et MEK2). L'association de ces médicaments inhibe à deux niveaux différents la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

prolifération des cellules cancéreuses et stimule leur apoptose en empêchant l'activation constitutive de la voie de signalisation intracellulaire *mitogen-activated protein kinases* (MAPK), causée par la mutation V600.

L'association encorafénib/binimétinib s'administre par voie orale et est indiquée « pour le traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF* objectivée par une épreuve validée ». Il s'agit de la première évaluation de Braftovi<sup>MC</sup> en association avec Mektovi<sup>MC</sup> par l'INESSS pour cette indication, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada et réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné avec Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé.

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Le mélanome est la forme la plus agressive de cancer de la peau. La Société canadienne du cancer a estimé qu'en 2020, 1 090 nouveaux cas de mélanome seraient diagnostiqués au Québec (8 000 au Canada) et 280 décès seraient enregistrés (1 300 au Canada) (Brenner 2020). La majorité est diagnostiquée à un stade précoce (83 %) et efficacement traitée par la chirurgie. Chez 9 à 13 % des patients, le mélanome est détecté à un stade avancé non résecable ou métastatique, ou évolue vers ces stades. L'espérance de vie est alors faible. Selon les données recueillies entre 2011 et 2017 dans le cadre du programme américain *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), le taux de survie relative à cinq ans est de 99,4 % lorsque la maladie est localisée, de 68,0 % lorsque la propagation de la maladie est régionale et de 29,8 % lorsqu'elle est métastatique (NCI 2021).

Le mélanome est provoqué par la transformation des mélanocytes à la suite de l'acquisition d'altérations géniques affectant les voies de signalisation intracellulaire. L'une des plus courantes, présente dans environ 40 à 60 % des mélanomes, est une mutation somatique du gène *BRAF* (Menzer 2019). Le traitement de première intention des personnes qui expriment cette mutation au stade avancé non résecable ou métastatique comprend actuellement les associations ciblant les kinases BRAF/MEK, telles dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib. Une immunothérapie ciblant le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) ou l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4), soit le pembrolizumab et la combinaison nivolumab/ipilimumab, peut aussi être administrée à cette intention. Le choix de l'une ou l'autre de ces options est guidé principalement par la présence de certaines caractéristiques liées à la maladie ou au patient. Les monothérapies (dabrafénib, vémurafénib, tramétinib ou ipilimumab) sont des options de traitements disponibles, mais très peu utilisées. À la progression de la maladie, les cliniciens optent pour la thérapie non administrée en première intention. La chimiothérapie est rarement utilisée à ces stades de la maladie (NCCN 2021, Seth 2020).

### Besoin de santé

De bons taux de réponse sont obtenus avec les combinaisons de thérapies ciblées disponibles actuellement, mais une très faible proportion de patients parvient à obtenir une réponse durable. La survie à long terme demeure aussi un objectif difficile à atteindre pour plusieurs patients et la nécessité de disposer d'options de traitement plus efficaces persiste. De plus, chacune de ces associations possède des effets indésirables qui lui sont propres et qui, même si les cliniciens ont appris à mieux les gérer, peuvent être très inconfortables pour les patients. Ainsi, de nouveaux traitements, dotés d'une efficacité

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

supérieure et d'une toxicité moindre, sont toujours souhaités pour les patients atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique avec mutation du gène *BRAF*.

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude COLUMBUS (Dummer mars 2018) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Des mises à jour des données de cette étude (Ascierto 2020, Dummer septembre 2018, Gogas 2020) et deux comparaisons indirectes ont également été appréciées.

#### Étude COLUMBUS

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Cette étude est constituée de deux parties, dont seule la première est d'intérêt pour la présente évaluation. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib à celles de l'encorafénib et du vémurafénib chez des patients atteints d'un mélanome localement avancé non résecable ou métastatique, exprimant une mutation V600E ou V600K du gène *BRAF*. Cette étude a été réalisée sur 577 adultes n'ayant reçu aucun inhibiteur BRAF ou MEK. Tous les patients devaient avoir une maladie confirmée par un examen histologique ou cytologique, de stade IIIB/C ou IV selon la 7<sup>e</sup> édition des critères de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), au moins une lésion mesurable détectable et présenter un statut fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1. Les patients atteints d'un mélanome uvéal ou des muqueuses et ceux présentant des métastases symptomatiques au système nerveux central étaient exclus. Une stratification a été réalisée selon le stade AJCC (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b, IVM1c), le statut de performance selon l'ECOG (0 ou 1) et l'administration antérieure d'une immunothérapie en première intention (oui ou non). Les sujets ont été répartis dans les trois groupes de traitement suivants :

- l'encorafénib à une dose de 450 mg par voie orale une fois par jour, en association avec le binimétinib à une dose de 45 mg par voie orale deux fois par jour;
- l'encorafénib à une dose de 300 mg par voie orale une fois par jour;
- le vémurafénib à une dose de 960 mg par voie orale deux fois par jour.

Le traitement était poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue ou la dose réduite. Le *crossover* n'était pas permis lors de la progression.

Le paramètre d'évaluation principal est la survie sans progression (SSP) entre le groupe encorafénib/binimétinib et le groupe vémurafénib, évaluée par un comité indépendant selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), le paramètre principal ainsi que les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée, avec un seuil de signification de 0,05. Trois analyses étaient prévues au protocole, dont une analyse finale du paramètre d'évaluation principal après environ 22 mois et une analyse intermédiaire et finale de la survie globale après environ 37 et 62 mois, respectivement. Puisque l'encorafénib n'a pas l'indication en monothérapie pour le traitement du mélanome au Canada, la comparaison de l'association encorafénib/binimétinib par rapport à cette monothérapie n'est pas retenue pour l'évaluation actuelle. Les principaux résultats obtenus chez la population en intention de traiter sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Principaux résultats d'efficacité de l'étude COLUMBUS (Dummer mars et septembre 2018, Ascierto 2020)**

Paramètre d'efficacité <sup>a</sup>	Encorafénib/ binimétinib (n = 192)	Vémurafénib (n = 191)	RRI (IC95 %), valeur p
<b>ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 16,6 MOIS DE LA SSP</b>			
SSP médiane	14,9 mois	7,3 mois	0,54 (0,41 à 0,71) p < 0,0001 <sup>b</sup>
Réponse tumorale objective <sup>c</sup>	63 %	40 %	nd <sup>d</sup>
Taux de réponse complète <sup>e</sup>	8 %	6 %	nd <sup>d</sup>
Durée médiane de la réponse <sup>f</sup>	16,6 mois	12,3 mois	nd <sup>d</sup>
<b>ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 32,1 MOIS DE LA SSP ET DE 36,8 MOIS DE LA SG</b>			
SSP médiane	14,9 mois	7,3 mois	0,51 (0,39 à 0,67) p < 0,0001 <sup>g</sup>
SG médiane	33,6 mois	16,9 mois	0,61 (0,47 à 0,79) p < 0,0001 <sup>h</sup>
Taux de SG à un an	75,5 %	63,1 %	nd <sup>d</sup>
<b>ANALYSE APRÈS UN SUIVI MÉDIAN DE 48,8 MOIS DE LA SG</b>			
SG médiane	33,6 mois	16,9 mois	0,61 (0,48 à 0,79) <sup>d</sup>
Taux de SG à trois ans	47 %	31 %	nd <sup>d</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; nd : Non disponible; RC : Rapport de cotes; RRI : Rapport des risques instantanés; SG : Survie globale; SSP : Survie sans progression.

- a Ces résultats proviennent de l'évaluation du comité indépendant sur la population en intention de traiter, sauf pour le paramètre de survie globale.
- b Le résultat obtenu est statistiquement significatif, avec un seuil prédéfini de signification de 0,05.
- c Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète ou partielle selon les critères d'évaluation *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1* (Eisenhauer 2009).
- d Absence d'analyse statistique, car exploratoire.
- e Pourcentage de patients qui ont une réponse tumorale complète selon les critères d'évaluation RECIST version 1.1 (Eisenhauer).
- f Évaluée sur 121 sujets (encorafénib/binimétinib) et 77 sujets (vémurafénib).
- g Analyse non inférentielle et descriptive.
- h Analyse exploratoire en raison de la séquence hiérarchisée.

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique.
- L'étude comporte un nombre suffisant de sujets, la répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et une stratification a été effectuée selon des éléments jugés pertinents. Bien que l'étude n'ait pas été réalisée à l'insu des sujets et des investigateurs, la survie sans progression et la réponse tumorale ont été évaluées par un comité indépendant.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier les paramètres d'évaluation.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent, car il permet de bien caractériser les bénéfices potentiels du nouveau médicament en première intention en limitant la contamination par les traitements subséquents.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Le vémurafénib est jugé adéquat comme comparateur, car au début du recrutement, il s'agissait du traitement standard à ce stade de la maladie. Cependant, actuellement, les associations

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

d'inhibiteurs BRAF/MEK sont les options à privilégier, selon les lignes directrices, lorsqu'une thérapie ciblée est envisagée (Keilholz 2020, NCCN, Seth).

- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont adéquats.
- Les caractéristiques initiales des patients sont suffisamment détaillées. L'âge médian est de 56 ans, 58 % sont des hommes et le statut fonctionnel selon l'ECOG est de 0 pour la majorité (72 %). La plupart des sujets avaient un mélanome de stade IV M1c (64 %), seulement 27 % avaient un taux de lactate deshydrogénase (LDH) supérieur à la normale et 3,6 % avaient des métastases cérébrales lors de la répartition aléatoire. La plupart des patients ont reçu les médicaments à l'étude en première intention (93 %). Bien qu'un traitement antérieur d'immunothérapie ait été administré chez 30 % des sujets, principalement de l'interféron ou de l'interleukine (27 %), celui-ci a été majoritairement administré à un stade adjuvant ou néoadjuvant.
- La population de l'étude ressemble à la population à traiter au Québec à ce stade de la maladie, sauf en ce qui concerne les traitements antérieurs reçus, puisque la façon de traiter le mélanome métastatique a évolué depuis la réalisation de cette étude. En effet, l'interféron et l'interleukine ne sont plus utilisés et, selon les experts, une proportion plus importante de patients sont exposés aux anticorps ciblant le PD-1 ou le CTLA-4, soit dans le cadre d'un traitement adjuvant ou en première intention au stade métastatique. Cependant, selon les experts, il n'est pas attendu qu'une exposition plus importante à ce type d'immunothérapie modifie la réponse au traitement expérimental.

Les résultats obtenus lors de l'analyse principale démontrent que l'association encorafénib/binimétinib prolonge de 7,6 mois la SSP des patients atteints d'un mélanome localement avancé non résécable ou métastatique porteur de la mutation V600 du gène *BRAF*, comparativement au vémurafénib. Ce gain est jugé cliniquement important. Ce bénéfice a été globalement uniforme dans la majorité des sous-groupes prédéfinis, nonobstant l'administration d'un traitement antérieur. Cependant, le bénéfice semble plus modeste chez les patients ayant des métastases cérébrales à la répartition aléatoire. Ce résultat s'explique probablement par un manque de puissance statistique, lié au faible nombre de sujets dans ce sous-groupe. Néanmoins, un test d'interaction n'a pas démontré la présence d'hétérogénéité concernant la réponse au traitement entre les sous-groupes et ces analyses sont de nature exploratoire. L'étude de phase II en cours apportera de plus amples informations sur l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique de l'association encorafénib/binimétinib chez les patients atteints d'un mélanome et présentant des métastases cérébrales ([POLARIS](#)). En ce qui a trait au taux de réponse objective (TRO) et à la durée de la réponse, bien que les résultats suggèrent des bénéfices importants de l'association par rapport à la monothérapie, l'analyse statistique des paramètres subséquents est exploratoire, en raison de la séquence hiérarchisée. La survie globale n'était pas évaluée dans cette analyse principale.

Quant à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades liés aux traitements sont similaires entre les groupes (98,4 % pour l'association contre 99,5 % pour le vémurafénib). Ceux ayant une plus grande incidence dans le groupe encorafénib/binimétinib sont principalement d'ordre gastro-intestinal, soit la diarrhée (36,5 % contre 33,9 %), la constipation (21,9 % contre 6,5 %) et les vomissements (29,7 % contre 15,6 %), de même que l'élévation de la créatine kinase (22,9 % contre 2,2 %) et la vision brouillée (15,6 % contre 2,2 %). Toutefois, les effets indésirables de grade 3 ou plus sont survenus plus fréquemment chez les patients traités au vémurafénib (57,8 % contre 63,4 %). Les effets indésirables d'intérêt particulier plus fréquents avec l'association encorafénib/binimétinib sont les rétinopathies séreuses (19,5 % contre 1,6 %), l'augmentation des transaminases hépatiques (13,5 % contre 10,2 %) et la dysfonction

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ventriculaire gauche (7,8 % contre 0,5 %). Le pourcentage de sujets ayant cessé le traitement (12,5 % contre 16,7 %) ou qui ont eu une modification de la dose ou une interruption temporaire (47,9 % contre 61,3 %) en raison d'effets indésirables de tous grades est moindre avec la combinaison. Globalement, le profil d'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib est favorable comparativement au vémurafénib. L'INESSS considère qu'elle est bien tolérée, que les effets indésirables qu'elle provoque sont bien connus et qu'ils peuvent être pris en charge.

La qualité de vie a été évaluée à l'aide des questionnaires *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 items* (EORTC QLQ-C30), *EuroQoL Group 5-Dimension Five-Level* (EQ-5D-5L) et *Functional Assessment of Cancer Therapy–Melanoma* (FACT-M). Seuls quelques résultats sont publiés. Notons que plus de 80 % des sujets évaluables ont répondu aux questionnaires dans tous les groupes. À la répartition aléatoire, les sujets possédaient un niveau de qualité de vie comparable entre les groupes sur toutes les échelles examinées. De façon générale, l'association encorafénib/binimétinib semble prolonger le délai avant la détérioration définitive des symptômes de 10 %, comparativement au vémurafénib. Cependant, puisque l'étude a été réalisée à devis ouvert, l'appréciation de ces données doit être faite avec précaution. Leur analyse est descriptive. L'INESSS est d'avis que cette nouvelle combinaison ne semble pas avoir d'effet préjudiciable sur la qualité de vie des patients en comparaison du vémurafénib.

Globalement, les données d'efficacité et d'innocuité, présentées lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale, corroborent celles de la première analyse (Dummer septembre 2018). Un avantage de 16,7 mois de survie globale est observé en faveur de l'association encorafénib/binimétinib comparée au vémurafénib. Il est à noter qu'aucune conclusion n'est possible en ce qui a trait à la signification statistique pour ce paramètre, car l'analyse statistique est exploratoire selon la séquence hiérarchisée. Toutefois, il est plausible que ce gain puisse être réellement observé, en raison notamment de la corrélation démontrée entre la SSP et la survie globale chez les patients atteints de mélanome métastatique (Flaherty 2014, Pasquali 2018). Ce gain est jugé cliniquement important. Ce bénéfice est également observé dans presque tous les sous-groupes prédéfinis. Les traitements subséquentement administrés pourraient cependant entacher les résultats et, même s'ils ne correspondent pas exactement à ce qui est donné actuellement, la différence potentielle entre les groupes demeure vraisemblable. En ce qui concerne l'innocuité, aucun nouveau signal n'a été relevé. Les effets indésirables rapportés sont semblables à ceux de l'analyse principale. Des mises à jour, non planifiées, réalisées après un suivi médian de 48,8 et 60,6 mois, confirment les bénéfices pour la survie globale (Ascierto, Gogas). L'analyse finale de la survie globale de l'étude Columbus n'est pas disponible actuellement.

#### Comparaisons indirectes

Les comparateurs jugés les plus appropriés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib sont les associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, qui sont maintenant les traitements standards au Québec lorsqu'une thérapie ciblée est envisagée. En l'absence de données les comparant directement, le fabricant a soumis une méta-analyse en réseau (MAeR) non publiée. Elle a pour objectif de comparer l'efficacité de l'association encorafénib/binimétinib à celle des autres combinaisons d'inhibiteurs BRAF/MEK. Les données cliniques sont tirées des études COLUMBUS (Dummer), COMBI-v (Robert 2015) et coBRIM (Larkin 2014), soit des essais de phase III à répartition aléatoire. Les études COMBI-v et coBRIM comparent également les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

associations au vémurafénib, ce qui permet d'ancrer la comparaison par l'intermédiaire de ce dernier. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la survie globale et la SSP.

L'appréciation par l'INESSS de cette comparaison indirecte est la suivante :

- La méthodologie de cette comparaison indirecte est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés et ont été établis en fonction des critères PICO, soit la population, l'intervention, le comparateur, les résultats, le devis et les limites.
- La MAenR a été réalisée selon une approche bayésienne.
- Bien que certaines caractéristiques de la population ou certains éléments du devis soient différents entre les études, ceux-ci ne sont pas jugés comme des éléments modificateurs d'effets. De plus, certaines analyses de sensibilité ont été effectuées afin de voir l'effet de ces différences.
- Dans l'étude COLUMBUS, la survie globale était un paramètre dont l'analyse statistique était exploratoire selon la séquence hiérarchisée. Ainsi, ce paramètre doit être interprété avec prudence. Il est à noter aussi que le *crossover* était permis uniquement dans l'étude COMBI-v, mais seulement 9 % des patients du groupe vémurafénib ont reçu l'association dabrafénib/tramétinib à la progression. De plus, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement subséquent dans les études est assez différent et varie en fonction de la durée du suivi. Cela a pu influencer les résultats de l'analyse de la survie globale.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian différentes entre les études COLUMBUS, coBRIM et COMBI-v, qui varient de 14,2 à 48,8 mois.
- Il n'y a pas eu d'évaluation de l'innocuité ni de la qualité de vie.

Pour tous les paramètres évalués, même si les résultats indiquent que le rapport des risques instantanés (RRI) ponctuel est en faveur de l'association encorafénib/binimétinib, la borne supérieure de tous les intervalles de confiance traverse la valeur nulle de un. Ainsi, l'efficacité de ces trois associations est jugée similaire. Aucune conclusion n'a pu être tirée quant à l'innocuité et la qualité de vie comparatives, car celles-ci n'ont pas été évaluées.

Une MAenR publiée a également été appréciée (Consoli). Elle a pour objectif de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib à celles des autres combinaisons d'inhibiteurs BRAF/MEK. Les données cliniques sont également tirées des études COLUMBUS, COMBI-v et coBRIM. Les principaux paramètres d'évaluation retenus sont la survie globale, la SSP, le TRO et l'innocuité. Ces deux derniers éléments sont d'intérêt, puisqu'ils n'avaient pas fait l'objet d'une évaluation dans la MAenR soumise par le fabricant. Toutefois, la publication de Consoli utilise des données d'efficacité moins matures.

L'appréciation par l'INESSS de cette MAenR est la suivante :

- La méthodologie est jugée adéquate.
- La stratégie de recherche est détaillée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt.
- Les critères d'inclusion et d'exclusion sont bien énoncés.
- Les études incluses sont de bonne qualité méthodologique selon une échelle validée. Le risque de biais a aussi été jugé faible.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La MAenR a été réalisée selon la méthode de Bucher.
- Il est difficile d'évaluer l'impact des durées de suivi médian différentes entre les études COLUMBUS, coBRIM et COMBI-v.
- Bien que certaines caractéristiques de la population ou certains éléments du devis soient différents entre les études, ceux-ci ce ne sont pas jugés comme des éléments modificateurs d'effets. Contrairement à la MAenR du fabricant, il n'y a pas eu d'analyse de sensibilité afin de voir l'effet de ces précédentes différences.
- L'innocuité a été évaluée en comparant les effets indésirables de grades 3 ou 4. La pyrexie et la photosensibilité n'ont pas été comparées, car elles n'ont pas été rapportées chez au moins 5 % des patients à des grades 3 ou 4. Cependant, même lorsqu'ils sont de grade 2, ces effets peuvent être très inconfortables pour les patients, ce qui constitue une faiblesse de cette comparaison indirecte.
- La qualité de vie n'a pas été évaluée.

Comme pour la comparaison indirecte précédente, pour tous les paramètres évalués, bien que les résultats indiquent que le RRI ponctuel est en faveur de l'association encorafénib/binimétinib, la borne supérieure de tous les intervalles de confiance traverse la valeur nulle de un. Ainsi, l'efficacité de ces trois associations est jugée similaire. Il est rassurant de constater qu'ils corroborent ceux de la première comparaison indirecte non publiée. En ce qui concerne l'innocuité, chaque association a un profil de toxicité qui lui est propre. Le fardeau d'effets indésirables est assez semblable entre les trois associations.

Les comparaisons indirectes analysées, de bonne qualité méthodologique, permettent à l'INESSS de croire que l'association encorafénib/binimétinib possède une efficacité comparable à celle des autres associations utilisées actuellement, sans toutefois lui reconnaître un bénéfice clinique incremental. De plus, quoique différentiel, il considère que le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable entre les différentes associations. En raison des constats émis par rapport à l'efficacité et l'innocuité similaires de ces trois traitements, il est présumé que la qualité de vie des patients traités par ces derniers serait semblable.

### **Perspective du patient**

Durant l'évaluation de l'association encorafénib/binimétinib, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

### **Perspective du clinicien**

Aucune lettre de clinicien n'a été reçue au cours de l'évaluation. Les éléments mentionnés proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

### Place de la thérapie

Actuellement, les autres associations inscrites et utilisées sont autorisées en première et deuxième intention d'un mélanome non résecable ou métastatique. Au moment de l'évaluation de ces associations par l'INESSS ([INESSS 2015](#) et [INESSS 2016](#)), il n'y avait aucune donnée d'efficacité en deuxième intention et la décision d'inclure cette intention était basée principalement sur les avis d'experts et les lignes directrices disponibles (Dummer 2015, NCCN 2016). Pour la présente évaluation, très peu de patients ont été traités en deuxième intention dans l'étude COLUMBUS. Or, une étude rétrospective a été réalisée au Japon sur 22 patients recevant l'association encorafénib/binimétinib en deuxième intention de traitement ou plus d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique avec mutation du gène *BRAF*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(Fujimura 2021). Les résultats montrent des TRO très intéressants (73,3 %) et une innocuité similaire, peu importe l'intention de traitement. De plus, les plus récentes lignes directrices recommandent toujours les combinaisons de thérapies ciblées, comme l'association encorafénib/binimétinib, en première et deuxième intention (Keilholz, NICE 2021, NCCN, Seth). Enfin, selon l'expérience clinique acquise des autres associations d'inhibiteurs BRAF/MEK, les experts consultés rapportent un excellent profil d'efficacité et d'innocuité en deuxième intention. Puisque la séquence optimale des traitements n'est pas connue à ce jour, il est important de donner l'opportunité aux cliniciens d'opter pour l'immunothérapie ou les thérapies ciblées selon la situation clinique. Pour ces raisons et dans un souci de concordance avec les autres associations, ils sont d'avis qu'il faut permettre l'utilisation de l'association encorafénib/binimétinib en première et deuxième intention de traitement des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation V600 du gène *BRAF*.

Les experts mentionnent également qu'avec les données disponibles actuellement, si une thérapie ciblée doit être utilisée pour un patient qui présente des métastases cérébrales, le premier choix serait l'association dabrafénib/tramétinib en raison des réponses intracrâniennes importantes obtenues dans une étude de phase II avec cette combinaison (Davies 2017). Cette publication n'a pas fait l'objet d'une évaluation par l'INESSS. Cependant, dans le cas où un tel patient présenterait une intolérance ou une contre-indication à cette association, les cliniciens consultés étaient d'avis qu'ils utiliseraient sans hésiter l'association encorafénib/binimétinib au même titre que la combinaison dabrafénib/tramétinib.

Tous ces éléments font que l'association encorafénib/binimétinib pourrait, selon eux, être une option supplémentaire de traitement en première et deuxième intention, pour les patients atteints d'un mélanome présentant une mutation V600 du gène *BRAF*. Certains précisent que l'association encorafénib/binimétinib sera favorisée en raison de sa tolérance, car son profil d'innocuité est différent. D'autres sont plutôt d'avis que cette nouvelle association serait utilisée seulement en cas d'intolérance aux associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib.

#### Retraitement

Les inhibiteurs BRAF/MEK qui sont inscrits sur les listes des médicaments, en association ou en monothérapie, pour le traitement de première ou deuxième intention du mélanome non résecable ou métastatique ne sont pas autorisés après l'échec de ces mêmes inhibiteurs. Selon quelques lignes directrices récentes, un retraitement pourrait être envisagé pour certains patients (Keilholz, NCCN), puisque le phénomène de résistance aux inhibiteurs BRAF/MEK semble être réversible. Bien qu'une telle pratique ait été évaluée dans différents rapports de cas et études rétrospectives portant sur l'utilisation de l'association encorafénib/binimétinib après l'échec d'inhibiteurs BRAF/MEK (Amann 2017, Atkinson 2020, Tietze 2018, Valpione 2018), les cliniciens jugent qu'il est prématuré actuellement de l'envisager pour l'ensemble de la population du Québec, en raison notamment de la présence, dans ces études, d'une grande hétérogénéité des populations et des traitements ainsi que de leur faible qualité méthodologique.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du CSEMI-CEPO pouvant exercer leur droit de vote sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'encorafénib en association avec le binimétinib est démontrée pour

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

le traitement de première et de deuxième intention du mélanome au stade localement avancé, non résecable ou métastatique, qui présente une mutation V600 du gène *BRAF*.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les résultats de l'étude COLUMBUS, jugée de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'association encorafénib/binimétinib.
- Cette combinaison améliore de façon statistiquement et cliniquement significative la survie sans progression des patients par rapport au vémurafénib.
- Il existe une forte plausibilité qu'un gain de survie globale par rapport au vémurafénib soit réellement observé en faveur de l'association encorafénib/binimétinib, en raison notamment de la corrélation démontrée entre la survie sans progression et la survie globale chez les patients atteints de mélanome métastatique.
- L'association encorafénib/binimétinib a un profil d'innocuité favorable comparativement à celui du vémurafénib.
- Cette combinaison n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au vémurafénib.
- Le vémurafénib ne représente plus une option de traitement préconisée dans la pratique clinique actuelle, ce qui limite la portée des résultats obtenus dans l'étude COLUMBUS.
- En comparant la combinaison encorafénib/binimétinib aux autres associations d'inhibiteurs BRAF/MEK, soit dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, son efficacité est jugée similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable. En l'absence de données comparatives sur la qualité de vie, une incertitude demeure à cet égard.
- L'association encorafénib/binimétinib représente une option thérapeutique supplémentaire chez les patients atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique présentant une mutation V600 du gène *BRAF*.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le prix de vente garanti d'une capsule de 75 mg d'encorafénib et de 15 mg de binimétinib est respectivement de ■ et ■ \$. Le coût annuel de traitement par cette association, à raison de 450 mg d'encorafénib une fois par jour et de 45 mg de binimétinib deux fois par jour, est de 189 983 \$. Il est inférieur à celui des combinaisons dabrafénib/tramétinib (198 312 \$) et vémurafénib/cobimétinib (198 329 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant, analyse portant sur le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique qui présente la mutation V600 du gène *BRAF*. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'association encorafénib/binimétinib comparativement au vémurafénib seul, à partir des données cliniques provenant de l'étude COLUMBUS. Une comparaison par rapport aux associations dabrafénib/tramétinib et cobimétinib/vémurafénib est également réalisée, à partir des résultats issus de la MAenR non publiée.

De l'avis de l'INESSS, les résultats de l'analyse coût-utilité ne peuvent être retenus. Cela s'explique d'une part par le fait que le vémurafénib seul n'est pas jugé comme étant un comparateur pertinent puisque, comme mentionné précédemment, il ne représente plus un standard de traitement au Québec. D'autre part, l'INESSS a une appréciation différente de celle du fabricant en ce qui a trait aux résultats portant sur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

les bénéfices cliniques relatifs de l'encorafénib/binimétinib par rapport à ceux des deux autres associations. Il retient plutôt la conclusion qu'elles présentent toutes une efficacité et un fardeau d'effets indésirables comparables, en s'appuyant sur les conclusions de la MAEnR non publiée et de celle de Consoli, ainsi que sur l'avis des experts. Donc, une analyse de minimisation des coûts comparant l'encorafénib/binimétinib aux associations dabrafénib/tramétinib et cobimétinib/vémurafénib est jugée appropriée.

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'association encorafénib/binimétinib aux associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène *BRAF* (INESSS)**

Médicament	Coût annuel <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>
Encorafénib/binimétinib	202 547 \$	s. o.
Coût moyen pondéré	211 420 \$	
Dabrafénib/tramétinib	211 418 \$	91 %
Vémurafénib/cobimétinib	211 437 \$	9 %

*BRAF* : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B*; s. o. : Sans objet.

a Les coûts d'acquisition en médicament, des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste sont considérés.

b Les parts sont obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2020.

Il ressort de cette analyse que le coût de traitement annuel par l'association encorafénib/binimétinib est inférieur de 8 873 \$ par rapport au coût moyen pondéré de ses comparateurs.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

**Test compagnon**

L'utilisation de l'encorafénib en association avec le binimétinib pour le traitement du mélanome avancé non résecable ou métastatique est tributaire du statut mutationnel du gène *BRAF*, plus précisément de la présence d'une mutation V600 (V600E et V600K) au sein de la tumeur. Actuellement, il figure au [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) une analyse qui permet la recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* par un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN). Les centres désignés pour effectuer l'analyse sont l'Hôpital général juif (HGJ), le Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont (HMR) et le Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ) site de l'Hôtel-Dieu de Québec (HDQ). Or, les experts ont porté à l'attention de l'INESSS que les analyses actuellement réalisées dans le réseau permettent également la recherche d'autres mutations du gène *BRAF*, notamment la mutation V600K. Les centres désignés utilisent au besoin différentes techniques moléculaires pour y parvenir. L'INESSS ne prévoit donc aucune variation du nombre de tests pour l'indication demandée advenant l'inscription de l'encorafénib et du binimétinib sur les listes des médicaments.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'association encorafénib/binimétinib pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène *BRAF*. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Incidence du mélanome	0,03 %	s. o.
Proportion de patients diagnostiqués à un stade avancé non résecable ou métastatique	■ %	s. o.
Proportion de patients testés pour la recherche de la mutation V600E du gène <i>BRAF</i> et ayant une maladie porteuse de la mutation	■ % et ■ %, respectivement	s. o.
Proportion de patients diagnostiqués à un stade précoce et progressant à un stade avancé non résecable ou métastatique	■ % et ■ %, respectivement	s. o.
Proportion de patients recevant un traitement de première et de deuxième intention	■ % et ■ %, respectivement	s. o.
Proportion de patients recevant un inhibiteur BRAF/MEK en traitement de première et deuxième intention	■ % et ■ %, respectivement	s. o.
Nombre de personnes à traiter (sur 3 ans)	■, ■ et ■	58, 71 et 85 <sup>a</sup>
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Parts de marché de l'association encorafénib/binimétinib (sur 3 ans)	■ %	50 %
Provenance des parts de marché	Dabrafénib/tramétinib Vémurafénib/cobimétinib (■)	Dabrafénib/tramétinib Vémurafénib/cobimétinib (proportionnellement)
<b>COÛTS DES TRAITEMENTS (OU FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS)</b>		
Coût de traitement par patient <sup>b,c</sup>		
Encorafénib/binimétinib	■ \$	198 453 \$
Dabrafénib/tramétinib	■ \$	207 153 \$
Vémurafénib/cobimétinib	■ \$	207 171 \$
Intensité de la dose relative		
Encorafénib/binimétinib	■ % et ■ %	100 %
Dabrafénib/tramétinib	■ % et ■ %	100 %
Vémurafénib/cobimétinib	■ % et ■ %	100 %
Coûts des effets indésirables	Inclus	Non inclus

BRAF : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B*; MEK: *Mitogen-activated extracellular-signal-regulated kinases*; s. o. : Sans objet.

a Ce nombre représente les nouveaux patients admissibles au traitement; il est estimé à partir d'une extrapolation des statistiques de facturation de la RAMQ portant sur les associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib.

b Ce coût exclut le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Ce coût est calculé selon la durée de traitement de l'étude COLUMBUS (12,54 mois), laquelle est supposée équivalente pour les trois associations.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, des économies de ■ \$ sur 3 ans sont estimées sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. En effet, l'approche utilisée dans le modèle épidémiologique permet d'estimer de manière appropriée la population admissible au traitement. De plus, les comparateurs ainsi que les doses, les coûts et la durée des traitements sont considérés comme justes. Il a toutefois modifié un ensemble de valeurs et celles présentées plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population admissible au traitement : Comme mentionné précédemment, le fabricant considère une approche épidémiologique afin de l'estimer. Bien que cette approche soit acceptable, l'INESSS préfère retenir les données de facturation de la RAMQ, jugées plus précises, afin d'estimer le nombre de nouveaux patients atteints d'un mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique, présentant la mutation V600 du gène *BRAF*. Elles reposent sur les statistiques des associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib pour le traitement de première intention ou de deuxième intention, après l'échec d'une chimiothérapie ou d'une immunothérapie. Cette modification a pour effet de diminuer le nombre de patients admissibles.
- Parts de marché de l'association encorafénib/binimétinib : Selon l'avis des experts consultés, la prise de parts de marché estimée par le fabricant est jugée ambitieuse. Elle a donc été ajustée à la baisse, soit à 50 % pour chacune des trois prochaines années, considérant l'utilisation des autres associations de traitement, notamment la combinaison dabrafénib/tramétinib qui est préférable chez les patients atteints de métastases cérébrales. Cela a pour effet de diminuer les économies estimées.
- Coûts des effets indésirables : Contrairement à l'analyse du fabricant, celle de l'INESSS n'inclut pas les effets indésirables. En effet, par convention, seuls les coûts en médicament sont généralement considérés. D'autant plus que ces coûts seraient vraisemblablement comparables entre les traitements, l'INESSS ayant jugé que les associations d'inhibiteurs BRAF/MEK ont un fardeau de toxicité similaire. Cette modification a pour effet de diminuer les économies estimées.
- Intensité de la dose relative : À partir des études cliniques, le fabricant a considéré que les patients pouvaient interrompre leur traitement pour des raisons d'innocuité en intégrant les intensités de doses relatives propres à chacune des associations de traitement. Toutefois, puisque l'INESSS reconnaît un fardeau d'effets indésirables comparable entre les traitements, aucune différence concernant l'intensité de la dose relative n'a été considérée à des fins de simplification (100 % pour tous les traitements). Cette modification a pour effet de diminuer les économies estimées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

**Impacts budgétaires de l'inscription de Braftovi<sup>MC</sup> et de Mektovi<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique présentant la mutation V600 du gène *BRAF* (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	2 754 746 \$	6 420 063 \$	7 714 239 \$	16 889 048 \$
Nombre de personnes	29	65	78	107 <sup>b</sup>
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	-128 644 \$	-405 524 \$	-369 669 \$	-903 837 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles <sup>d</sup>			-711 186 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées <sup>e</sup>			-1 110 199 \$

*BRAF* : *Rapidly accelerated fibrosarcoma B*.

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de personnes est basé sur l'hypothèse selon laquelle les patients poursuivent leur traitement sur plus d'une année.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 25 % parts de marché pour l'association encorafénib/binimétinib (38 % sur 3 ans).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % parts de marché pour l'association encorafénib/binimétinib (63 % sur 3 ans).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies de 903 837 \$ pourraient être générées sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de l'association encorafénib/binimétinib. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle 107 patients seraient traités au cours de ces années. De plus, comme l'ajout de l'encorafénib/binimétinib n'aura pas d'incidence sur la proportion de tests *BRAF*, son coût différentiel au regard des tests compagnons est donc nul.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'encorafénib en association avec le binimétinib sur les listes des médicaments pour le traitement de première ou de deuxième intention du mélanome au stade localement avancé non résecable ou métastatique qui présente une mutation V600 du gène *BRAF*, si certaines conditions sont respectées.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

**Motifs de la position unanime**

- Des gains de survie sans progression d'ampleur cliniquement significative ont été observés en faveur de l'association encorafénib/binimétinib par rapport au vémurafénib.
- Le profil d'innocuité de l'association encorafénib/binimétinib est favorable et elle n'altère pas la qualité de vie des patients par rapport au vémurafénib.
- Comparée aux autres associations d'inhibiteurs *BRAF/MEK*, soit dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, l'association encorafénib/binimétinib a une efficacité similaire et, quoique son innocuité soit différentielle, le fardeau d'effets indésirables est globalement comparable.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- L'association encorafénib/binimétinib représente une option thérapeutique supplémentaire chez les patients atteints d'un mélanome avancé non résecable ou métastatique présentant une mutation V600 du gène *BRAF*.
- Par rapport aux associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib, le coût moyen annuel de l'association encorafénib/binimétinib est inférieur de 8 873 \$, et ce, pour des bénéfiques de santé semblables. Toutefois, l'INESSS a précédemment jugé que ces deux comparateurs constituaient des options non efficaces ([INESSS 2015](#) et [INESSS 2016](#)). Ainsi, bien que la combinaison à l'étude soit moins coûteuse, le différentiel n'est pas suffisant pour la rendre efficace; elle est donc également jugée comme ayant un rapport entre le coût et l'efficacité défavorable.
- Son remboursement engendrerait des économies d'environ 903 837 \$ sur le budget de la RAMQ, dans les trois premières années suivant son inscription.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'association encorafénib/binimétinib pour le traitement du mélanome présentant une mutation V600 du gène *BRAF* constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

Les analyses pharmacoéconomique et d'impact budgétaire reposent sur le prix de vente garanti des associations dabrafénib/tramétinib et vémurafénib/cobimétinib et ne tiennent pas compte des ententes d'inscription confidentielles. Leur intégration aurait pour effet de diminuer les économies estimées dans l'impact budgétaire net de l'encorafénib/binimétinib.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Amann VC, Hoffmann D, Mangana J, et coll.** Successful retreatment with combined BRAF/MEK inhibition in metastatic BRAFV600-mutated melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(10):1638-40.
- **Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, et coll.** Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer* 2020;126:33-44.
- **Atkinson V, Batty K, Long GV, et coll.** Activity and safety of third-line BRAF targeted therapy (TT) following first line TT and second-line immunotherapy (IT) in advanced melanoma. Affiche présentée au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020;29 au 31 mai.
- **Brenner DR, Weir HK, Demers AA, et coll.** Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ* 2020;192(9):E199-E205.
- **Consoli F, Bersanelli M, Perego G, et coll.** Network indirect comparison of 3 BRAF + MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma. *Clin Transl Oncol* 2020;22(6):900-7.
- **Davies MA, Saiag P, Robert C, et coll.** Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multi-cohort, open-label, phase2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(7):863-73.
- **Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et coll.** Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* mars 2018;19(5):603-15.
- **Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et coll.** 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* septembre 2018;19(10):1315-27.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Dummer R, Hauschild A, Lidenblatt N, et coll.** Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v126-32.
- **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et coll.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
- **Flaherty KT, Hennig M, Lee SJ, et coll.** Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014;15(3):297-304.
- **Fujimura T, Yoshino K, Kato H, et coll.** Case series of BRAF-mutated advanced melanoma treated with encorafenib plus binimetinib combination therapy. *J Dermatol* 2021;48(3):397-400.
- **Gogas H, Ascierto PA, Flaherty K, et coll.** Update on overall survival in COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (ENCO) plus binimetinib (BINI) versus vemurafenib (VEM) or ENCO in patients with BRAF V600-mutant melanoma. Abrégé présenté au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2020;29 au 31 mai.
- **Holbrook K, Lutzky J, Davies MA, et coll.** Intracranial antitumor activity with encorafenib plus binimetinib in patients with melanoma brain metastases: A case series. *Cancer* 2020;126(3):523-30.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Cotellic<sup>MC</sup> – Mélanome avancé ou métastatique. Québec. Qc : INESSS;2016. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Octobre\\_2016/Cotellic\\_2016\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2016/Cotellic_2016_10.pdf)
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Tafinlar<sup>MC</sup> – Mélanome avancé ou métastatique. Québec. Qc : INESSS;2015. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription\\_medicaments/Avis\\_au\\_ministre/Juillet\\_2016/Tafinlar\\_2015\\_10.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Juillet_2016/Tafinlar_2015_10.pdf)
- **Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, et coll.** ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol* 2020;31(11):1435-48.
- **Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et coll.** Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
- **Menzer C, Menzies AM, Carlino MS, et coll.** Targeted therapy in advanced melanoma with rare BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2019;37(33):3142-51.
- **National Cancer Institute (NCI).** SEER Cancer Stat Facts : Melanoma of the skin. National Cancer Institute;2021. [En ligne. Page consultée le 25 avril 2021] Disponible à : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/melan.html>
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Melanoma. 2016; Version 2.2016. 73 p. [En ligne. Page consultée le 6 janvier 2016].
- **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Clinical practice guidelines in oncology – Melanoma:cutaneous. 2021; Version 2.2021. Disponible à : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
- **National Institute for Health and care Excellence (NICE).** Systemic anticancer therapies for stage IV melanoma;2021. [En ligne. Page consultée le 22 mars 2021] Disponible à : <https://pathways.nice.org.uk/pathways/melanoma#path=view%3A/pathways/melanoma/systemic-anticancer-therapies-for-stage-iv-melanoma.xml&content=view-index>
- **Pasquali S, Hadjinicolaou AV, Sileni VC, et coll.** Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018.2(2):CD011123.
- **Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et coll.** Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
- **Seth R, Messersmith H, Kaur V, et coll.** Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(33):3947-70.
- **Tietze JK, Forschner A, Loquai C, et coll.** The efficacy of re-challenge with BRAF inhibitors after previous progression to BRAF inhibitors in melanoma: A retrospective multicenter study. *Oncotarget* 2018;9(76):34336-46.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Valpione S, Carlino MS, Mangana J, et coll.** Rechallenge with BRAF-directed treatment in metastatic melanoma: A multi-institutional retrospective study. Eur J Cancer 2018;91:116-24.
- **National Institute for Health and care Excellence (NICE).** Trametinib in combination with dabrafenib for treating unresectable or metastatic melanoma Technology appraisal guidance [TA396];2016.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).