

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITÀ

Medicinale: BRAFTOVI (encorafenib) + MEKTOVI (binimetinib)**Indicazione:**

Braftovi: Encorafenib in associazione con binimetinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.

Mektovi: Binimetinib in associazione con encorafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento:		
<i>Il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitori ha dimostrato in tre studi randomizzati (coBRIM, COMBI-v e COMBI-d) un'efficacia superiore alla monoterapia con il solo BRAF inibitore o MEK inibitore, con incremento della Sopravvivenza Globale. Attualmente permane un bisogno terapeutico in termini di nuove opzioni che possano ulteriormente incrementare la Sopravvivenza Globale.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto	O

	alle alternative terapeutiche disponibili.	
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: <i>Il valore terapeutico aggiunto va considerato rispetto alle attuali combinazioni BRAF/MEK inibitori attualmente standard of care in questo setting. Sulla base di confronti indiretti, con tutti i limiti legati a tale metodologia, il beneficio in termini di PFS (endpoint surrogato) è da considerarsi di entità scarsa sia rispetto a dabrafenib/trametinib che rispetto a vemurafenib/cobimetinib. L'apparente vantaggio in Overall Survival non risulta invece dimostrato con certezza. Si rileva, inoltre, la necessità di dover assumere 12 compresse al giorno. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto può essere considerato al massimo come scarso.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE (Vedi tabella allegata GRADE)		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>COLUMBUS è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading in considerazione della scelta del comparatore.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Non si può attribuire il carattere di innovatività alla combinazione Braftovi e Mektovi in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto scarso 3) qualità delle prove moderata.		

Data: CTS, 10 maggio 2019

Domanda: Dovrebbe braktovi + Mektovi rispetto a vemurafenib essere utilizzato nei pazienti affetti da melanoma metastatico BRAF mutato

Setting: melanoma metastatico BRAF mutato

Bibliografia: Dummer et al Lancet 2018

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Braftovi + Mektovi	vemurafenib	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Overall Survival VS vemurafenib (follow up: mediano 36,8 mesi)												
1 ^a 383 pazienti	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	HR: 0,57 (95% CI: 0,40-0,77)				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
Progression Free Survival VS vemurafenib (follow up: mediano 36,8 mesi)												
1 ^a 383 pazienti	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	HR: 0,51 (95% CI: 0,39-0,67) (BIRC assessment)				⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

Explanations

a. EPAR EMA; Dummer et al Lancet 2018

b. si effettua un downgrading per la scelta non ottimale del comparatore, in quanto sarebbe stato preferibile utilizzare una combinazione BRAF+MEK inibitore.