

BRAFTOVI
VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: BRAFTOVI (encorafenib)

Indicazione: Encorafenib è indicato in associazione con cetuximab per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC) positivo alla mutazione BRAF V600E, che hanno ricevuto precedente terapia sistemica

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
<p>Commento:</p> <p><i>Nel carcinoma del colon retto metastatico l'attuale standard di cura è rappresentato da una combinazione di chemioterapia in associazione a farmaci biologici anti-angiogenetici (bevacizumab, aflibercept) (indipendentemente dalla mutazione KRAS/NRAS) e anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) (esclusivamente se KRAS/NRAS wild-type). La caratterizzazione molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sulla base del test per le mutazioni di BRAF (riscontrabile tra il 5% e il 20% dei pazienti) ha rappresentato un importante progresso in questa patologia. La mutazione BRAF V600E rappresenta fra queste la forma più comune.</i></p> <p><i>La mutazione BRAF caratterizza uno specifico sottogruppo di malattia a cattiva prognosi, con rischio di mortalità più che raddoppiato rispetto ai pazienti con BRAF wild type. I trattamenti successivi al fallimento dell'approccio iniziale (chemioterapia, farmaci antiangiogenetici, regorafenib, trifluridina/tipiracil) hanno efficacia limitata.</i></p> <p><i>Poiché i farmaci attualmente utilizzati in questo setting producono impatto limitato su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, il bisogno terapeutico può essere considerato MODERATO.</i></p>		
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	O

	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.	
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 alle alternative terapeutiche disponibili.	x
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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Lo studio registrativo di BRAFTOVI in questa indicazione è lo studio BEACON (ARRAY-818-302 - NCT02928224), uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in aperto, di Fase III in pazienti affetti da mCRC BRAFV600E mutato che hanno ricevuto una o due precedenti terapie sistemiche. Nello studio BEACON 665 pazienti con CRC metastatico BRAF V600E sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere encorafenib + binimetinib + cetuximab (tripletta), encorafenib + cetuximab (doppietta), chemioterapia a scelta dello sperimentatore in associazione a cetuximab (FOLFIRI+ cetuximab o irinotecan + cetuximab).

L'OS mediana di encorafenib + cetuximab è risultata di 9.30 mesi (8.1-11.3) vs 5.88 mesi (5.1-7.1) nel braccio di controllo, con un HR=0.61, (95% CI: 0.48-0.77), p<0.0001.

Encorafenib in combinazione con cetuximab ha dimostrato un incremento statisticamente significativo in termini di ORR vs chemioterapia + cetuximab, rispettivamente 19.5% vs 1.8%, e di sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al braccio di controllo, con una PFS mediana valutata da BICR di 4,27 mesi (95%, CI: 4,07-5,45) vs 1,54 mesi (95%, CI: 1,48-1,91), HR=0,44, 95% CI (0,35-0,55); p< 0,0001.

Il tempo mediano al deterioramento definitivo del 10% nel punteggio di valutazione di salute globale EORTC QLQ-C30 è stato più lungo per Encorafenib in combinazione con cetuximab (6,24 mesi) rispetto al braccio di controllo (2,83 mesi) (HR: 0.6, 95% CI: 0.49, 0.75).

Sebbene tali dati risultino statisticamente significativi, va segnalato che il ruolo degli anti-EGFR nei pazienti BRAF mutati non è completamente chiarito e alcune metanalisi che hanno valutato il ruolo degli anti EGFR per i pazienti con tumore KRASwt/BRAFmutato suggeriscono una minima attività antitumorale (Pietrantonio et al. 2015 and Rowland et al. 2015). Nel setting terapeutico in oggetto vengono poi ampiamente utilizzate terapie anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept) + chemioterapia, rispetto alle quali non è disponibile alcun confronto, neanche indiretto, nella sottopopolazione BRAF mutata. In considerazione delle suddette incertezze e del risultato in termini di OS di entità moderata (3,5 mesi in valore assoluto), il valore terapeutico aggiunto di encorafenib in questa indicazione risulta essere MODERATO.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella GRADE allegata)

ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O

Commento:

Le evidenze scientifiche a supporto dell'indicazione in oggetto derivano da uno studio randomizzato con un criterio di downgrading per generalizzabilità.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del riscontro di un bisogno terapeutico moderato, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove moderata, si ritiene che a Braftovi in questa indicazione possa essere attribuita una innovatività condizionata.

Domanda: Braftovi+cetuximab rispetto a cetuximab+ chemioterapia per pazienti affetti da carcinoma del colon BRAF V600 mutato

Setting: Pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto (CRC) positivo alla mutazione BRAF V600E, che hanno ricevuto precedente terapia sistemica.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	braftovi+cetuximab	cetuximab+chemioterapia	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Overall Survival (follow up: mediana 14,7 mesi; valutato con: kaplan meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	128/220 (58.2%)	157/221 (71.0%)	HR 0.61 (0.48 a 0.77)	180 meno per 1.000 (da 262 meno a 96 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	--	------------------	---------

Progression Free Survival (follow up: mediana 14,7 mesi; valutato con: kaplan meier product limit estimate)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	167/220 (75.9%)	147/221 (66.5%)	HR 0.44 (0.35 a 0.55)	283 meno per 1.000 (da 347 meno a 213 meno)	⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Overall Response Rate (follow up: mediana 14,7 mesi; valutato con: cumulative incidence)

1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	43/220 (19.5%)	4/221 (1.8%)	RR 10.80 (3.94 a 29.57)	177 più per 1.000 (da 53 più a 517 più)	⊕⊕⊕○ MODERATA	IMPORTANTE
----------------	--------------------	----------------	----------------	--------------------	----------------	---------	----------------	--------------	-----------------------------------	---	------------------	------------

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. VanCutsem et al 2019

b. Tale risultato risulta essere di scarsa trasferibilità nella pratica clinica, in quanto il comparatore utilizzato non rappresenta l'attuale standard di cura in questo setting terapeutico.