

## VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

**Medicinale: TAFINLAR (dabrafenib) + MEKINIST (trametinib)**

**Indicazione:** Dabrafenib in associazione con trametinib è indicato nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600, dopo resezione completa

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
<b>MODERATO</b>	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.	O
<b>SCARSO</b>	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
<b>ASSENTE</b>	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
<b>Commento:</b>		
<i>L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi importante.</i>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	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
<b>IMPORTANTE</b>	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.	X
<b>MODERATO</b>	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 alle alternative terapeutiche disponibili.	O
<b>SCARSO</b>	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.	O
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

<b>Commento:</b>		
<i>Tafinlar in combinazione con Mekinist ha dimostrato rispetto al placebo un vantaggio in termini di Relapse Free Survival, con una mRFS non raggiunta (95% CI, 46.9 mesi-NR) rispetto ai 16,6 mesi (95% CI, 12.7-22,1 mesi) con il placebo (HR, 0.49; 95% CI, 0.40 to 0.59). I tassi di RFS a 3 e 4 anni sono stati del 59% (95% CI, 55%- 64%) e 54% (95% CI, 49%-59%) nel gruppo trattato con la combinazione e del 40% (95% CI, 35% to 45%) e 38% (95%CI, 34%44%) nel gruppo placebo. In considerazione dell'entità del vantaggio in termini di RFS, della disponibilità di un follow-up a lungo termine (mediana di 44 mesi) e del fatto che la combinazione ha mostrato un vantaggio in OS a 3 anni con un HR di 0,57 (0,42-0,79), il valore terapeutico aggiunto della combinazione Tafinlar/Mekinist in questa indicazione può essere considerato importante.</i>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE</b> (Vedi tabella allegata GRADE)		
<b>ALTA</b>		<b>X</b>
<b>MODERATA</b>		<b>O</b>
<b>BASSA</b>		<b>O</b>
<b>MOLTO BASSA</b>		<b>O</b>
<b>Commento:</b>		
<i>Lo studio COMBI-AD è un trial randomizzato a cui non viene applicato alcun downgrading.</i>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
SI può attribuire il carattere di innovatività alla combinazione Tafinlar/Mekinist in questa indicazione, in considerazione del 1) bisogno terapeutico importante 2) valore terapeutico aggiunto importante 3) qualità delle evidenze alta.		

**Domanda:** Dovrebbe la combinazione tafinlar/Mekinist essere utilizzato nei pazienti affetti da melanoma resecato

**Setting:** melanoma in fase adiuvante

**Bibliografia:** Hauschild et al , J Clin Onc 2018; Long et al, NEJM 2017

Certainty assessment							N° 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	Dabrafenib+trametinib	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
RelapseFree Survival (follow up: mediana 44 mesi)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	174/438 (39,7%)	253/432 (58,6%)	HR 0.49 (0.40 a 0.59)	235 meno per 1.000 (da 289 meno a 180 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Overall Survival (follow up: mediana 44 mesi)												
1 <sup>a</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	60/438 (13,7%)	93/432 (21,5%)	HR 0.57 (0.42 a 0.79)	86 meno per 1.000 (da 118 meno a 41 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio

## Explanations

a. EPAR EMA; Hauschild et al , J Clin Onc 2018; Long et al, NEJM 2017