

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

Medicinali: SPEXOTRAS (trametinib)+ FINLEE (dabrafenib)

Indicazione: "Glioma a basso grado (LGG): trametinib in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici di età uguale o superiore ad 1 anno affetti da glioma a basso grado (LGG) con una mutazione BRAF V600E che necessitano di una 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
Commento: <i>I gliomi pediatrici di basso grado (LGG), sebbene rientrano nella definizione di neoplasia rara (incidenza di 1,71 casi per 100.000), sono i più comuni tumori cerebrali nei bambini. Lo standard di cura per i pazienti con LGG non resecabile consiste nella chemioterapia, mentre la radioterapia è generalmente riservata ai casi progressivi. Le correnti strategie chemioterapiche consentono di ottenere il controllo del tumore nel 40%-50% dei pazienti. La mutazione BRAF V600E è responsabile del Le mutazioni di BRAF V600E sono state identificate in circa il 17% dei pazienti pediatrici affetti da LGG; un'analisi retrospettiva condotta in 29 centri di diversi paesi che ha valutato l'outcome di pazienti pediatrici LGG BRAF V600E mutati, ha evidenziato nei pazienti trattati con chemioterapia standard un ORR del 28%, una PFS del 20% (IC 95%, 11,2% a 35,1%) a 5 anni*.</i> Poiché i trattamenti chemioterapici attualmente utilizzati in questo setting hanno un impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti, il bisogno terapeutico è da considerarsi MODERATO.		
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	O

	cl 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: <i>Lo studio clinico presentato a supporto della domanda di rimborsabilità per questa indicazione è lo studio di fase II TADPOLE nella coorte dedicata ai pazienti con glioma a basso grado (LGG) positivi alla mutazione BRAF V600E, in cui è stata confrontata la combinazione dabrafenib+trametinib (D+T) verso chemioterapia standard a base di carboplatino e vincristina (C+V). L'endpoint primario dello studio era l'ORR, quelli secondari la PFS e l'OS.</i> <i>Ad un follow-up mediano di 18,9 mesi, l'ORR è risultato del 47% nel braccio di combinazione D+T rispetto all'11% del braccio C+V (95% CI 3–25), la PFS mediana di 20,1 mesi nel braccio D+T rispetto a 7,4 mesi con il trattamento C+V, con un HR pari a 0.31 (95% CI, 0.17 - 0.55) e un P<0.001.</i> <i>Si evidenzia come i dati sulla OS siano immaturi, senza decessi nel braccio D+T e 1 decesso nel braccio chemioterapia C+V.</i> <i>Pertanto, sulla base del solo vantaggio dimostrato di PFS, che può essere considerato un endpoint surrogato della OS, il valore terapeutico aggiunto è da considerarsi MODERATO.</i>		
QUALITA' DELLE PROVE <i>(Vedi tabella allegata GRADE)</i>		
ALTA		O
MODERATA		X
BASSA		O
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Le evidenze cliniche a supporto derivano da uno studio di fase II randomizzato con un downgrading per imprecisione (mediane non raggiunte dell'endpoint OS). Pertanto, la qualità delle prove è da considerarsi MODERATA.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
<i>Si riconosce l'innovatività condizionata a dabrafenib+trametinib in questa indicazione in considerazione del bisogno terapeutico moderato, del valore terapeutico aggiunto moderato e della qualità delle evidenze moderata.</i>		

*Nobre L et al. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. JCO Precis Oncol. 2020 May 20;4:PO.19.00298. doi: 10.1200/PO.19.00298. PMID: 32923898; PMCID: PMC7446502.

Domanda: SPEXOTRAS+FINLEE RISPETTO A CARBOPLATINO + VINCISTINA PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI PEDIATRICI DI ETÀ UGUALE O SUPERIORE AD 1 ANNO AFFETTI DA GLIOMA A BASSO GRADO (LGG) CON UNA MUTAZIONE BRAF V600E

Setting: NECESSITANO DI UNA TERAPIA SISTEMICA

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	SPEXOTRAS+FINLEE	carboplatino + vincristina	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
tasso di risposta (follow up: mediana 19 mesi; valutato con: percentuale)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	34/73 (46.6%)	4/37 (10.8%)	RR 4.31 (1.70 a 11.20)	358 più per 1.000 (da 76 più a 1.000 più)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
								0.0%		0 meno per 1.000 (da 0 meno a 0 meno)		
Progression free survival (follow up: mediana 19 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	30/73 (41.1%)	22/37 (59.5%)	HR 0.31 (0.17 a 0.55)	350 meno per 1.000 (da 452 meno a 203 meno)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRITICO
								0.0%		-- per 1.000 (da -- a --)		
Overall survival (follow up: mediana 19 mesi)												
1 ^a	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	serio ^b	nessuno	0/73 (0.0%)	1/37 (2.7%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ Moderata	CRITICO
								0.0%				

HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, Locatelli F, van der Lugt J, Papusha L, Sahm F, Tabori U, Cohen KJ, Packer RJ, Witt O, Sandalic L, Bento Pereira da Silva A, Russo M, Hargrave DR. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2023 Sep 21;389(12):1108-1120. doi: 10.1056/NEJMoa2303815.
- b. le mediane di OS non sono state raggiunte in entrambi i bracci di trattamento