

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'
CSE del 8-12 luglio 2024

Medicinali: SPEXOTRAS (trametinib)+ FINLEE (dabrafenib)

Indicazione: "Glioma ad alto grado (HGG): trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glioma ad alto grado (HGG) con una mutazione BRAF V600E che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento radioterapico e/o chemioterapico."

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.	X
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.	O
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>I gliomi pediatrici di alto grado (HGG) sono tumori rari (incidenza di 1,11 casi per 100.000); le mutazioni di BRAF V600E sono state identificate nel 6% degli HGG pediatrici e dei giovani adulti. Lo standard di cura di I linea di trattamento è rappresentato dalla resezione chirurgica seguita da radioterapia/chemioterapia concomitante. Per i pazienti pediatrici con HGG recidivante/refrattario temozolomide (TMZ) è l'opzione più spesso utilizzata con un tasso di risposta descritto fino al 20% in alcune case series*.</i> Poiché i trattamenti attualmente utilizzati in questo setting non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto, il bisogno terapeutico è da considerarsi IMPORTANTE.		
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	X

	suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto 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.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
Commento: <i>Lo studio clinico presentato a supporto della domanda di rimborsabilità per questa indicazione è lo studio di fase II TADPOLE, focalizzato sulla coorte di pazienti con glioma ad alto grado (HGG) recidivante o refrattario positivi alla mutazione BRAF V600E, a singolo braccio.</i> <i>Ad un follow-up mediano di 25,1 mesi, la combinazione di dabrafenib (D) e trametinib (T) ha mostrato un miglioramento dell'efficacia accompagnato da una buona qualità di vita: l'ORR osservato con D+T è stato del 56,1% (IC al 95%: 39,7 - 71,5); la DOR mediana di 22,2 mesi (IC 95%: 7,6, NE), la PFS mediana è stata di 9,0 mesi (IC al 95%: 5,3-24,0), la sopravvivenza globale mediana (OS) è stata di 32,8 mesi (IC al 95%: 19,2-NE), con una immaturità del dato a questa analisi.</i> <i>Il disegno a singolo braccio si ritiene accettabile in questo contesto; l'ORR come endpoint primario potrebbe rivelare un effetto del farmaco sul tumore ed il risultato del 56,1% si può considerare clinicamente rilevante rispetto alle evidenze bibliografiche disponibili; in assenza di un comparatore, la PFS e la OS non sono interpretabili con certezza come effetto del farmaco e possono essere considerate suggestive di migliore efficacia clinica rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.</i> <i>Pertanto, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi MODERATO.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio di coorte, senza braccio di controllo; pertanto, la qualità delle prove è da considerarsi BASSA.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<i>Si riconosce l'innovatività condizionata a dabrafenib+trametinib in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico importante, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze bassa.</i>		

*Verschuur AC et al. Temozolomide in paediatric high-grade glioma: a key for combination therapy? Br J Cancer. 2004 Aug 2;91(3):425-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6601997. PMID: 15266331; PMCID: PMC2409857.

Domanda: SPEXOTRAS+FINLEE DOVREBBE ESSERE UTILIZZATO NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI PEDIATRICI DI ETÀ UGUALE O SUPERIORE AD 1 ANNO AFFETTI DA GLIOMA AD ALTO GRADO (HGG) CON UNA MUTAZIONE BRAF V600E

Setting: ALMENO UN PRECEDENTE TRATTAMENTO RADIOTERAPICO E/O CHEMIOTERAPICO.

Certainty assessment							N° di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SPEXOTRAS+FINLEE	niente	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
tasso di risposta (follow up: mediana 25.1 mesi; valutato con: percentuale)												
1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	23/41 (56.1%)	0.0%	non stimabile		 Bassa	IMPORTANTE
Progression free survival (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	PFS mediana è stata di 9,0 mesi (CI al 95%: 5,3-24,0)				 Bassa	CRITICO
Overall survival (follow up: mediana 25.1 mesi)												
1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	OS mediana è stata di 32,8 mesi (CI al 95%: 19,2-NE)				 Bassa	CRITICO

CI: Confidence interval.

Spiegazioni

- a. Hargrave DR, Terashima K, Hara J, Kordes UR, Upadhyaya SA, Sahm F, Bouffet E, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Kieloch A, Russo M, Cohen KJ; Investigators involved in the high-grade glioma cohort. Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. J Clin Oncol. 2023 Nov 20;41(33):5174-5183. doi: 10.1200/JCO.23.00558.