

MONOGRAFIA
SINTESI

COBIMETINIB (Cotellic®)
In associazione a Vemurafenib

Melanoma metastatico

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

1. SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Cobimetinib (Cotellic) è indicato in associazione a vemurafenib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600.

1.1. SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Uno **studio di fase 1b** (dose escalation) in 129 pazienti, con melanoma metastatico BRAF positivo, trattati con cobimetinib+vemurafenib ha evidenziato, nei 63 pazienti che NON avevano mai ricevuto BRAF inibitori, una risposta parziale/completa nell'88% dei pazienti, mentre il 15% dei 66 pazienti in progressione dopo vemurafenib aveva avuto una risposta parziale/completa. Nel gruppo di pazienti che non aveva mai ricevuto BRAF inibitori si erano osservati 12/63 decessi (19%), mentre nel gruppo in progressione dopo vemurafenib erano deceduti 45/66 pazienti (68%). Uno **studio di fase 3** (CoBRIM 2016), in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, multicentrico, ha valutato in 495 pazienti la sicurezza e l'efficacia di cobimetinib in associazione con vemurafenib rispetto a vemurafenib + placebo in pazienti non precedentemente trattati affetti da melanoma inoperabile localmente avanzato (stadio IIIc) o metastatico (stadio IV) positivo alla mutazione del gene BRAF V600. La PFS (obiettivo primario) è risultata superiore per il braccio cobimetinib+vemurafenib rispetto al braccio vemurafenib+placebo (12,3 mesi vs 7,2 mesi rispettivamente). La OS mediana è 22,3 mesi per il braccio con cobimetinib e 17,4 mesi nel braccio di controllo. Eventi avversi severi si sono manifestati nel 37% dei pazienti del braccio cobimetinib e nel 28% dei pazienti nel braccio di controllo; alla data di cutoff sono stati riportati *con maggiore frequenza nel braccio trattato con cobimetinib e vemurafenib* rispetto all'altro braccio reazioni di fotosensibilità (34% vs. 20% rispettivamente) e retinopatia sierosa (27% vs. 4% rispettivamente). Nel braccio trattato con cobimetinib più vemurafenib sono stati segnalati *con minore frequenza*, rispetto all'altro braccio, casi di carcinoma cutaneo a cellule squamose (qualsiasi grado: 4% vs. 13%), di cheratoacantoma (qualsiasi grado: 2% vs. 9%) e di ipercheratosi (qualsiasi grado: 10% vs. 27%).

Una **revisione sistematica con confronto indiretto** (Daud 2014) ha confrontato in termini di efficacia e sicurezza le due combinazioni di trattamento vemurafenib + cobimetinib e dabrafenib + trametinib. Gli autori concludono che il confronto indiretto suggerisce che la combinazione dabrafenib + trametinib abbia efficacia comparabile alla combinazione vemurafenib + cobimetinib ma sia associata ad un minor numero di eventi avversi.

Una **revisione sistematica** (Boespflug 2016) ha esaminato le evidenze di farmacocinetica, efficacia e tossicità da studi clinici e preclinici del cobimetinib rispetto ad altri farmaci BRAF/MEK inibitori. L'opinione conclusiva degli autori è che la combinazione di cobimetinib e vemurafenib risulta più tossica della combinazione dabrafenib e trametinib, anche se queste combinazioni di farmaci non sono mai state confrontate direttamente in un RCT.

La **LG del SIGN** (UK, 2017) non riporta raccomandazioni relativamente all'uso della combinazione cobimetinib+vemurafenib, mentre la combinazione dabrafenib+trametinib è approvata per il trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma non resecabile o metastatico stadio IIIc o IV con mutazione BRAF V600 (1+).

Le **LG NCCN**, **Dynamed** e **ER** indicano le combinazioni dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib come opzioni di trattamento *di prima linea* dei pazienti con melanoma avanzato BRAF positivi.

Sintesi delle valutazioni di agenzie di HTA

IL **NICE** (UK 2016) non raccomanda il Cobimetinib in combinazione con vemurafenib, in quanto il rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) è risultato superiore a £100,000 per QALY. Questa cifra è sostanzialmente superiore al range abitualmente considerato come costo-efficace per le risorse del servizio sanitario NHS.

Il **NCPE** (Irlanda 2017) afferma che cobimetinib (Cotellic®) non è considerato costo-efficace per il trattamento di melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAFV600, e pertanto non è raccomandato il rimborso al prezzo sottomesso.

Il **CADTH** (Canada 2016) raccomanda il rimborso di cobimetinib (in combinazione con il vemurafenib) a patto che la costo-efficacia sia portata ad un livello accettabile, per il trattamento di *prima linea* di pazienti con melanoma metastatico con mutazione BRAF non precedentemente trattati e con buon PF. *Non viene raccomandato il rimborso di cobimetinib+vemurafenib nei pazienti che avevano avuto un precedente trattamento.*

L'HAS (Francia 2016) afferma che analogamente alla combinazione Mekinist – dabrafenib, anche Cotellic (cobimetinib) in associazione a vemurafenib apporta miglioramento aggiuntivo moderato nella pratica assistenziale (ASMR III) nella strategia terapeutica del melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAFV600. Afferma inoltre che anche questa combinazione è un *trattamento di prima linea per questa indicazione, e non ne raccomanda l'uso come seconda linea di trattamento* in pazienti che hanno già ricevuto un BRAF inibitore in monoterapia in prima linea di trattamento.

L' **IQWiG (2016)** conclude che vi sono evidenze di un considerevole beneficio aggiuntivo della combinazione cobimetinib + vemurafenib rispetto al vemurafenib in monoterapia per i pazienti con melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAFV600.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo annuale del trattamento con la combinazione cobimetinib+vemurafenib per singolo paziente è di circa €78.500. Ipotizzando 75 pazienti, l'impatto annuale sul budget regionale rispetto a alla combinazione trametinib+dabrafenib è di circa € 51.900; rispetto a Nivolumab è di circa € 1.200.000; rispetto a Pembrolizumab è di circa € 1.090.000

I dati dei costi sono relativi a novembre 2017 e verranno aggiornati in base alle nuove contrattazioni AIFA/SCR e/o alle modifiche dei relativi MEAs

1.2. PARERE RELATIVO ALL'UTILIZZO DEL FARMACO

Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, e delle comparazioni indirette che evidenziano una maggiore tossicità della combinazione cobimetinib+vemurafenib rispetto alla combinazione trametinib+dabrafenib a fronte di una equivalente efficacia, tenendo conto dei pareri espressi dalle agenzie di HTA e dalla discussione con gli esperti, la Commissione valuta come proponibile l'utilizzo di Cobimetinib associato a vemurafenib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con melanoma metastatico avanzato con mutazione BRAFV600, limitatamente ai casi nei quali l'uso della combinazione trametinib+dabrafenib è chiaramente controindicato.

Stimando che in regione Piemonte i casi incidenti di melanoma metastatico siano circa 150 all'anno, e che la metà di questi abbia una mutazione BRAF, si stima, a livello regionale, un numero di 75 pazienti/anno con melanoma avanzato BRAF positivi. Tra questi, i casi con chiare controindicazioni alla combinazione trametinib+dabrafenib dovrebbero essere un numero molto limitato.

La percentuale dei trattamenti risulta essere un 80% con le terapie COMBO e un 20% PD-1.

1.3. PROPOSTE DI MONITORAGGIO

E' opportuno il monitoraggio dei pazienti con melanoma avanzato BRAF+ ai quali verrà somministrata la combinazione cobimetinib+vemurafenib.