

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Farmaci per il melanoma avanzato, non resecabile o metastatico Prima linea di terapia

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 54
Maggio 2016

Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Longo Giuseppe - *Coordinatore Gruppo GREFO - Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Artioli Fabrizio - *Oncologia, Ausl Modena*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia - Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. Regione Emilia-Romagna*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Brandes Alba - *Oncologia, AUSL di Bologna*
Cascinu Stefano - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
De Palma Rossana - *Internista, Servizio Assistenza Ospedaliera, Regione Emilia-Romagna- componente CRF*
Donati Caterina- *Farmacista, IRST Meldola (FC)*
Frassoldati Antonio - *Oncologia clinica, Az. Osp. Univ. di Ferrara*
Frezza Giovanni - *Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna*
Ibrahim Toni- *Oncologia, IRST Meldola (FC)*
Leoni Maurizio - *Oncologia, Ospedale di Ravenna - Ausl Ravenna*
Maestri Antonio - *Oncologia, Ausl Imola*
Maltoni Marco - *Oncologo- Palliativista, Ausl della Romagna*
Marata Anna Maria- *Farmacologo clinico, coordinatore della CRF, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Mazzi Giorgio - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. ASMN, IRCS-Reggio Emilia*
Pinto Carmine - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, IRCS - Reggio Emilia*
Santangelo Claudia - *Rappresentante dei pazienti*
Tamberi Stefano - *Oncologia, Ausl della Romagna*
Trapanese Maria - *farmacista, Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Tassinari Davide - *Oncologia, Ospedale Infermi - Ausl Rimini*
Valenti Danila - *Oncologia e Cure Palliative, Ausl Bologna*
Viani Nilla - *Dipartimento Farmaceutico, Ausl Modena*
Zamagni Claudio - *Oncologia, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Zoli Marco - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Aversa Franco - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Parma*
Campagna Anselmo - *Direzione Sanitaria, Az. Osp. Univ. Policlinico S'Orsola-Malpighi, Bologna*
Cavo Michele - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. Di Bologna - Policlinico S. Orsola-Malpighi*
Cuneo Antonio - *Ematologia, Arcispedale S. Anna Az. Osp. - Univ. di Ferrara*
Luppi Mario - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Merli Francesco - *Ematologia, Arcispedale S. Maria Nuova - Az. Osp./IRCS Reggio Emilia*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*
Rapalli Cristina - *Rappresentate dei pazienti*
Tosi Patrizia - *Ematologia, Ospedale Az. USL di Rimini*
Vallisa Daniele - *Ematologia, Ospedale Civile di Piacenza - Az. USL Piacenza*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o - Area Farmaco e Dispositivi Medici, RER)

Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN/IRCS-Reggio Emilia; Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Formoso Giulio - *Farmacista-metodologo. Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Magnano Lucia - *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici. RER*
Potenza Leonardo - *Ematologia, Az. Osp. - Univ. di Modena, Policlinico.*

© Regione Emilia-Romagna 2016

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Regionale del Farmaco e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del Servizio Assistenza Territoriale -Area Farmaco e Dispositivi Medici.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Raccomandazioni evidence-based sui Farmaci per il melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, I linea di terapia. Direzione Generale, cura della persona, salute e welfare. Maggio 2016

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 6
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 8
Valutazioni generali del gruppo di lavoro nei Pazienti senza mutazione di BRAF (V600) (BRAF wilde Type)	pag. 13
Valutazioni generali del gruppo di lavoro nei Pazienti con mutazione di BRAF (V600)	pag. 26
Bibliografia	pag. 40
Appendice 1. Metodologia	pag. 41
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 42

Premessa

Il presente documento fornisce raccomandazioni evidence based sui nuovi farmaci oncologici o sulle nuove indicazioni di farmaci già disponibili, al fine di individuarne gli usi appropriati per la pratica clinica e definirne il posto in terapia.

A questo proposito la Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare della Regione Emilia Romagna ha deliberato, nell'ambito delle attività della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), Determinazione n° 402 del 15/01/2016, un gruppo di lavoro multidisciplinare costituito da oncologi, ematologi, palliativisti, internisti, farmacisti, medici di organizzazione, metodologi e rappresentanti dei pazienti (GReFO, Gruppo Regionale sui Farmaci Onco-ematologici) con l'obiettivo di:

- condividere con tutti i centri oncologici regionali la migliore strategia terapeutica che individui per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica il trattamento con il miglior rapporto rischio/beneficio ed il rapporto costo/opportunità più favorevole.
- operare scelte omogenee a livello dei vari centri oncologici regionali anche al fine di evitare disagi per i pazienti.

Il gruppo GReFO elabora raccomandazioni con un approccio per quesiti e risposte.

Per la formulazione delle raccomandazioni, viene applicato il metodo GRADE, un metodo sistematico e trasparente per il grading delle raccomandazioni, che coinvolge attivamente il gruppo di lavoro anche attraverso l'utilizzo di una serie di voti preliminari fino alla votazione della raccomandazione stessa.

Ciò consente di formulare direzione e forza di ogni raccomandazione considerando:

- la qualità delle prove di efficacia ed il significato clinico dei risultati,
- il rapporto fra i benefici e i rischi del/i trattamento/i,
- le preferenze dei pazienti,
- l'uso delle risorse.

Per la descrizione della metodologia GRADE vedi appendice.

Le raccomandazioni prodotte riguardano singolarmente tutti i farmaci disponibili per ogni linea terapeutica; ciò al fine di individuare una strategia di cura globale e formulare, per ogni farmaco coinvolto nella singola linea di trattamento, forza e verso della raccomandazione, anche in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). La strategia terapeutica e le conseguenti raccomandazioni vengono aggiornate ogniqualvolta un nuovo farmaco viene autorizzato per quella linea e per quella indicazione.

Alla definizione della strategia terapeutica viene associata, per ogni svincolo decisionale, una stima (valida per la Regione Emilia Romagna e per un anno) del numero di pazienti coinvolti fino ad arrivare a definire il numero di pazienti attesi per ogni singolo trattamento (*vedi descrizione grafica della strategia terapeutica*). I numeri via via stimati sono ricavati da una serie di fonti: i registri tumori (dati regionali del registro AIRTUM, i registri locali), dati epidemiologici nazionali e internazionali pubblicati, casistiche locali. Tali fonti forniscono solitamente dati di incidenza, quando possibile il dato di incidenza viene integrato con quello di prevalenza.

La stima numerica è stata scelta come alternativa alla percentuale di uso atteso fino ad oggi utilizzata, allo scopo di favorire il monitoraggio regionale dell'applicazione delle raccomandazioni prodotte attraverso analisi periodiche dei reali consumi nei singoli contesti locali. A tale scopo è in fase avanzata di realizzazione un database oncologico regionale che convogliando i flussi prescrittivi dei singoli centri oncologici fornirà informazioni di tipo clinico legate alla singola prescrizione.

I dati provenienti dal monitoraggio verranno periodicamente discussi all'interno del gruppo GReFO ed inviati a tutti i Centri oncologici, alle Direzioni Sanitarie e ai Servizi/Dipartimenti farmaceutici della Regione.

Contesto

Nel presente documento, che sostituisce le precedenti raccomandazioni GReFO sui farmaci del melanoma (aggiornate al 2015), si riportano le raccomandazioni del Panel, sui farmaci disponibili per la terapia di **prima linea del melanoma avanzato**, formulando raccomandazioni specifiche per pazienti con **mutazione attivante di BRAF(V600) e pazienti senza mutazione**.

Le precedenti raccomandazioni del Panel sull'uso di dabrafenib e vemurafenib in monoterapia, esprimevano un giudizio di positiva forte. Il Panel nel presente documento ha preferito non esprimere una formale raccomandazione per l'uso in monoterapia degli anti BRAF in quanto superato da quello della combinazione anti BRAF + anti mek.

Indicazioni registrate EMA/AIFA dei farmaci disponibili

Nivolumab (Opdivo®)

È indicato in monoterapia per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti. **Riclassificato H/Osp** (GU Serie Generale n.70 del 24-3-2016). **Farmaco Innovativo**.

Posologia: la dose raccomandata è di 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 60 minuti ogni 2 settimane. Il trattamento deve essere continuato finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato dal paziente.

Pembrolizumab (Keytruda®) in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti. **Riclassificato H/Osp.** (GU Serie Generale n.108 del 10-5-2016). **Farmaco Innovativo**.

Posologia: la dose raccomandata di KEYTRUDA è di 2 mg/kg somministrati per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane. I pazienti devono essere trattati con KEYTRUDA fino alla progressione della malattia o fino alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Ipilimumab (Yervoy®) è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (metastatico o non resecabile) negli adulti (**estensione della indicazione precedente GU 15 sett 2014**)

Posologia: Il regime di induzione raccomandato per YERVOY è 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 90 minuti ogni 3 settimane, per un totale di 4 dosi. I pazienti devono completare l'intero trattamento di induzione (4 dosi) in base alla tollerabilità, indipendentemente dalla comparsa di nuove lesioni o dalla crescita delle lesioni esistenti. Le valutazioni della risposta tumorale devono essere condotte soltanto dopo il completamento della terapia di induzione.

Vemurafenib (Zelboraf®) è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600.

Posologia: La dose raccomandata è di 960 mg (8 compresse da 240 mg)/die;
L'indicazione in associazione a cobimetinib è autorizzata attraverso la L.648

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

[attuale situazione autorizzativa italiana: disponibilità attraverso programma di uso compassionevole]

Dabrafenib (Tafinlar®) è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600

Posologia: 4 cps (75 mg)/die

L'indicazione in associazione a trametinib è autorizzata attraverso la L.648

Trametinib (Mekinist®) Trametinib in monoterapia o in associazione con dabrafenib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione 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

[attuale situazione autorizzativa italiana: disponibilità attraverso programma di uso compassionevole]

Quesiti clinici

Il Panel a seguito della disponibilità di alcuni nuovi farmaci per il melanoma ha revisionato i quesiti clinici, riproponendoli come segue.

La disponibilità di ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib e vemurafenib in associazione a relativi anti-mek per il trattamento del melanoma, avanzato, pone i seguenti quesiti clinici:

Pazienti senza mutazione di BRAF

- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **nivolumab** in monoterapia in prima linea?
- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **pembrolizumab** in monoterapia in prima linea?
- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab** in monoterapia come prima linea?

Pazienti con mutazione di BRAF

- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF è raccomandabile l'impiego di **dabrafenib+trametinib** in prima linea?
- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF è raccomandabile l'impiego di **vemurafenib+cobimetinib** in prima linea?
- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF è raccomandabile l'impiego di **nivolumab in monoterapia** in prima linea?
- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF è raccomandabile l'impiego di **pembrolizumab in monoterapia** in prima linea?
- Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab in monoterapia** in prima linea?

L'insieme delle prove di efficacia e sicurezza attualmente disponibili, i confronti diretti e/o indiretti che ne derivano e la successiva definizione del rapporto B/R consentono di formulare le raccomandazioni che seguono.

Strategia terapeutica per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato

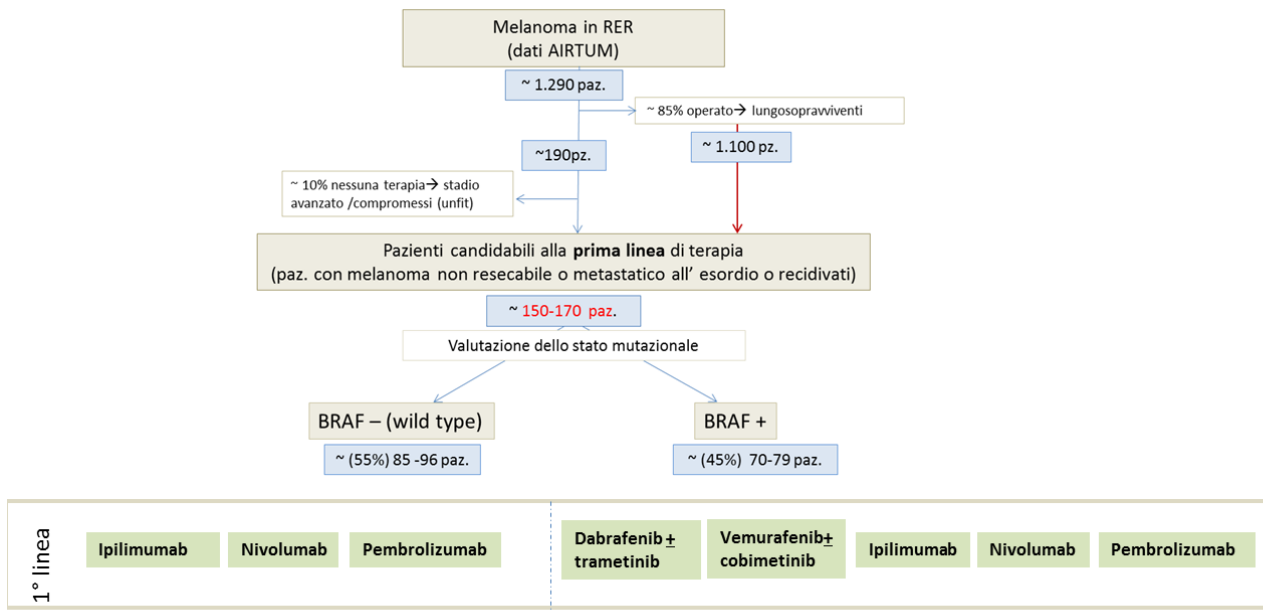


Fig. 1: flow chart per la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in prima linea per il melanoma avanzato.

Sintesi delle raccomandazioni

Pazienti senza mutazione di BRAF (BRAF wilde Type)

Quesito clinico 1

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **nivolumab** in monoterapia in prima linea?

Raccomandazione

Positiva Forte

Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato, metastatico o non resecabile, BRAF wilde type, **nivolumab** in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 2

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **pembrolizumab** in monoterapia in prima linea?

Raccomandazione

Positiva Forte

Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, **pembrolizumab** in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 3

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab** in monoterapia in prima linea?

Raccomandazione

Negativa debole

Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, **ipilimumab** in monoterapia **non dovrebbe essere** utilizzato in prima linea

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😐

(raccomandazione definita con accordo del Panel)

Uso atteso dei farmaci per il melanoma in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con melanoma avanzato, non operabile o metastatico, in **assenza di mutazione BRAF V600**, in prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare è:

⇒ **Nivolumab o pembrolizumab**: circa 80-90 trattamenti/anno.

⇒ **Ipilimumab**: circa 5 trattamenti/anno

Il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anti PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del **rapporto costo/opportunità**.

Pazienti con mutazione di BRAF

Quesito clinico 4

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **dabrafenib+trametinib** in prima linea?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **dabrafenib+trametinib potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 5

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **vemurafenib+cobimetinib** in prima linea ?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **vemurafenib+cobimetinib potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 6

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **nivolumab in monoterapia** in prima linea ?

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **nivolumab in monoterapia potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 7

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **pembrolizumab in monoterapia** in prima linea?

Raccomandazione

Positiva debole

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **pembrolizumab in monoterapia potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Quesito clinico 8

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab in monoterapia** in prima linea?

Raccomandazione

Negativa forte

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **ipilimumab in monoterapia NON deve essere** utilizzato in prima linea

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: sfavorevole 😞

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Uso atteso dei farmaci per il melanoma in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con melanoma avanzato, non operabile o metastatico, con **mutazione BRAF V600**, in prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare e le loro caratteristiche sono:

- ⇒ **Dabrafenib+ trametinib o vemurafenib+cobimetinib:** circa 30-35 trattamenti/anno
- ⇒ **Nivolumab o pembrolizumab:** circa 40-44 trattamenti/anno.
- ⇒ **Ipilimumab:** non ci si aspetta che ci siano pazienti che possano beneficiare del trattamento.

Il panel concorda che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anti-BRAF in associazione all'anti-MEK (dabrafenib+trametinib o vemurafenib+cobimetinib) o di un anti PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del **rapporto costo/opportunità**.

Strategia terapeutica, raccomandazioni e uso atteso dei farmaci per il trattamento di prima linea melanoma avanzato

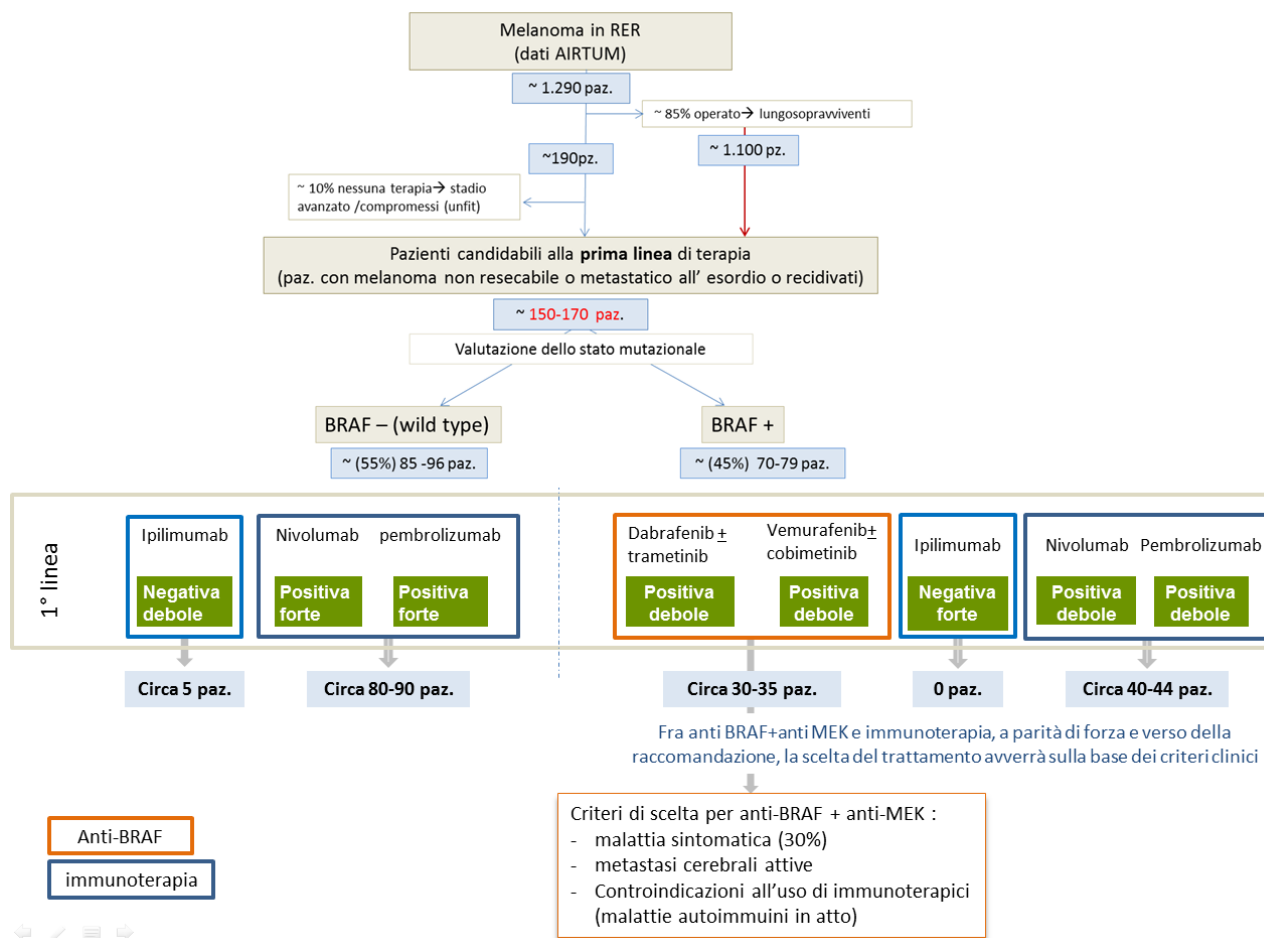


Fig. 2: flow chart con la definizione del posto in terapia dei farmaci disponibili in prima linea per il melanoma avanzato, raccomandazioni formulate dal Panel e numero di pazienti previsti che potrebbero usufruire del trattamento.

Commento del Panel

Scelte per la prima linea di terapia nei pazienti BRAF mutati

Nei pazienti con mutazione di BRAF (V600), poiché al momento non sono disponibili dati di sequenza che permettono di definire la migliore strategia di prima linea, la scelta della classe terapeutica con cui iniziare il trattamento (anti-BRAF+anti-MEK o immunoterapia) dovrà essere guidata da criteri clinici.

Il Panel concorda sul fatto che gli inibitori di BRAF in associazione all'inibitore MEK sono da preferire nei pazienti con malattia sintomatica e/o con metastasi cerebrali attive, controindicazioni all'uso di immunoterapici (es.: malattie autoimmuni in atto) o a rischio di rapida progressione di malattia. Si stima che circa il 43% dei pazienti con melanoma in prima linea di terapia soddisfi i criteri sopra elencati. Il restante 57% dei pazienti potrebbe iniziare con l'immunoterapia.

Il panel concorda inoltre che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anti-BRAF+anti-MEK (dabrafenib+trametinib o vemurafenib+cobimetinib) o di un anti PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del **rapporto costo/opportunità**.

Contesto Clinico

Il melanoma è un tumore maligno che si origina dai melanociti della cute e delle mucose, da quelli che costituiscono i nevi o, molto più raramente, dai melanociti posti in sedi extracutanee (occhio, meningi, orecchio interno, etc...). Rarissimo prima della pubertà, il melanoma colpisce prevalentemente soggetti di età compresa tra i 30 ed i 60 anni e di classe sociale medio-alta. Considerato fino a pochi anni or sono una neoplasia rara, oggi mostra una incidenza in crescita costante in tutto il mondo. A livello mondiale, si stima che nell'ultimo decennio il melanoma cutaneo abbia raggiunto i 100.000 nuovi casi l'anno: un aumento di circa il 15% rispetto al decennio precedente. Il melanoma cutaneo è, in particolare, decine di volte più frequente nei soggetti di ceppo europeo (caucasici) rispetto alle altre etnie. I tassi di incidenza più elevati si riscontrano infatti nelle aree molto soleggiate e abitate da popolazioni di ceppo nordeuropeo, con la pelle particolarmente chiara. Nel periodo 1998-2002 il melanoma cutaneo ha rappresentato l'1,6% di tutti i tumori diagnosticati fra gli uomini e il 2,1% di quelli diagnosticati nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,9% del totale dei decessi neoplastici negli uomini e l'1,0% nelle donne. Nell'area AIRT sono stati diagnosticati in media ogni anno 12,5 casi di melanoma cutaneo ogni 100.000 uomini e 13,1 ogni 100.000 donne. Le stime per l'Italia indicano un totale di 3.143 nuovi casi diagnosticati fra i maschi e di 2.851 fra le femmine, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 849 decessi per melanoma cutaneo fra i maschi.

Le Linee guida sul melanoma più aggiornate al momento sono quelle NCCN (versione 2.2016). Le LG italiane AIOM sono aggiornate al 2015. La terapia standard per il trattamento sistemico del melanoma metastatico, prima dell'arrivo dei nuovi farmaci, è stata basata sull'uso di agenti chemioterapici come la dacarbazina in monoterapia, ma anche la fotemustina e la temozolomide. Questi chemioterapici possono essere utilizzati o in combinazione fra loro o con agenti immunoterapici interleuchina 2 e interferone alfa (IL-2, INFα). La stima della sopravvivenza globale dei pazienti in monoterapia con dacarbazina, fotemustina o temozolomide è inferiore a un anno, in letteratura tale dato varia tra i 5 e gli 8 mesi; ciò in considerazione anche dei cambiamenti nel tempo delle tecniche chirurgiche adottate e delle modalità di approccio alla malattia.

Le combinazioni di vinblastina/vindesina (CVD) o dacarbazina, carmustina, cisplatino e tamoxifene (regime Dartmouth) non hanno mostrato di modificare le stime della sopravvivenza rispetto alla dacarbazina in monoterapia.

L'utilizzo di agenti immunoterapici come IL-2 e INF-alfa (in schedule differenti) in aggiunta alla chemioterapia (CVD), sembrava aumentare la sopravvivenza mediana rispetto alla chemioterapia (11.9 vs 9.2 mesi); successivamente altri studi hanno confermato il miglioramento in termini di PFS ma non di OS a favore della immuno-chemioterapia a fronte però di un aumentato numero di eventi avversi. I risultati di una recente metanalisi hanno mostrato, infine, che per quanto la immuno-chemioterapia migliori i tassi di risposta rispetto alla chemioterapia, la sopravvivenza globale non si modifica.

Non ci sono terapie, ad eccezione dei nuovi farmaci del melanoma, che abbiano dimostrato, in studi randomizzati di fase 3, un aumento della sopravvivenza globale.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Pazienti senza mutazione di BRAF (BRAF wilde Type)

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **nivolumab** in monoterapia in prima linea?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: nivolumab

I principali studi, di fase III, in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di nivolumab in pazienti con melanoma avanzato sono tre (vedi tab.1). Il primo studio (Weber et al.) è lo studio registrativo, in cui nivolumab è stato confrontato verso la chemioterapia a scelta dello sperimentatore, in **pazienti pretrattati con ipilimumab**, con o senza la mutazione BRAF.

Gli altri due studi disponibili riguardano pazienti con melanoma avanzato in **prima linea di terapia**. Lo studio di Robert et al. è uno studio di confronto verso dacarbazina in pazienti senza mutazione di BRAF, lo studio di Larkin et Al. è uno studio a tre bracci in cui l'associazione di nivolumab e ipilimumab viene confrontata verso nivolumab e ipilimumab, entrambi in monoterapia, su una popolazione mista per lo stato mutazionale di BRAF.

Di seguito si riporta la descrizione dei tre studi

Weber JS et AL. "Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial". **Lancet Oncol 2015.**

pazienti in II Linea dopo IPILIMUMAB - con o senza mutazione di Braf.

E' uno studio randomizzato controllato, di fase III, in aperto, in cui 405 pazienti affetti da melanoma non resecabile o metastatico e progrediti a ipilimumab o a ipilimumab e ad un inibitore di BRAF, se BRAF^{V600} mutati, sono stati randomizzati 2:1 a ricevere nivolumab 3 mg/kg ev ogni 14 giorni o chemioterapia (a scelta del Clinico [ICC]: dacarbazina, paclitaxel+carboplatino) fino

Ref. / tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Robert C. et al. <i>NEJM 2015</i> (CheckMate 066) RCT, fase III, doppio cieco 418 paz. Con melanoma, in 1° linea di terapia, senza mutazione BRAF; PS: 0-1 quasi tutti paz. (0.5-1.4% PS 2)	Nivolumab 3 mg/kg ogni 14 gg + placebo	Dacarbazina 1000 mg/m2 ogni 3 settimane + Placebo ogni 2 sett.	---	OS	PFS ORR PD-L1 come biomarcatore predittivo di risposta	BASSA (-1 trasferibilità; -1 risk of bias)
Larkin et Al. <i>NEJM 2015</i> (CheckMate 067) RCT, di fase III, doppio cieco, 945 paz , in 1° linea di terapia, BRAF+ (30%) e BRAF- (stratificato per BRAF status; con PS: 0-1	Ipilimumab + nivolumab	Nivolumab + placebo	Ipilimumab + placebo	OS e PFS	ORR PD-L1 come biomarcatore predittivo di risposta	ALTA
Weber JS et AL. <i>Lancet Oncol 2015</i> (CheckMate 037) RCT, fase III, in aperto 405 paz. BRAF+ (20% della pop) e BRAF-, in 2° linea di terapia dopo ipi o dopo anti-BRAF; PS: 0-1 tutti paz.	Nivolumab 3 mg/kg ogni 14 gg	Chemio a scelta dello sperim. (dacarbazina o paclitaxel+ carboplatino)	---	ORR e OS	PFS Correlazione PDL-1 con risposta QOL	BASSA (-2 trasferibilità)

Tabella 1. Studi di fase III su nivolumab

Nivolumab, paz. Wilde type

a progressione o a tossicità inaccettabile. Obiettivi principali erano le risposte obiettive (ORR) valutate centralmente da radiologi indipendenti, in cieco rispetto al trattamento assegnato, e la sopravvivenza globale (OS). Obiettivi secondari erano la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la correlazione del dosaggio di PD-L1 con la risposta e la qualità di vita (QOL). I pazienti hanno ricevuto nivolumab per un tempo mediano di 5.3 mesi rispetto ai 2 mesi della chemioterapia; non ci sono state riduzioni di dosi di nivolumab rispetto al 51% e 39% rispettivamente con dacarbazina e paclitaxel.

Dopo un follow-up mediano di 8.4 mesi, l'analisi pre-pianificata dopo l'arruolamento dei primi 120 e 60 pazienti rispettivamente nei due bracci, il **tasso di risposta obiettiva** è stato del 31.7% con nivolumab rispetto al 10.6% con la chemioterapia. Non è stata ancora raggiunta la durata mediana della risposta per nivolumab mentre è stata di 3.5 mesi per la chemioterapia. Il tempo alla risposta è stato di 2.1 mesi con nivolumab e di 3.5 mesi con la chemioterapia. Dei 120 pazienti trattati con Nivolumab il 31% ha continuato il trattamento anche dopo la progressione, e l'8% ha ottenuto una riduzione maggiore del 30% delle lesioni target.

Nella popolazione ITT la **sopravvivenza libera da progressione** mediana è stata di 4.7 mesi nel braccio con nivolumab e di 4.2 mesi con la chemioterapia; la PFS a 6 mesi è stata rispettivamente nei due gruppi del 48% e del 34%.

Il dato sulla **sopravvivenza globale** non era ancora raggiunto al tempo dell'analisi.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il 68% dei pazienti trattati con nivolumab e il 79% di quelli trattati con chemioterapia, hanno sviluppato un evento avverso correlato al trattamento. I più comuni nel braccio con nivolumab sono stati la fatigue, il prurito e la diarrea; quelli di grado 3-4 più frequenti sono stati il rialzo degli enzimi epatici, l'anemia e la fatigue. Eventi avversi seri sono stati il 5% con nivolumab e il 9% con la chemioterapia. Tutti gli eventi avversi immuno-correlati, sono stati risolti con l'impiego di immunosoppressori. La causa più comune di interruzione del trattamento è stata la progressione di malattia. Il 3% e il 7% rispettivamente nei due bracci, hanno interrotto per tossicità. Non ci sono state morti tossiche nei due gruppi di trattamento.

Robert C et AL. "Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation"
New Engl. J. Med. 2015 (CheckMate 066)
pazienti in I Linea, senza mutazione di BRAF (WT)

E' uno studio randomizzato controllato, di fase III, in doppio cieco, in cui 418 pazienti affetti da melanoma, non resecabile o metastatico (Stadio III-IV), non precedentemente trattati per la malattia metastatica, venivano randomizzati a ricevere (1:1) nivolumab 3 mg/kg ev ogni 2 settimane+placebo ogni 3 settimane o dacarbazina 1000 mg/mq ogni 3 settimane + placebo ogni 2. La popolazione ITT era stratificata per positività o meno a PD-L1 e per stadio di malattia (M1a vs M1b vs M1c). Obiettivo principale era la sopravvivenza globale (OS), secondari la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la risposta complessiva (ORR) e l'espressione di PD-L1 come marcatore predittivo di risposta al trattamento.

Lo studio è stato interrotto precocemente ed emendato per aprire il cieco e permettere il crossover quando l'analisi dei dati ha mostrato un beneficio significativo in sopravvivenza a favore di nivolumab. La sopravvivenza mediana nel braccio con **nivolumab non è stata raggiunta** mentre nel braccio sottoposto a dacarbazina è **stata di 10. 8 mesi** (95% CI 9.3-12.1). I **sopravvissuti a 1 anno** sono stati il **72.9% vs il 42.1%** (HR 0.42; 99.79%CI 0.25-0.73;P<0.001). La **PFS mediana** è stata di 5.1 mesi con nivolumab vs 2.2 mesi con dacarbazina.

Le **risposte obiettive** sono state del 40.0% nel braccio sperimentale vs il 13.9% con dacarbazina (Odds ratio, 4.06; P<0.001).

L'incidenza di eventi avversi seri è stata simile nei due bracci (11.7% vs 17.6%), così come gli eventi avversi seri correlati al trattamento (5.8% vs 5.9%). Gli eventi più comuni nei pazienti trattati con nivolumab sono stati la fatigue (19.9%), il prurito (17%) e la nausea (16.5%). Non ci sono state morti tossiche.

Larkin J et AL. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma". **NEJM 2015 (CheckMate 067)**

Pazienti in I Linea - con o senza mutazione di Braf

E' uno studio randomizzato controllato, di fase III, in doppio cieco in cui 945 pazienti affetti da melanoma, non resecabile o metastatico (Stadio III-IV), non precedentemente trattati per la malattia metastatica, con PS 0-1. La **presenza di mutazione BRAF è stata identificata nel 31.5%** dei pazienti e la positività al PD-L1 nel 23.6%. I pazienti venivano randomizzati 1:1:1 a ricevere **nivolumab 3mg/kg** ev ogni 2 settimane+ placebo (IPI) ogni 3 settimane per 4 dosi o **Nivolumab 3mg/kg ev +Ipilimumab 3mg/kg** ogni 3 settimane per 4 dosi oppure **IPI + placebo** (Nivo) fino a progressione, ritiro del consenso o tossicità inaccettabile. La randomizzazione era *stratificata per stato di PD-L1 (pos. Vs neg.) e per stato mutazionale di BRAF (pos. vs wild type)*. La popolazione ITT era stratificata per positività o meno a PD-L1, per stadio di malattia (M1a vs M1b vs M1c) e per stato di BRAF. Obiettivo principale erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS), secondari la risposta complessiva (ORR) e l'espressione di PD-L1 come marcatore predittivo di risposta al trattamento. **La sopravvivenza libera da progressione mediana (PFS) è stata di 11.5 mesi** nel braccio trattato con **l'associazione, di 2.9 mesi con IPI** (HR 0.42; 99.5%CI 0.31-0.57; P<0.001) **e di 6.9 mesi con Nivolumab** (HR 0.57; 99.5%CI 0.43-0.76; P<0.001).

L'analisi per sottogruppi ha mostrato, nei pazienti con PD-L1 positivi, una PFS mediana di 14 mesi con nivolumab sia in associazione che in monoterapia, mentre nei pazienti con PD-L1 negativo la PFS è stata più lunga con nivolumab sia in associazione che da solo (11.2 vs 5.3 mesi).

Le risposte obiettive sono state del 57.6% con l'associazione, del 43.7% nel braccio con nivolumab e del 19.0% con IPI in monoterapia.

L'incidenza di eventi avversi seri correlati al trattamento è stata del 16.3% nel braccio con Nivolumab, del 55.0% con l'associazione e del 27.3% con IPI. Una morte tossica nel braccio con Nivo e una con IPI in monoterapia.

Topalian et al. "Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab" **JCO 2014**

Sono disponibili i primi dati sulla sopravvivenza globale a due anni ottenuti con nivolumab derivanti dagli studi non comparativi (60% a 2 anni braccio nivolumab; OS mediana:16.8 mesi); altri dati, non ancora pubblicati, cominciano a mostrare i dati di sopravvivenza di nivolumab a 5 anni (Hody, abstract ASCO 2016)

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

Considerazioni sulla qualità metodologica relativamente allo studio di Robert C. et al. *NEJM 2015* (CheckMate 066)

- ⇒ **Validità interna:** lo studio registrativo su nivolumab di confronto verso dacarbazina è stato interrotto prima della fine programmata per beneficio, pertanto le informazioni disponibili sull'esito primario, sopravvivenza globale, saranno disponibili su una casistica limitata di pazienti (**-1 downgrade** per rischio di sovrastima dell'effetto).
- ⇒ **Coerenza tra studi:** sono disponibili due studi in prima linea di terapia; non si evidenziano limiti di incoerenza dei risultati fra i due studi.
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - **Comparator:** la dacarbazina oggi non è più ritenuta un comparator adeguato (**-1 downgrade**)
 - **Stato mutazionale di BRAF:** nello studio registrativo di nivolumab la popolazione è selezionata per l'assenza di mutazione di BRAF (Robert NEJM 2015), nello studio di Larkin (NEJM 2015) in cui nivolumab in monoterapia funge da comparator all'associazione nivolumab+ipilimumab, la popolazione BRAF wilde type è rappresentata per circa il 70%. Non si evidenziano limiti di trasferibilità alla pratica clinica.
 - **Performance status:** Tutti gli studi sono stati condotti in pazienti con PS: 0-1. Non sono disponibili studi in pazienti con PS \geq 2.
 - **Durata del trattamento:** mancano i dati di efficacia a lungo termine e non si conosce quale è la durata ottimale del trattamento nella pratica (NICE)
 - **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni soprariportate, il Panel ha considerato le prove di efficacia e sicurezza su nivolumab di qualità **BASSA** quando è stato confrontato verso dacarbazina o chemioterapia a scelta dello sperimentatore (Robert 2015 e Weber 2015) principalmente per limiti di trasferibilità dei risultati alla pratica clinica attuale; mentre la qualità delle evidenze è considerata **ALTA** quando nivolumab è stato confrontato verso un comparator ad oggi considerato adeguato (Larkin 2015), anche se attualmente le informazioni sulla sopravvivenza globale non sono disponibili (dati non maturi).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (27 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di nivolumab in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti senza mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità favorevole.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA FORTE**.
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi :
26/27 "positiva forte"
1/27 "positiva debole".

Raccomandazione

**Positiva
Forte**

Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato, metastatico o non resecabile, BRAF wilde type, **nivolumab** in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Commento:

Il Panel ha formulato una raccomandazione positiva forte in considerazione delle alternative terapeutiche disponibili, chemioterapia con dacarbazina o ipilimumab, ad oggi considerato il miglior trattamento, rispetto al quale nivolumab presenta un profilo benefici/rischi più favorevole.

La valutazione è avvenuta basandosi principalmente sui risultati della OS e della PFS, mostrati nello studio di Robert 2015, come descritto nella sezione sulla qualità delle evidenze, seppur con dei limiti di trasferibilità. Il panel, tuttavia, sottolinea l'importanza della differenza osservata sul **tasso di sopravvivenza ad un anno, 73% con nivolumab e 42% con dacarbazina**. Si sottolinea, inoltre, che analisi retrospettive sui pazienti con melanoma avanzato, precedentemente trattati con terapia sistemica, mostrano dopo aver ricevuto nivolumab, un tasso di sopravvivenza a 1 e 2 anni rispettivamente del 62% a 43%. (Toppalian JCO 2014).

**Quesito
Clinico 2**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **pembrolizumab** in monoterapia in prima linea?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
pembrolizumab**

Gli studi registrativi di pembrolizumab sono due, uno di fase II (Keynote 002) Rizvi et al in cui due dosaggi di pembrolizumab (2 e 10 mg/kg) sono stati confrontati verso la chemioterapia a scelta dello sperimentatore in pazienti con melanoma avanzato in seconda linea di terapia e uno di fase III (KEYNOTE-006) in cui pembrolizumab è stato confrontato con ipilimumab in pazienti con melanoma avanzato in prima linea di terapia.

Di seguito si riporta la descrizione dello studio registrativo di fase III.

**Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma (KEYNOTE-006)
N Engl J Med 2015**

Studio randomizzato e controllato, multicentrico, di fase III, confrontato verso ipilimumab, in cui 834 pazienti con melanoma non resecabile di stadio III o IV, con ECOG performance status 0-1, età mediana 62 anni, sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane (P2), pembrolizumab 10 mg/kg ogni 3 settimane (P3), oppure ipilimumab per 4 cicli 3 mg/kg ogni 3 settimane (I). Obiettivi principali erano quelli di valutare la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella popolazione ITT. Obiettivi secondari erano il tasso di risposta obiettiva (definita come la percentuale di pazienti con risposta completa o parziale, la durata della risposta (definite come l'intervallo di tempo dalla prima risposta documentata alla progressione radiologica) e la sicurezza. Lo studio era stato inizialmente programmato su una durata di almeno 21 mesi o dopo il verificarsi di almeno 435 morti complessive, ma è stato interrotto dopo la seconda di due analisi ad interim (programmate a 6 e 12 mesi) in base a criteri definiti nel protocollo di studio, per dimostrata superiorità di ciascun dosaggio di pembrolizumab rispetto a ipilimumab.

Dopo una durata mediana di 7,9 mesi le **percentuali di pazienti sopravvissuti nei tre gruppi a 12 mesi** sono state rispettivamente del 74,1% (P2), 68,4% (P3) e 58,2% (I - **differenza: 15,9% P2 vs I; 10,2% P3 vs I**) con hazard ratio di 0,63 (95% CI da 0,47 a 0,83; P<0.0005) nel confronto P2-I e di 0,69 (95% CI da 0,52 a 0,90; P = 0.0036) nel confronto P3-I. Nelle analisi per sottogruppi, la presenza del ligando PD-L1 e l'assenza di mutazione BRAF (wild-type) si sono dimostrate le caratteristiche maggiormente correlate con la sopravvivenza.

La PFS mediana è risultata maggiore nei gruppi randomizzati a pembrolizumab (P2: 5.5 mesi; P3: 4.1 mesi; I: 2.8 mesi) con hazard ratio di 0,58 (95% CI da 0,46 a 0,72; P<0.001) nel confronto P2-I e di 0,58 (95% CI da 0,47 a 0,72; P < 0.001) nel confronto P3-I. I tassi di risposta sono stati rispettivamente del 33,7% (P2; p<0.001 vs. ipilimumab), 32,9% (P3; p<0.001), e 11,9% (I). Il tempo mediano alla risposta è stato rispettivamente di 86, 85 e 87 giorni.

I tassi di interruzione per eventi legati al trattamento ricevuto sono stati rispettivamente del

Referenza /Tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Robert et Al. NEJM 2015 KEY-NOTE-006 RCT, di fase 3, in aperto, naive al trattamento con ipilimumab e altri (anti PD-1, anti PD-L1) con PS: 0-1; BRAF +: 35-38% (non stratificato per braf status)	Pembrolizumab (10 mg/ Kg) e.v., ogni 2 sett.	Pembrolizumab (10 mg/ Kg) e.v., ogni 3 sett.	Ipilimumab 3 mg/kg per 4 dosi	Overall Survival e Progression Free Survival	Best Overall Response Safety	MODERATA (-1 incoerenza)

Tabella 2. Studi di fase III su pembrolizumab

4,0%, 6,9% e 9,4%. Per quanto riguarda le differenze negli eventi avversi di grado 3-5, sono stati rispettivamente del 13,3%, 10,1% e 19,9%. Tra gli eventi avversi di particolare interesse si è evidenziata, con entrambi i dosaggi di pembrolizumab, una maggiore frequenza di ipotiroidismo (10,1% vs 8,7% vs 2,0%) e ipertiroidismo (6,5% vs 3,2% vs 2,3%), mentre maggiore è risultata la frequenza di colite con ipilimumab (1,8% vs 3,6% vs 8,2%). Tra gli eventi avversi più comuni si segnalano, con entrambi i dosaggi di pembrolizumab, una maggiore frequenza di fatigue (20,9% vs 19,1% vs 15,2%) e una minore frequenza di diarrea (16,9% vs 14,4% vs 22,7%) e di prurito (14,4% vs 14,1% vs 25,4%).

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** lo studio registrativo, di fase III, di pembrolizumab è stato interrotto precocemente per beneficio, in base a criteri predefiniti (a rischio di sovrastima dell'effetto)
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile [**Downgrade -1**]
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - Performance status:** studio condotto in una popolazione in ottime/buone condizioni generali (PS: 0-1).
 - Stato mutazionale di BRAF:** la popolazione dello studio registrativo di fase III (Robert NEJM 2015) è mista rispetto allo stato mutazionale di BRAF, la proporzione di pazienti senza mutazione è del 62-65% circa; i risultati relativi alla popolazione specifica senza mutazione di BRAF (oggetto del quesito clinico 2) derivano quindi da un'analisi per sottogruppo non definito a priori (randomizzazione non stratificata per stato mutazionale di BRAF).
 - Dose del trattamento:** il dosaggio di pembrolizumab utilizzato (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) è superiore alla dose registrata (2 mg/kg ogni 3 settimane). Sebbene questa sia una considerazione discussa e accettata dalle autorità regolatorie, rimane qualche dubbio sulla completa trasferibilità del risultato ottenuto nello studio quando il farmaco viene utilizzato ad un dosaggio più basso. (Discussione EMA).
 - Durata del trattamento:** mancano i dati di efficacia a lungo termine e non si conosce quale è la durata ottimale del trattamento nella pratica (NICE)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Complessivamente la qualità delle evidenze dello studio è stata giudicata dal Panel **Moderata** (Downgrade di 1 punto). La valutazione tiene conto del fatto che è disponibile un solo studio comparativo che presenta una serie di aspetti metodologici che complessivamente potrebbero limitare la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica.

Pembrolizumab, paz. Wilde type

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (27 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di pembrolizumab in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti senza mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità favorevole.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA FORTE**.

In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi :

- 26/27 "positiva forte"
- 1/27 "positiva debole".

Raccomandazione

**Positiva
Forte**

Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, **Pembrolizumab** in monoterapia **deve essere** utilizzato in prima linea

Raccomandazione formulata sulla base di: ★★☆☆☆

evidenze considerate di qualità: bassa

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Commento del Panel

La votazione è risultata positiva forte a fronte di una qualità delle evidenze giudicata moderata. Tale giudizio deriva sia dal fatto che è disponibile un solo studio di fase III che è stato interrotto precocemente e per una serie di fattori che potrebbero influire sulla trasferibilità alla pratica clinica. Il panel esprime, comunque, un parere favorevole sul bilancio tra benefici e rischi e una raccomandazione positiva forte in considerazione dei risultati ottenuti sulla popolazione complessiva (non distinta per stato di BRAF), in particolare in considerazione dell'aumento di circa il 10-15% del tasso di sopravvissuti ad un anno osservato per pembrolizumab rispetto ad ipilimumab.

**Quesito
Clinico 3**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, BRAF wilde type, è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab** in monoterapia come prima linea?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
ipilimumab**

I principali studi randomizzati e controllati di fase III disponibili per ipilimumab sono 4, due sono gli studi registrativi di ipilimumab (Hodi NEJM 2010 e Robert NEJM 2011) rispettivamente in seconda e prima linea di terapia, gli altri due sono studi in cui ipilimumab è stato utilizzato come trattamento di confronto negli studi su pembrolizumab e nivolumab+ipilimumab (Robert NEJM 2015 e Larkin NEJM 2015).

Di seguito si riporta la descrizione degli studi di fase III in prima linea di terapia.

Robert C et Al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. New Engl J Med 2011

Studio randomizzato in doppio cieco in cui 502 pazienti affetti da melanoma, metastatico o non resecabile, con PS 0-1, non precedentemente trattati per la malattia avanzata, venivano randomizzati 1:1 a ricevere Ipilimumab (10 mg/kg) + dacarbazina (850 mg/mq) o dacarbazina + placebo alle settimane 1,4,7,10 seguite da dacarbazina da sola ogni 3 settimane fino alla 22° settimana. Obiettivo principale era la **sopravvivenza globale** (inizialmente PFS poi emendato nell'ottobre 2008, senza modifiche nel campione richiesto), secondari erano la **sopravvivenza libera da progressione** (PFS), la percentuale di **miglior risposta obiettiva**, la quota di controllo di malattia (DCR), il tempo alla risposta e la durata della stessa, e la tossicità. La **OS è risultata**

Ref. /tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Hodi et al. NEJM 2010 RCT, fase III, doppio cieco In 676 paz. Melanoma, Wild type, in 2° linea di terapia	Ipilimumab (3mg/kg)+ gp100 4 somministrazioni	Ipilimumab (3mg/kg) + Placebo 4 somministrazioni	Gp100 + placebo	OS (emendato*)	- Best Overall Response - Progression Free Survival (PFS) - Disease control rate (DCR)	BASSA (-2 trasferibilità)
Robert et al. NEJM 2011 RCT, fase III, doppio cieco In 502 paz. Con melanoma, in 1° linea di terapia, con PS: 0-1, indep. da mutazione BRAF	Ipilimumab (10 mg/kg) + dacarbazina (850 mg/m ²) 4 somministrazioni+ mantenimento 10 mg/kg ogni 3 mesi (fino a progressione)	Dacarbazina (850 mg/m ²) + placebo	-	OS (emendato*)	- Best Overall Response - Progression Free Survival (PFS) - Disease control rate (DCR) -Time to a response - Duration of the response - safety	BASSA (-2 trasferibilità)
Robert et Al. NEJM 2015 (KEYNOTE-006) RCT, di fase 3, in aperto, naive al trattamento con ipilimumab , e altri (anti PD-1, anti PD-L1) con PS: 0-1; BRAF +: 35-38% (non stratificato per BRAF)	Pembrolizumab (10 mg/Kg) e.v., ogni 2 sett.	Pembrolizumab (10 mg/Kg) e.v., ogni 3 sett.	Ipilimumab 3 mg/kg per 4 dosi	OS e PFS	Best Overall Response safety	MODERATA (-1 incoerenza)
Larkin et Al. NEJM 2015 RCT, di fase 3, doppio cieco, in 945 paz , in 1° linea di terapia, BRAF+ (30%) e BRAF- (stratificato per BRAF) con PS: 0-1	Ipilimumab + nivolumab	Nivolumab + placebo	Ipilimumab + placebo	OS PFS	ORR PD-L1 come biomarcatore predittivo di risposta	ALTA

Tabella 3. Studi di fase III su ipilimumab
*emendato

Ipilimumab, paz wilde type

più lunga nel braccio trattato con Ipi (11.2 vs 9.1 mesi), con una sopravvivenza a 1 anno del 47.3% vs 36.2%, a 2 anni del 28.5% vs 17.9% e a 3 anni del 20.8% vs 12.2% (HR 0.72, P<0.001). Nel 56.3% dei pazienti trattati con il braccio sperimentale si sono verificati eventi avversi di grado 3-4 rispetto al 27.5% di quelli sottoposti a placebo. In particolare la diarrea di grado 3 si è verificata nel 4.0% rispetto allo 0% e la epatotossicità di grado 3 e 4 rispettivamente nel 16.2% e 5.7% rispetto al 5.6% e all'0.8% del braccio con dacarbazina e placebo. Non vi sono state morti tossiche.

Robert et Al. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" (KEYNOTE-006). *New Engl J Med* 2015

-Studio in prima linea di terapia di pembrolizumab verso IPI in pazienti con o senza mutazione di Braf.-

(Per la descrizione dettagliata dello studio fare riferimento alla sezione sulla valutazione della qualità metodologica per pembrolizumab, quesito 2).

Larkin J et AL. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma" (CheckMate 067). *New Engl J Med* 2015

- Studio in prima linea di terapia di nivolumab in associazione con IPI verso ipi, in pazienti con o senza mutazione di BRAF-

Per la descrizione dettagliata dello studio fare riferimento alla sezione sulla valutazione della qualità metodologica per nivolumab, quesito 1)

Studi osservazionali

Sono disponibili dati circa l'utilizzo di Ipilimumab **in pazienti naive**. CA 184332 e CA 184338 sono 2 studi multicentrici osservazionali retrospettivi in cui pazienti affetti da melanoma localmente avanzato o metastatico, sono stati trattati con ipilimumab 3 mg/kg come prima linea di trattamento negli USA, rispettivamente in centri non specializzati ed in centri accademici. L'obiettivo degli studi era descrivere le caratteristiche dei pazienti e della malattia, il tipo di cura e gli outcomes clinici.

Patt D. et Al; CA184332 study (Journal of Cancer Therapy, 2014, 5, 1049-1058)

I 157 pazienti arruolati erano prevalentemente maschi (68.2%) con un'età mediana di 66 anni. Nel 90% si trattava di melanoma primitivo cutaneo. Nel 61.8% dei casi è stato possibile testare lo stato mutazionale di BRAF che è risultato positivo nel 13.4%. Circa il 80% dei pazienti avevano un ECOG PS 0-1 e il 24.8% elevati livelli di LDH. Prima di iniziare il trattamento con Ipilimumab, il 51.0% dei pazienti presentava metastasi polmonari ed il 34.4% al SNC. Il follow up mediano è stato di 8.5 mesi (95% CI 0.4-19.0). La OS mediana è stata di 11.5 mesi, con il 46,7% dei pazienti vivi a 12 mesi. Nei pazienti senza metastasi cerebrali la OS mediana è stata di 14.1 mesi, mentre è stata di 7.0 mesi per i pazienti con interessamento del SNC. Almeno il 63% dei pazienti è andato incontro a tossicità; più frequenti quella gastroenterica (diarrea 19.1%) e quella cutanea (rash 17.8%). Degli 83 decessi, 78 sono stati correlati a progressione, 1 non correlato a melanoma, uno dovuto a IMA e 3 a cause sconosciute.

CA184338 (abstract, ECC Amsterdam)

Dei previsti 300 pazienti, che verranno seguiti per 4 anni, al momento della presentazione erano disponibili i dati di 120 soggetti le cui caratteristiche basali erano coerenti con quelle della comune pratica clinica. Età mediana 63 anni; 86.7% dei pazienti aveva un melanoma cutaneo, nel 55% M1c all'esordio. La mutazione BRAF era presente nel 21.6% dei casi. La compliance al trattamento è stata buona con il 76% che ha completato le previste 4 somministrazioni; solo il 5% ha avuto la sospensione di almeno una dose e il 23% il rinvio di almeno una somministrazione. Le 3 principali cause di sospensione sono state la progressione (14.2%), la tossicità relativa al farmaco (5%), e la volontà del paziente (4.2%). Ad un follow up mediano di 12 mesi, la mOS è stata di 14.3 mesi (95% CI 12.1-non ancora raggiunta) e i sopravvissuti a 1 anno erano il 59.5% (95% CI 50.1-67.8%). In base allo stato di BRAF (mutato, wt o non noto) la OS a un anno è stata del 71.4% (95% CI 47.2-86.0%), 58.9% (95% CI 47.0-69.1%) e 50.5% (95% CI 28.4-69.0%), rispettivamente.

L'AEs ir sono stati la tossicità più frequente (52%), più comuni a livello cutaneo (27.5%) e gastrointestinale (24.2%). Gli eventi avversi seri (SAE) correlati al farmaco sono stati del 16.7%. Nel 10% si è verificata l'interruzione del trattamento. Non ci sono state morti tossiche.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

La qualità delle evidenze di ipilimumab è stata valutata sulla base dei tre studi randomizzati e controllati in cui ipilimumab è stato utilizzato in prima linea di terapia.

Robert C et Al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011 → Qualità BASSA

- ⇒ **Validità interna:** lo studio è stato emendato rispetto all'outcome principale, inizialmente l'outcome principale era la PFS poi emendato, senza modifiche nel campione richiesto. (**Downgrade -1**).
- ⇒ **Coerenza tra studi:** non applicabile
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
lo studio valuta l'associazione di ipilimumab a dacarbazina rispetto alla dacarbazina, non permette di trarre informazioni dirette sull'efficacia della monoterapia con ipilimumab. (**Downgrade -1**).
Performance status: studio svolto in pazienti con PS: 0-1
Stime imprecise: niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Robert et Al. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" (KEYNOTE-006). *N Engl J Med* 2015 → Qualità MODERATA

- ⇒ **Validità interna:** lo studio registrativo di fase III è stato interrotto precocemente per beneficio (a rischio di sovrastima dell'effetto)
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile (**Downgrade -1**)
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - *Performance status:* studio condotto in una popolazione in ottime/buone condizioni generali (PS: 0-1).
 - *Stato mutazionale di BRAF:* la popolazione dello studio registrativo di pembrolizumab, di fase III, (Robert NEJM 2015) è mista rispetto allo stato mutazionale di BRAF, la proporzione di pazienti senza mutazione è del 62-65%; i risultati relativi alla popolazione specifica senza mutazione di BRAF (quesito clinico 2) derivano quindi da un'analisi per sottogruppo non definito a priori (randomizzazione non stratificata per stato mutazionale di BRAF).
 - *Durata del trattamento:* mancano i dati di efficacia a lungo termine e non si conosce quale è la durata ottimale del trattamento nella pratica (NICE)
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Larkin J et AL. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma" (CheckMate 067). *N Engl J Med* 2015 → Qualità ALTA

- ⇒ **Validità interna:** studio nato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'associazione ipi+nivo, non tanto quella di nivolumab vs ipilimumab, anche se la significatività viene calcolata anche per il confronto nivolumab vs ipilimumab.
- ⇒ **Coerenza tra studi:** n.a. studi con comparator diversi
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - Performance status:* studio condotto in una popolazione in ottime/buone condizioni generali (PS: 0-1).
 - Stato mutazionale di BRAF:* la popolazione dello studio di fase III (**Larkin** NEJM 2015) è mista rispetto allo stato mutazionale di BRAF, la proporzione di pazienti senza mutazione è del 68% circa; i risultati relativi alla popolazione specifica senza mutazione di BRAF (quesito clinico 2) derivano quindi da un'analisi per sottogruppo definito a priori (randomizzazione stratificata per stato mutazionale di BRAF).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile
Nessun Downgrade

Commento sui risultati degli studi su ipilimumab in prima linea di terapia

Riguardo alla **sopravvivenza globale mediana** il vantaggio osservato per ipilimumab, attualmente, è disponibile solo dallo studio di Robert 2011 (ipilimumab+dacarbazina vs dacarbazina), la OS mediana non è ancora raggiunta negli altri due studi.

La percentuale di sopravvissuti a 1 anno, invece, riportata rispettivamente negli studi Robert 2011 e Robert 2015 per i pazienti trattati con ipilimumab è del 47.3% e del 58%.

Per quanto riguarda la **sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana** nello studio di Robert 2011 non si osserva un vantaggio per ipilimumab perchè la valutazione per la progressione è stata effettuata in tempi non ottimali.

Gli altri due studi, Robert 2015 e Larkin 2015, invece, mostrano un dato di PFS mediana per ipilimumab paragonabile, rispettivamente 2.5 e 2.9 mesi; il **vantaggio** in entrambi gli studi in cui ipilimumab è utilizzato come comparatore attivo **è a favore del gruppo di intervento** (delta: +2.9 mesi a favore di pembrolizumab; delta: + 4 mesi a favore di nivolumab).

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Complessivamente la qualità degli studi su ipilimumab è stata giudicata dal Panel **Moderata** (downgrade di 1 punto), il panel ha tenuto conto principalmente dello studio (Robert NEJM 2015 (KEYNOTE-006) poichè è l'unico studio in cui è disponibile una stima del tasso di sopravvissuti a un anno derivante dal confronto fra ipilimumab in monoterapia ed un altro trattamento di prima linea (pembrolizumab).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riporta di seguito l'accordo del panel (27 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di ipilimumab in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti senza mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
incerto*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità incerto.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita, attraverso accordo del panel, come **NEGATIVA DEBOLE**.

Raccomandazione

**Negativa
debole**

Nei pazienti adulti affetti da melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), BRAF wilde type, ipilimumab in monoterapia **non dovrebbe essere** utilizzato in prima linea.

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: incerto 😊

Uso atteso dei farmaci per il melanoma in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con melanoma avanzato, non operabile o metastatico, in **assenza di mutazione BRAF V600**, in prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare è:

- ⇒ **Con nivolumab o pembrolizumab:** circa 80-90 trattamenti/anno.
- ⇒ **Con ipilimumab:** circa 5 trattamenti/anno

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Pazienti con mutazione di BRAF

Quesito Clinico 4

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **dabrafenib+trametinib** in prima linea?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: dabrafenib+trametinib

I principali studi, di fase III, disponibili per la valutazione di efficacia e sicurezza di dabrafenib +trametinib rispetto alla monoterapia con un anti BRAF in prima linea di terapia sono due. Uno di confronto verso dabrafenib in monoterapia (Long NEJM 2014), du cui è stato pubblicato l'aggiornamento sulla sopravvivenza globale (Long Lancet 2015) e uno di confronto verso vemurafenib in monoterapia (Robert NEJM 2015). Di seguito si descrivono gli studi di fase III in prima linea di terapia.

Long G.V. et Al. "Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma". N Engl J Med 2014 371:1877-88

Studio randomizzato controllato, di fase III, in doppio cieco in cui 423 pazienti con melanoma metastatico BRAF V600E o V600K mutato, PS 0-1 (**PS 0:72% e PS 1: 28%**), età mediana 55-56 anni, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere la combinazione di **dabrafenib** 150 mg 2v/die + **trametinib** 2 mg/die oppure **Dabrafenib** 150 mg 2v/die + placebo fino a progressione, tossicità inaccettabile o rifiuto. I pazienti erano stratificati per livello basale di LDH e genotipo di BRAF. **Obiettivo primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS)**, secondari la sopravvivenza globale, la risposta obiettiva, la durata della risposta, la tossicità e la farmacocinetica.

Il follow-up mediano è stato di 9 mesi. La sopravvivenza libera da progressione (**PFS**) mediana è risultata più lunga per i pazienti trattati con la **combinazione 9.3 vs 8.8 mesi** (delta: 0.5 mesi; HR 0.75; 95%CI 0.57-0.99; P=0.03). Nei pazienti con un elevato valore di LDH il vantaggio è stato di 3.3 mesi (7.1 vs 3.8 mesi). Al momento dell'interim analysis, il tasso di mortalità è stato il 19% dei pazienti sottoposti alla combinazione e il 26% trattati con la monoterapia + placebo.

A 6 mesi la sopravvivenza globale era del 93% rispetto al 85%. La sopravvivenza mediana dei pazienti con elevato livello di LDH alla diagnosi è stata di 13.7 vs 8.9 mesi.

La risposta globale valutata dagli Sperimentatori è stata del 67% nel braccio sottoposto alla combinazione rispetto al 51% in quello trattato con la monoterapia (P=0.002). Nel braccio sperimentale il 10% ha avuto una risposta completa e il 56% una risposta parziale, contro rispettivamente

Ref. /tipo studio	Intervento	Controllo 1	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Long GV NEJM 2014 RCT, fase III, doppio cieco In 423 paz. Melanoma, BRAF+ , in 1° linea di terapia; PS: 0-1	Dabrafenib (150 mg 2v/die) + trametinib (2 mg/die)	Dabrafenib (150 mg 2v/die)	PFS	- Overall Survival - Tasso di Risposta Obiettiva (ORR) - Durata della risposta - Tossicità - farmacocinetica	MODERATA (-1 incoerenza)
Long GV Lancet 2015 Update studio Long 2014					
Robert et Al. NEJM 2015 RCT, di fase 3, in aperto, in 704 pazienti, tutti BRAF +, in 1° linea, PS: 0-1	Dabrafenib (150 mg 2v/ die) + trametinib (2 mg/die)	Vemurafenib (960 mg 2v/ die)	OS	- Progression Free Survival (PFS) - Risposta obiettiva - Durata della risposta - Tossicità	MODERATA (-1 risk of bias)

Tabella 4. Studi di fase III su dabrafenib+trametinib

il 9% e il 43% con la monoterapia. La durata mediana della risposta è stata di 9.2 vs 10.2 mesi, ma il 60% delle risposte era ancora in corso di valutazione al momento dell'analisi. Il 20% vs il 31% dei pazienti hanno avuto un trattamento attivo alla progressione. Ipilimumab è stata la terapia più comune come seconda linea. Il 6% in entrambi i bracci è stato poi trattato con vemurafenib, mentre nessuno ha ricevuto un anticorpo anti PD-L1.

Il 9% con la combinazione rispetto al 5% con la monoterapia è andato incontro a sospensione definitiva del trattamento, mentre la riduzione di dose si è resa necessaria nel 25% e 13% rispettivamente. In entrambi i bracci la tossicità più frequente è stata la febbre (32% e 13%); principale motivo di interruzione definitiva del trattamento con l'associazione è stata la febbre (2%) mentre con la monoterapia è stata la riduzione della frazione di eiezione cardiaca (1%). Gli eventi avversi più comuni nei due gruppi sono stati la febbre, la fatigue, la nausea, mal di testa, brividi, diarrea, artralgia, rash e ipertensione. Con l'associazione si è verificata una minor incidenza di tumori cutanei squamocellulari (2% vs 9%). Eventi avversi di grado 3 e 4 sono stati documentati nel 35% e 37% dei pazienti, rispettivamente. 4 decessi sono stati correlati con il farmaco nel gruppo trattato con l'associazione (3 emorragie cerebrali e 1 polmonite). Non ci sono state morti tossiche con la monoterapia.

Long G.V. et Al. "Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial". Lancet 2015; 386: 444-51.

L'analisi della sopravvivenza globale è stata effettuata al raggiungimento del 70% degli eventi nella popolazione ITT. Al momento dell'analisi il 47% e il 58% era deceduto nei due bracci rispettivamente (HR 0.71; p=0.0107). **La sopravvivenza mediana** era di 25.1 mesi (95%CI 19.2-NA) per dabrafenib+trametinib e di 18.7 mesi (15.2-23.7) per la monoterapia.

La **sopravvivenza a 1 anno** era del 74% e 68% rispettivamente nei bracci dabrafenib+trametinib e dabrafenib in monoterapia, mentre a 2 anni era del 51% e 42%. **La PFS** è risultata più lunga nel braccio sottoposto a combinazione, 11.0 vs 8.8 mesi.

Schaderdorf D et Al. "Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma". EJC 2015; 51; 833-840.

La qualità di vita è stata valutata con il questionario EORTC QLQ-C30. La valutazione globale è risultata significativamente migliore alla settimana 8, 16 e 24 per i pazienti che hanno ricevuto l'associazione durante il trattamento e alla progressione. Tutti i parametri sociali hanno mostrato un trend di miglioramento, mentre il controllo del dolore è migliorato in modo statisticamente significativo.

Robert C. et Al Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib N Engl J Med 2015;372:30-9.

Studio controllato randomizzato, di fase III, in aperto in cui 704 pazienti con melanoma metastatico, BRAF V600E mutato, PS: 0-1, età mediana 58 aa, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere come prima linea di terapia la combinazione di **dabrafenib 150 mg 2v/die+trametinib 2 mg/die oppure Vemurafenib** 960 mg 2v/die fino a progressione, tossicità inaccettabile o rifiuto. Obiettivo primario era la sopravvivenza globale; secondari la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la risposta obiettiva, la durata della risposta e la tossicità. Al momento dell'analisi (analisi ad interim preplanificata nella popolazione ITT), il follow-up mediano era di 11 e 10 mesi rispettivamente nei due bracci dabrafenib in associazione e vemurafenib in monoterapia; l'esposizione all'associazione è stata di 10 mesi e alla monoterapia di 6. **La sopravvivenza globale mediana** per i pazienti trattati con vemurafenib era di 17.2 mesi (35% di decessi) mentre quella della combinazione non è stata raggiunta (28% decessi), HR 0.69; 95%CI 0.53-0.89;P=0.005. **La PFS** è stata di 11.4 mesi nel gruppo trattato con la combinazione vs 7.3 mesi nel braccio trattato con vemurafenib (HR 0.56;P<0.001).

Le risposte obiettive sono state del 64% con durata mediana di 13.8 mesi con la combinazione rispetto al 51% con durata di 7.5 mesi con la monoterapia (P<0.001).

Con la combinazione le tossicità più frequenti sono state febbre (53%) diarrea (32%), brividi (31%), fatigue (29%), cefalea (29%) e vomito (29%). Con vemurafenib artralgia (51%), rash (43%), alopecia (39%), diarrea (38%), nausea (36%) e fatigue (33%). Più frequente la tossicità cutanea con la monoterapia. Tossicità di grado 3-4 è stata presente nel 52% dei pazienti trattati con la combinazione vs il 63% dei pazienti sottoposti alla monoterapia. Si sono verificati 3 eventi fatali per gruppo (combinazione: 2 emorragie cerebrali e 1 emorragia del tronco encefalico; monoterapia: 1 sindrome coronarica acuta, 1 ischemia cerebrale, 1 pleurite).

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** per quanto riguarda la validità interna dello studio di confronto tra l'associazione dabrafenib e trametinib vs la monoterapia con dabrafenib (Long *Lancet* 2015) non si osservano limiti metodologici; invece relativamente allo studio di confronto tra l'associazione di dabrafenib e trametinib vs vemurafenib (Robert *NEJM* 2015), si rileva che i dati di efficacia derivano da un'analisi ad interim dopo la quale lo studio è stato interrotto per efficacia, per cui potrebbero non esprimere la reale entità del beneficio. (**-1 downgrade, si riferisce solo allo studio di Robert *NEJM* 2015**).
- ⇒ **Coerenza tra studi:** sono disponibili due studi in prima linea di terapia che valutano l'efficacia di dabrafenib+trametinib, i due studi hanno, però, comparator diversi, in uno è la monoterapia con dabrafenib, nell'altro con vemurafenib. Pertanto, lo studio che permette di valutare il valore aggiunto dell'associazione dabrafenib+trametinib rispetto alla sola monoterapia con dabrafenib è solo uno (**-1 downgrade** per lo studio di Long 2015).
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
Performance status: Tutti gli studi sono stati condotti in pazienti con PS: 0-1. Non sono disponibili studi in pazienti con PS ≥ 2.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni soprariportate, complessivamente la qualità delle evidenze degli studi su dabrafenib+trametinib è stata giudicata dal Panel **MODERATA** (Downgrade di 1 punto)

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (18 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di dabrafenib+trametinib in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti con mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità come "favorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**.
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
10/18: "positiva debole"
8/18: "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **dabrafenib+trametinib potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

**Quesito
Clinico 5**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **vemurafenib+cobimetinib** in prima linea ?

**Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili:
vemurafenib+cobimetinib**

E' disponibile un solo studio randomizzato e controllato, di fase III, sull'associazione vemurafenib+cobimetinib vs vemurafenib+placebo in prima linea di terapia (Larkin NEJM 2014). Di seguito si riporta la descrizione dello studio.

Larkin J et Al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. New Engl J Med 2014

Studio randomizzato e controllato, multicentrico, di fase III, in aperto, in cui 495 pazienti con melanoma non resecabile di stadio III o IV, con ECOG performance status 0-1, età mediana 55 aa, sono stati randomizzati 1:1 a ricevere Vemurafenib 960 mg x2/die + cobimetinib 60 mg/die x 21 giorni ogni 28 (con 7 giorni di interruzione - VC) oppure Vemurafenib 960 mg x2/die + placebo (V). Obiettivo principale era quello di valutare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) nella popolazione ITT. Obiettivi secondari erano la sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata da revisori indipendenti, il tasso di risposta obiettiva, la durata della risposta e la sicurezza.

In base ai dati aggiornati presentati nell'EPAR (documento EMA), la differenza di PFS mediano è stata di 5,1 mesi a favore della combinazione vemurafenib + cobimetinib (12,3 vs 7,2 mesi). Per quanto riguarda la sopravvivenza totale, lo studio pubblicato riporta il dato sulla percentuale di sopravvissuti al nono mese, che è stata dell'8% superiore nel gruppo vemurafenib + cobimetinib (81% vs 73%), cui corrisponde un HR di 0,65 (95% IC 0,42-1,00). Nelle analisi per sottogruppi l'essere a uno stadio di malattia M1C si è dimostrato come la caratteristica maggiormente correlata con un miglioramento della PFS.

Nel gruppo vemurafenib + cobimetinib si sono verificate 6 morti per eventi avversi rispetto a 3 morti nel gruppo con solo vemurafenib. La percentuale di pazienti con eventi avversi di grado 4 è stata maggiore con la terapia combinata (13% vs 9%). Nell'ambito di questi eventi di grado 4, l'aumento della creatin chinasi è stato particolarmente pronunciato (4% vs 0%). Per quanto riguarda gli eventi avversi di grado minore, con la terapia combinata si è osservato in particolare un aumento di diarrea (56% vs 28%), nausea (40% vs 24%), vomito (21% vs 13%) e reazioni di fotosensibilità (28% vs 15%). Con la terapia combinata non si è osservata una differenza nella sospensione della terapia per eventi avversi (13% vs 12%). Per quanto riguarda le differenze in termini di qualità di vita, l'EPAR riporta che la terapia combinata aumenta la % di pazienti con miglioramenti clinicamente significativi nelle scale di funzionalità "sociale" (+10.5%) e nell'insonnia (+15,8%).

Ref. /tipo studio	Intervento	Controllo	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Larkin et Al. NEJM 2014 RCT, di fase 3, in aperto, in 495 pazienti, tutti BRAF + (eccetto 17-21% non valutabili), in 1° linea, PS: 0-1	Vemurafenib (960 mg x2/die) + cobimetinib (60 mg/die) x 21 giorni ogni 28	Vemurafenib (960 mg x2/die) + placebo	PFS Validazione da comm indip.	- Overall Survival - PFS da sperimentatori - Risposta obiettiva - Durata della risposta - Tossicità	MODERATA (-1 incoerenza)

Tabella 5. Studi di fase III su vemurafenib+cobimetinib

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** E' disponibile un solo studio di fase III che valuta efficacia e sicurezza della combinazione vemurafenib+cobimetinib rispetto alla monoterapia con vemurafenib, inoltre il dato sulla OS mediana, presentato alle autorità regolatorie, non è ancora pubblicato [-1 downgrade].
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
Performance status: studio condotto in pazienti con PS: 0-1. Non sono disponibili studi in pazienti con PS >= 2.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni soprariportate, la qualità delle evidenze degli studi su vemurafenib+cobimetinib è stata giudicata dal Panel **MODERATA** (Downgrade:-1 punto)

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (18 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di **vemurafenib+cobimetinib**, in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti con mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato favorevole. In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
12/18: "favorevole"
6/18: "incerto".

*Forza della
raccomandazione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**. In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
11/18: "positiva debole"
4/18: "negativa debole"
3/18: "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non reseccabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **vemurafenib+cobimetinib potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

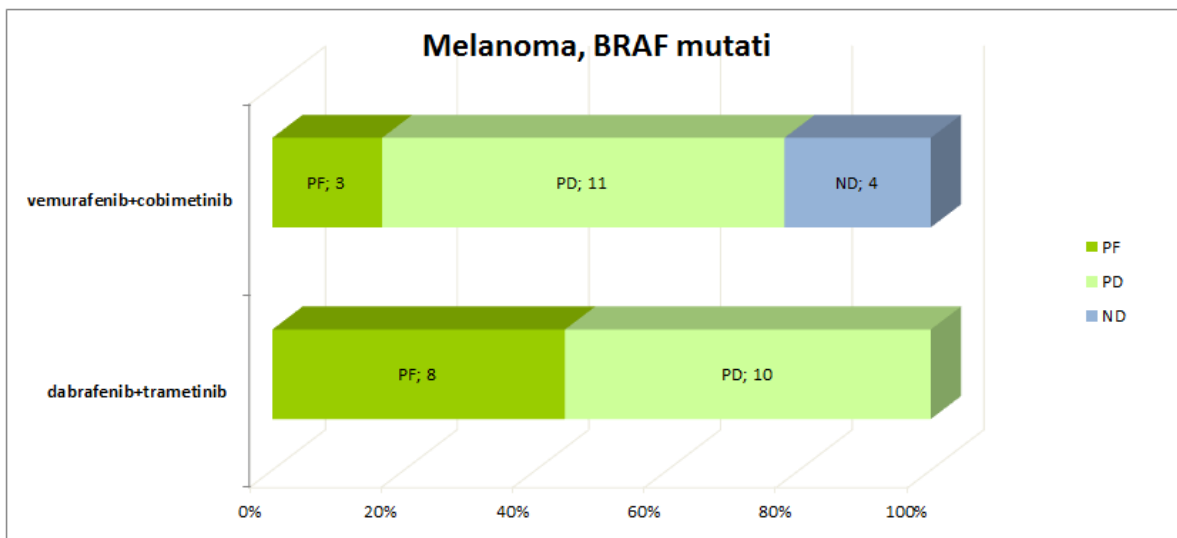


Fig.3: esito delle votazioni del Panel sui due farmaci anti-BRAF+anti-mek: dabrafenib+trametinib e vemurafenib+cobimetinib.

Legenda: il numero si riferisce al numero dei votanti (PF: positiva forte, PD: Positiva debole, ND: negativa debole, NF: negativa forte).

Commento del panel sull'esito della votazione

Le raccomandazioni per i farmaci anti-BRAF+anti-MEK sono state definite dal Panel come positive deboli per entrambe le associazioni di anti-BRAF, le votazioni mostrano concordanza nel giudizio di "positiva debole" per vemurafenib+cobimetinib, per l'associazione dabrafenib+trametinib si osserva, invece, una divisione del panel sulla forza della raccomandazione fra "positiva debole" (10) e "positiva forte" (8). Tale differenza, leggera preferenza per l'associazione con dabrafenib, è motivata dal profilo di tollerabilità della combinazione con dabrafenib, che dagli studi clinici risulta gravata da una minore tossicità, sebbene la percentuale di interruzione del trattamento nei due studi sia paragonabile (13% e 11% per le due associazioni e 7% e 12% per i singoli inibitori di BRAF).

Pertanto, la votazione della raccomandazione su dabrafenib+trametinib come "positiva forte" riflette il maggior rilievo che è stato dato alla tossicità della combinazione con vemurafenib emersa dagli studi registrativi; la votazione della raccomandazione come "positiva debole" per la stessa combinazione, invece, riflette il fatto che la scelta di uno dei due farmaci della classe degli anti BRAF in associazione all'anti-MEK avverrà sulla base di criteri clinici ed eventualmente che si potrà passare da un trattamento all'altro dopo la eventuale comparsa di eventi avversi.

Nota sulla versione precedente delle raccomandazioni GReFO per il melanoma

Le precedenti raccomandazioni del Panel (doc GReFO aggiornamento 2015) sull'uso di dabrafenib e vemurafenib in monoterapia, esprimevano un giudizio di **positiva forte**.

Il Panel nel presente documento ha preferito non esprimere una formale raccomandazione per l'uso in monoterapia degli anti BRAF in quanto superato da quello della combinazione anti-BRAF+anti mek a fronte dei miglioramenti apportati in termini di efficacia e sicurezza.

**Quesito
Clinico 6**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non reseccabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **nivolumab** in prima linea ?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: nivolumab

I dati disponibili per la valutazione di nivolumab nei pazienti BRAF mutati derivano da un solo studio randomizzato e controllato, di fase III, in cui è stata valutata l'efficacia dell'associazione di nivolumab+ipilimumab vs nivolumab+placebo vs ipilimumab+placebo in prima linea di terapia del melanoma. La proporzione di pazienti inclusi nello studio con mutazione di BRAF è di circa il 30%. Nivolumab in monoterapia funge da comparator all'associazione nivolumab+ipilimumab, ma i risultati sono riportati anche rispetto al confronto tra i due trattamenti in monoterapia: nivolumab e ipilimumab, con la relativa analisi di significatività sulle differenze mostrate.

Larkin J et AL. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma" (CheckMate 067). **N Engl J Med 2015**

Pazienti in I Linea - con o senza mutazione di Braf

Per quanto riguarda la descrizione dello studio fare riferimento alla sezione su nivolumab nei pazienti wilde type (quesito clinico 1)

Ref. /tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Larkin et Al. NEJM 2015 (CheckMate 067) RCT, di fase III, doppio cieco, 945 paz , in 1° linea di terapia, BRAF+ (30%) e BRAF- (stratificato per BRAF status); con PS: 0-1	Ipilimumab + nivolumab	Nivolumab + placebo	Ipilimumab + placebo	OS e PFS	ORR PD-L1 come biomarcatore predittivo di risposta	MODERATA (-1 incoerenza)

Tabella 6. Studi di fase III su nivolumab, nei pazienti BRAF mutati

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** niente da rilevare
- ⇒ **Coerenza tra studi:** E' disponibile un solo studio, di fase III, che valuta efficacia e sicurezza di nivolumab nei pazienti mutati [-1 downgrade].
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
Stato mutazionale di BRAF: (Larkin NEJM 2015), la popolazione BRAF mutata è rappresentata per il 30% circa. L'analisi per sottogruppo sui BRAF mutati era pianificata apriori e la randomizzazione prevedeva la stratificazione per stato mutazionale di BRAF (wilde type vs mutato). Non si evidenziano limiti di trasferibilità alla pratica clinica.
Performance status: studio condotto in pazienti con PS: 0-1. Non sono disponibili studi in pazienti con PS >= 2.
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Sulla base delle considerazioni soprariportate, complessivamente la qualità delle evidenze degli studi su nivolumab nei pazienti BRAF mutati è stata giudicata dal Panel **MODERATA** (Downgrade di 1 punto)

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (18 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di **nivolumab**, in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti con mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità "favorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come **POSITIVA DEBOLE**.
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
14/18: "positiva debole"
4/18: "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **nivolumab in monoterapia potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

**Quesito
Clinico 7**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **pembrolizumab in monoterapia** in prima linea?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: pembrolizumab

Lo studio registrativo, di fase III, di pembrolizumab (Robert C et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma NEJM 2015 - KEYNOTE-006) è l'unico studio disponibile (Robert NEJM 2015) che confronta **pembrolizumab** 10 mg/kg ogni 3 sett. (P3) Vs **pembrolizumab** 10 mg/kg ogni 2 sett. (P2) Vs **ipilimumab** 3 mg/kg ogni 3 sett (4 dosi), con obiettivi principali la OS e la PFS valutati in aperto in una popolazione con PS 0-1. Studio interrotto precocemente per beneficio. E' lo stesso studio utilizzato per la valutazione di efficacia e sicurezza di pembrolizumab nei pazienti senza mutazione BRAF (**la popolazione è mista per lo stato mutazionale di BRAF**), la proporzione di pazienti con mutazione di BRAF nello studio è del 35-38%.

Per quanto riguarda la descrizione dello studio fare riferimento alla sezione su pembrolizumab nei pazienti wilde type (quesito clinico 2)

Ref. /tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Robert et Al. NEJM 2015 KEYNOTE-006 RCT, di fase 3, in aperto, naive al trattamento con ipilimumab e altri (anti PD-1, anti PD-L1) con PS: 0-1; BRAF +: 35-38% (non stratificato per braf status)	Pembroli- zumab (10 mg/Kg) e.v., ogni 2 sett.	Pembroli- zumab (10 mg/ Kg) e.v., ogni 3 sett.	Ipili- mumab 3 mg/kg per 4 dosi	PFS	Overall Survival* Best Over- all Re- sponse safety	MODERATA (-1 incoer- renza)

Tabella 7. Studi di fase III su pembrolizumab, nei pazienti BRAF mutati

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

- ⇒ **Validità interna:** lo studio registrativo di fase III è stato interrotto precocemente per beneficio, in base a criteri predefiniti (a rischio di sovrastima dell'effetto)
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile [**Downgrade -1**]
- ⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**
 - Performance status:** studio condotto in una popolazione in ottime/buone condizioni generali (PS: 0-1).
 - Stato mutazionale di BRAF:** la popolazione dello studio registrativo di fase III (Robert NEJM 2015) è mista rispetto allo stato mutazionale di BRAF, la proporzione di pazienti senza mutati è del 35-38%; i risultati relativi alla popolazione specifica con mutazione di BRAF (quesito clinico 7) derivano quindi da un'analisi per sottogruppo non definito a priori (randomizzazione non stratificata per stato mutazionale di BRAF).
 - Dose del trattamento:** il dosaggio di pembrolizumab utilizzato (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) è superiore alla dose registrata (2 mg/kg ogni 3 settimane). Sebbene questa sia una considerazione discussa e accettata dalle autorità regolatorie, rimane qualche dubbio sulla completa trasferibilità del risultato ottenuto nello studio quando il farmaco viene utilizzato ad un dosaggio più basso (discussione EMA).
 - Durata del trattamento:** mancano i dati di efficacia a lungo termine e non si conosce quale è la durata ottimale del trattamento nella pratica (NICE).
- ⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare
- ⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

complessivamente la qualità delle evidenze dello studio è stata giudicata dal Panel **Moderata** (Downgrade di 1 punto). La valutazione tiene conto del fatto che è disponibile un solo studio comparativo che presenta una serie di aspetti metodologici che complessivamente potrebbero inficiare la trasferibilità dei risultati alla pratica clinica.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (18 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di **pembrolizumab**, in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti con mutazione di BRAF.

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato all'unanimità "favorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La raccomandazione è stata definita come "**POSITIVA DEBOLE**".
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
14/18: "positiva debole"
4/18: "positiva forte".

Raccomandazione

**Positiva
debole**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **pembrolizumab in monoterapia potrebbe essere** utilizzato in prima linea (in pazienti selezionati, ben informati e motivati)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Nota

La decisione del Panel di distinguere i quesiti clinici sulla base della presenza della mutazione di BRAF deriva dalla reale pratica clinica, finalizzata principalmente alla scelta di una terapia a bersaglio molecolare nei pazienti mutati. La distinzione per stato di BRAF, pertanto, non è stata considerata dal Panel dirimente per la scelta di un trattamento immunoterapico (nivolumab o pembrolizumab) in mancanza di dati specifici che mostrino una differente efficacia nella popolazione mutata e non mutata. Alcuni dati retrospettivi sui 4 principali studi clinici su nivolumab (Jama oncology 2015) mostrano una sovrapposibilità dell'effetto di nivolumab nei pazienti BRAF WildType e BRAF mutati.

**Quesito
Clinico 8**

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab in monoterapia** in prima linea?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: ipilimumab in monoterapia

I principali studi randomizzati e controllati su ipilimumab in cui è possibile identificare pazienti che abbiano eseguito l'analisi dello stato mutazionale di BRAF sono due; uno in cui ipilimumab è stato utilizzato come comparator per valutare efficacia e sicurezza di pembrolizumab (Robert NEJM 2015, Keynote 006) e l'altro in cui funge da comparator ai bracci nivolumab+ipilimumab e nivolumab (Larkin NEJM 2015, check mate 067).

Ref. /tipo studio	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari	Qualità evidenze
Robert et Al. NEJM 2015 (KEYNOTE-006) RCT, di fase 3, in aperto, naive al trattamento con ipilimumab , e altri (anti PD-1, anti PD-L1) con PS: 0-1; BRAF +: 35-38%	Pembrolizumab (10 mg/Kg) e.v., ogni 2 sett.	Pembrolizumab (10 mg/Kg) e.v., ogni 3 sett.	Ipilimumab (3 mg/kg) per 4 dosi	PFS	Overall Survival* Best Overall Response safety	MODERATA (-1 incoerenza)
Larkin et Al. NEJM 2015 RCT, di fase 3, doppio cieco, in 945 paz , in 1° linea di terapia, BRAF+ (30%) e BRAF- con PS: 0-1	Ipilimumab + nivolumab	Nivolumab + placebo	Ipilimumab + placebo	OS PFS	ORR PD-L1 come biomarcatore predittivo di risposta	ALTA

Tabella 8. Studi di fase III su ipilimumab, nei pazienti BRAF mutati

Per quanto riguarda la descrizione degli studi fare riferimento alla sezione su ipilimumab nei pazienti wild type (quesito clinico 3)

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE:

Robert et Al. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" (KEYNOTE-006). N Engl J Med 2015.

- ⇒ **Validità interna:** lo studio registrativo di fase III è stato interrotto precocemente per beneficio, in base a criteri predefiniti (a rischio di sovrastima dell'effetto)
- ⇒ **Coerenza tra studi:** Unico studio disponibile che confronta ipilimumab rispetto a pembrolizumab nei pazienti mutati [**Downgrade -1**]

⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**

Performance status: studio condotto in una popolazione in ottime/buone condizioni generali (PS: 0-1).

Stato mutazionale di BRAF: la popolazione dello studio registrativo di fase III (Robert NEJM 2015) è mista rispetto allo stato mutazionale di BRAF, la proporzione di pazienti senza mutati è del 35-38%; i risultati relativi alla popolazione specifica con mutazione di BRAF (quesito clinico 7) derivano quindi da un'analisi per sottogruppo non definito a priori (randomizzazione non stratificata per stato mutazionale di BRAF).

Dose del trattamento: il dosaggio di pembrolizumab utilizzato (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) è superiore alla dose registrata (2 mg/kg ogni 3 settimane). Sebbene questa sia una considerazione discussa e accettata dalle autorità regolatorie, rimane qualche dubbio sulla completa trasferibilità del risultato ottenuto nello studio quando il farmaco viene utilizzato ad un dosaggio più basso. (discussione EMA)

Ipilimumab, BRAF mutati

Durata del trattamento: mancano i dati di efficacia a lungo termine e non si conosce quale è la durata ottimale del trattamento nella pratica (NICE)

⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare

⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Larkin J et AL. "Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma" (CheckMate 067). *N Engl J Med* 2015 → **Qualità alta**

Valutazione della qualità metodologica dello studio secondo i criteri GRADE:

⇒ **Validità interna:** niente da rilevare

⇒ **Coerenza tra studi:** niente da rilevare

⇒ **Trasferibilità nella pratica clinica:**

Stato mutazionale di BRAF: (Larkin NEJM 2015), la popolazione BRAF mutata è rappresentata per il 30% circa. L'analisi per sottogruppo sui BRAF mutati era pianificata apriori e la randomizzazione prevedeva la stratificazione per stato mutazionale di BRAF (wilde type vs mutato). Non si evidenziano limiti di trasferibilità alla pratica clinica.

Performance status: studio condotto in pazienti con PS: 0-1. Non sono disponibili studi in pazienti con PS ≥ 2.

⇒ **Stime imprecise:** niente da rilevare

⇒ **Rischio di mancata pubblicazione:** improbabile

Commento sui risultati degli studi su ipilimumab in prima linea di terapia

Riguardo alla **sopravvivenza globale mediana** il vantaggio osservato per ipilimumab, attualmente, è disponibile solo dallo studio di Robert 2011 (ipi+dacarbazina vs dacarbazina), la OS mediana non è ancora raggiunta negli altri due studi.

La percentuale di sopravvissuti a 1 anno, invece, riportata rispettivamente negli studi Robert 2011 e Robert 2015 per i pazienti trattati con ipilimumab è del 47.3% e del 58%.

Per quanto riguarda la **sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana** nello studio di Robert 2011 non si osserva un vantaggio per ipilimumab per via del fatto che la valutazione per la progressione è stata effettuata in tempi non ottimali.

Gli altri due studi, Robert 2015 e Larkin 2015, invece, mostrano un dato di PFS mediana per ipilimumab paragonabile, rispettivamente 2.5 e 2.9 mesi; il **vantaggio** in entrambi gli studi in cui ipilimumab è utilizzato come comparatore attivo **è a favore del gruppo di intervento** (delta: +2.9 mesi a favore di pembrolizumab; delta: + 4 mesi a favore di nivolumab).

Valutazione complessiva della qualità delle evidenze

Complessivamente la qualità degli studi su ipilimumab è stata giudicata dal Panel **Moderata** (downgrade di 1 punto), il panel ha tenuto conto principalmente dello studio (Robert NEJM 2015 (KEYNOTE-006) poichè è l'unico studio in cui è disponibile una stima del tasso di sopravvissuti a un anno derivante dal confronto fra ipilimumab in monoterapia ed un altro trattamento di prima linea (pembrolizumab).

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (18 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di **ipilimumab**, in prima linea di terapia del melanoma nei pazienti con mutazione di BRAF.

Bilancio Benefici rischi sfavorevole

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato sfavorevole.
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
9/18: "sfavorevole"
7/18 "incerto"
2/18 "favorevole".

Forza della raccomanda- zione

La raccomandazione è stata definita come **NEGATIVA FORTE**.
In particolare i componenti del panel si sono espressi con i seguenti giudizi:
10/18 "negativa forte"
8/18 di "negativa debole".

Raccomandazione

Negativa forte

Nei pazienti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico, con mutazione di BRAF, **ipilimumab in monoterapia NON deve essere** utilizzato in prima linea

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: sfavorevole ☹️

Uso atteso dei farmaci per il melanoma in Regione Emilia-Romagna:

Sulla base delle raccomandazioni formulate, nei pazienti con melanoma avanzato, non operabile o metastatico, con **mutazione BRAF V600**, in prima linea di terapia, il numero atteso dei pazienti da trattare e le loro caratteristiche sono:

- ⇒ **Dabrafenib+ trametinib o vemurafenib+cobimetinib: circa 30-35 trattamenti/anno**
- ⇒ **Nivolumab o pembrolizumab: circa 40-44 trattamenti/anno.**
- ⇒ **Ipilimumab:** non ci si aspetta che ci siano pazienti che possano beneficiare del trattamento.

Commento del Panel

Scelte per la prima linea di terapia nei pazienti BRAF mutati

Nei pazienti con mutazione di BRAF (V600), poiché al momento non sono disponibili dati di sequenza che permettono di definire la migliore strategia di prima linea, la scelta della classe terapeutica con cui iniziare il trattamento (anti-BRAF+anti-MEK o immunoterapia) dovrà essere guidata da criteri clinici.

Il Panel concorda sul fatto che gli inibitori di BRAF in associazione all'inibitore MEK sono da preferire nei pazienti con malattia sintomatica e/o con metastasi cerebrali attive, controindicazioni all'uso di immunoterapici (es.: malattie autoimmuni in atto) o a rischio di rapida progressione di malattia. Si stima che circa il 43% dei pazienti con melanoma in prima linea di terapia soddisfino i criteri sopra elencati. Il restante 57% dei pazienti, potrebbe iniziare con l'immunoterapia.

Il panel concorda inoltre che, a parità di forza e verso delle raccomandazioni e in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anti-BRAF+anti-MEK (dabrafenib+trametinib o vemurafenib+cobimetinib) o di un anti PDL-1 (nivolumab o pembrolizumab) si debba tener conto, per l'uso prevalente anche del **rapporto costo/opportunità**.

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia - Rapporto 2006
- AIOM. Linee guida. Melanoma. Edizione 2015
- NCCN Guidelines. Melanoma. Versione 2.2016
- EMA. **OPDIVO**® Assessment Report su nivolumab EMA/CHMP/76688/2015. Aprile 2015. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf
- EMA. **KEYTRUDA**® Assessment Report su pembrolizumab. EMA/444458/2015 Maggio 2015. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003820/WC500190992.pdf
- EMA. **YERVOY**® Assessment Report su ipilimumab. EMA/603930/2013. Ottobre 2013. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002213/WC500157027.pdf
- EMA. **TAFINLAR**® Assessment Report su dabrafenib. EMA/589140/2015. Settembre 2015. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002604/WC500196276.pdf
- EMA. **MEKINIST**® Assessment Report su trametinib. EMA/CHMP/258608/2014. Aprile 2014. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002643/WC500169708.pdf
- EMA. **ZELBORAF**® Assessment Report su vemurafenib. EMA/200986/2012. Dicembre 2011. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002409/WC500124400.pdf
- EMA. **COTELLIC**® Assessment Report su cobimetinib. EMA/685908/2015. Settembre 2015. Disponibile on line all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003960/WC500198565.pdf
- Weber JS et Al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 375–84
- Robert C et Al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation (*CheckMate 066*). *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
- Larkin J. et Al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23-34.
- Ribas A. et Al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma(KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 908–18
- Robert C et al. "Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma" (KEYNOTE-006). *N Engl J Med.* 2015;372:2521-32.
- Sanlorenzo M. et Al. Pembrolizumab Cutaneous Adverse Events and Their Association With Disease Progression. *JAMA Dermatol.* Published online July 29, 2015.
- Hodi et FS al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:711-23.
- Robert C et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26.
- Topalian SL et Al. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32:1020-1030.
- Larkin J et Al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With *BRAF* V600 Mutant and *BRAF* Wild-Type Advanced Melanoma A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA oncol JAMA Oncol.* 2015;1 (4):433-440.
- Ascierto PA et Al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. *Journal of translational Medicine* 2012; 10:107. <http://www.translational-medicine.com/content/10/1/107>

Legenda

Qualità delle evidenze:

alta	★★★★★
moderata	★★★★☆
bassa	★★★☆☆
Molto bassa	★★☆☆☆

Valutazione benefici/rischi:

☺	favorevole
☹	incerto
☹	sfavorevole

PS: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS). [0=Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 5=Dead].

As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982. Disponibile on-line: http://www.ecog.org/general/perf_stat.html.

PFS: Progression free survival

OS: Overall Survival

ORR: Objective Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE prevede, in merito alla valutazione della qualità delle prove di efficacia e sicurezza, di procedere per gradi valutando nell'ordine:

1. l'importanza degli esiti di efficacia e sicurezza;
2. la qualità metodologica delle prove;
3. il bilancio fra i benefici ed i rischi ricavati dalle prove di efficacia;
4. formulazione della raccomandazione

Il gruppo di lavoro ha deciso che passaggi 1, 3 e 4 prevedano una votazione.

Importanza degli esiti di efficacia e sicurezza

Il metodo prevede che prima di iniziare la ricerca bibliografica venga definita dal panel l'importanza dei possibili esiti di efficacia per ogni singola patologia neoplastica e di sicurezza per ogni singolo farmaco. Tale importanza viene definita votando una griglia quantitativa, che prevede un punteggio da 1 a 9, che consente di classificare gli esiti in:

- non importante (punteggio da 1 a 3)
- Importante (punteggio da 4 a 6)
- critico o essenziale (punteggio da 7 a 9)

Solo gli esiti risultati importanti o critici/essenziali vengono poi ricercati negli studi clinici ed i relativi risultati vengono considerati per la definizione della raccomandazione.

Qualità metodologica delle prove

La qualità delle prove di efficacia è definita, per singolo esito in quattro categorie: **alta, moderata, bassa, molto bassa**. Partendo dalla qualità teoricamente "alta" di uno studio randomizzato controllato, vengono sistematicamente considerati una serie di fattori che possono ridurre tale "alta" qualità:

- ⇒ **validità interna dello studio** (risk of bias)
- ⇒ **coerenza tra studi** (inconsistency)
- ⇒ **trasferibilità nella pratica clinica** (directness)
- ⇒ **stime imprecise** (imprecision e sparse data)
- ⇒ **possibilità di pubblicazione selettiva dei dati** (publication/reporting bias)

In base al numero di fattori presenti e all'importanza dei limiti metodologici la qualità può subire un downgrading fino a diventare molto bassa.

Partendo dalla qualità teoricamente bassa di uno studio osservazionale è, al contrario, pos-

sibile un upgrading di tale qualità fino a divenire molto alta in presenza dei seguenti fattori:

- ⇒ **associazione intervento-outcome** (dimensione dell'effetto)
- ⇒ **gradiente dose-risposta**
- ⇒ **effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e bias**

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce di utilizzare come qualità delle evidenze quella relativa all'outcome critico che ha ricevuto il giudizio più basso.

Bilancio fra i benefici ed i rischi

Il metodo prevede che, una volta esaminate le prove di efficacia e sicurezza, venga votato il rapporto tra i rischi ed i benefici. Tale rapporto potrà essere definito come: **favorevole, incerto o sfavorevole**.

La definizione del beneficio/rischio rappresenta la sintesi della valutazione delle prove e del loro significato clinico fatta dal singolo membro del gruppo tenendo conto anche delle preferenze espresse dai pazienti e dell'uso appropriato delle risorse.

Il panel ha deciso di rendere esplicito il risultato della votazione inserendolo nel documento.

Formulazione della raccomandazione

Ultimo passaggio è quello della formulazione della raccomandazione che potrà essere di entità **forte o debole** e di verso **positivo o negativo**.

Per la votazione della raccomandazione ogni membro del gruppo di lavoro dovrà considerare tutti gli elementi derivati dai punti precedenti

Bibliografia di riferimento:

- <http://www.gradeworkinggroup.org/#pub>
- Serie di articoli pubblicati sul JCE 2011 e 2013:
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 383-394
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 395-400
- H. Balshem et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 401-406
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 407-415
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1277e1282
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1283-1293
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1294-1302
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1303-1310
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2011; 1311-1316
- M. Brunetti et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 140-150
- G. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 151-157
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 158-172
- G.H. Guyatt et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 173-183
- J. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 719-725
- J.C. Andrews et al. *Journal of Clinical Epidemiology* 2013; 726-735

Appendice 2. Definizione degli outcomes rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi di ipilimumab e vemurafenib e dabrafenib

La definizione degli outcome considerati dal Panel necessari ai fini della valutazione delle evidenze disponibili e per la formulazione della raccomandazione è avvenuta tramite votazione dell'importanza degli esiti di beneficio e di tossicità (secondo la classificazione GRADE: non importante/importante/critico o essenziale). Di seguito si riporta la media delle votazioni per ogni esito e la relativa classificazione per importanza.

Esiti di beneficio generali	media	importanza
Sopravvivenza globale (Overall Survival)	8	critico
Qualità della vita	7	critico
Esiti di beneficio per ipilimumab		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	4	importante
Tasso di risposta (Response Rate)	4	importante
Esiti di beneficio per vemurafenib		
Sopravvivenza libera da progressione (PFS)	7	critico
Tasso di risposta (Response Rate)	6	importante
Esiti di tossicità generale*	media	importanza
Mortalità correlabile al trattamento	8	critico
Tossicità di grado III o IV	7	critico
Interruzione del trattamento in assenza di progressione	7	critico
Astenia di grado III o IV	6	importante
Vomito di grado III o IV	6	importante
Nausea di grado III o IV	6	importante
Neutropenia di grado III o IV	5	importante
Anemia di grado III o IV	5	importante
Esiti di tossicità* specifica per ipilimumab	media	importanza
Reazioni avverse immunocorrelate di tipo:		
Gastrointestinali (diarrea, coliti, perforazioni, etc...)	7	importante
Altre (pancreatiti, nefriti, polmoniti, miocarditi non infettive, etc...)	6	importante
Neurologiche (neuropatia motoria e sensoriale)	6	importante
Cutanee (rash e prurito)	6	importante
Epatiche (innalzamento degli enzimi epatici)	5	importante
Esiti di tossicità* specifica per vemurafenib	media	importanza
Secondi tumori (SCC e secondi tumori)	6	importante
Tossicità cardiaca (allungamento del tratto QT)	6	importante
Fotosensibilità	5	importante
Esiti di tossicità* specifica per dabrafenib	media	importanza
Secondi tumori (SCC e secondi tumori)	6	importante
Tossicità cardiaca (allungamento del tratto QT)	6	importante
Fotosensibilità	5	importante
Piressia	5	importante

Il panel ha valutato l'opportunità di inserire tra gli outcomes critici la qualità della vita. In generale, e forse in oncologia in particolare, la quantificazione della QOL rappresenta una problematica complessa, non tanto per la validazione dei questionari quanto per l'effettiva capacità degli stessi di cogliere i diversi aspetti della tossicità da farmaci (acuta, tardiva e rischi di mortalità) che come mostrato da un lavoro di Trotti et al. (Lancet oncology 2007) sono solitamente sottostimati nella valutazione della tossicità e che comunque non rappresentano quanto effettivamente misurato dalle scale di qualità della vita che restano quindi per molti aspetti strumenti di ricerca più che di valutazione dei pazienti nella pratica clinica. Il panel ha scelto di prendere in considerazione, ritenendola potenzialmente informativa, l'outcome qualità della vita, ma di non abbassare la qualità delle evidenze qualora questa non sia riportata fra gli esiti degli studi in esame o sia di difficile interpretazione.

