

MONOGRAFIA
SINTESI

TRAMETINIB (Mekinist®)
In associazione a Dabrafenib
Melanoma metastatico

A CURA DELLA COMMISSIONE TERAPEUTICA ONCOLOGICA

1 SINTESI DELLA VALUTAZIONE

Mekinist" è indicato in associazione a dabrafenib per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione del BRAF V600.

Trametinib in monoterapia non ha dimostrato attività clinica in pazienti che sono andati incontro a progressione con una precedente terapia con un inibitore di BRAF.

1.1 SINTESI DELLE EVIDENZE

Sintesi delle prove di efficacia e di sicurezza

Studio MEK115306 (COMBI-D, Long 2014, 2015): fase III, in cieco e multicentrico di confronto tra trametinib+dabrafenib e dabrafenib, condotto su pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600. Lo studio ha evidenziato una differenza in termini di PFS (endpoint primario) a favore del braccio sperimentale (mediana di PFS a gennaio 2015; 11 vs 8.8 mesi), con HR aggiustato 0.67 (95%CI 0.53-0.84, $p < 0.001$). La sopravvivenza a 6 mesi del braccio sperimentale vs dabrafenib è risultato pari a 93% vs 85%, con HR=0.63 (95%CI 0.42-0.94, $p = 0.02$). Il 9% dei pazienti in trattamento con l'associazione ha interrotto lo studio e solo il 5% nel braccio con dabrafenib. La sopravvivenza è pari a 74% a 1 anno e 51% a 2 anni per il braccio sperimentale rispetto rispettivamente al 68% e 42% del solo dabrafenib (Long 2015).

Studio MEK116513 (COMBI-V, Long 2014, 2015): fase III, in cieco e multicentrico di confronto tra trametinib+dabrafenib e vemurafenib, condotto su pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600. La sopravvivenza a 12 mesi del braccio sperimentale vs vemurafenib è risultato pari a 72%(95%CI 67-77) vs 65%(95%CI 59-70), con HR 0.69 (95%CI 0.53-0.89, $p = 0.005$).

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 cometinib 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.

Nella **LG del SIGN** (UK, 2017) 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+); la LG non riporta raccomandazioni relativamente all'uso della combinazione cobimetinib+vemurafenib.

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 e valutazioni economiche

Le principali Agenzie di HTA raccomandano l'utilizzo dell'associazione trametinib+dabrafenib per il trattamento *in prima linea* dei pazienti adulti affetti da melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600.

In particolare l'agenzia canadese raccomanda l'utilizzo dell'associazione in pazienti con PS ECOG 0-1 e se presenti metastasi cerebrali i pazienti dovrebbero essere asintomatici o con sintomi stabili.

Stima dell'impatto economico a livello regionale

Il costo annuale del trattamento con la combinazione trametinib+dabrafenib è di circa €78.000. Ipotizzando 75 pazienti, l'impatto annuale sul budget regionale rispetto alla combinazione cobimetinib+vemurafenib è di circa € - 51.900; rispetto a Nivolumab è di circa €1.100.000; rispetto a Pembrolizumab è di circa €1.000.00

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'inclusione di trametinib associato a dabrafenib per il trattamento di prima linea di pazienti adulti con melanoma metastatico avanzato con mutazione BRAFV600.

Stimando che in regione Piemonte i casi incidenti di melanoma metastatico siano 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. In casi selezionati, con controindicazioni all'impiego di questa combinazione, può essere considerato un trattamento con cobimetinib+vemurafenib o con un anti PD-1 (scegliendo tra nivolumab o pembrolizumab, considerando anche i rispettivi costi).

Non ci sono dati disponibili per stimare in modo preciso la percentuale di pazienti che saranno trattati con una terapia COMBO, ma questa dovrebbe rappresentare almeno l'80%. La quota restante (tra il 10% e il 20% circa), opportunamente selezionata, potrebbe essere trattata con un anti PD-1.

1.3 PROPOSTE DI MONITORAGGIO

E' opportuno il monitoraggio dei pazienti con melanoma avanzato BRAF+ ai quali verrà somministrata la combinazione trametinib+dabrafenib, in particolare la valutazione della linea di trattamento in cui la combinazione è stata utilizzata e le caratteristiche cliniche della popolazione trattata in confronto con quella inclusa nei trials.