



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Raccomandazioni evidence-based

Ipilimumab, vemurafenib e dabrafenib
Nel melanoma maligno
localmente avanzato o metastatico

A cura del Gruppo Regionale Farmaci Oncologici (GReFO)

Raccomandazione d'uso n. 22
Aggiornamento febbraio 2015

Nel presente documento sono state incorporate le raccomandazioni relative ad ipilimumab e vemurafenib nel melanoma maligno localmente avanzato o metastatico (1°-2°linea)[doc PTR 177]

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



Regione Emilia-Romagna

Gruppo Regionale

Panel GReFO, membri

Magrini Nicola - *Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Ardizzoni Andrea - *Oncologia, Az. Osp. di Parma*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Boni Corrado - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia*
Borghi Athos - *Medicina Interna, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Cioni Giorgio - *Medicina Interna, Ospedale Pavullo, Ausl Modena*
Cavanna Luigi - *Oncologia, Ospedale di Piacenza*
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*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Manghi Iva - *Direzione Sanitaria, Reggio AUSL, Reggio Emilia*
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*

Segreteria Scientifica GReFO (c/o Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale—ER)

Magrini Nicola - *Farmacologo clinico - Coordinatore Gruppo GREFO - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Banzi Maria Chiara - *Oncologia, Az. Osp. ASMN, Reggio Emilia - Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Longo Giuseppe - *Onco-ematologia, Az. Osp. Univ. Policlinico, Modena*
Magnano Lucia - *Farmacista, Area Valutazione del Farmaco. Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*
Barbara Paltrinieri - *Editing e impaginazione, Area Sviluppo delle Professionalità per l'Assistenza e la Salute Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale (ER)*

Servizio Politica del Farmaco - Regione Emilia-Romagna

Carati Daniela - *Servizio Politica del Farmaco. Regione Emilia-Romagna*
Sapigni Ester - *Servizio Politica del Farmaco. Regione Emilia-Romagna*
Trapanese Maria - *Servizio Politica del Farmaco. Regione Emilia-Romagna*

© Regione Emilia-Romagna 2015

Tutti i diritti riservati.

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 Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Il presente documento va citato come:

Gruppo regionale farmaci oncologici (GReFO). Ipilimumab Ipilimumab, vemurafenib e dabrafenib nel melanoma maligno localmente avanzato o metastatico. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, febbraio 2015*

Indice

Premessa	pag. 4
Quesiti Clinici	pag. 4
Sintesi delle Raccomandazioni	pag. 5
Valutazioni generali del gruppo di lavoro	pag. 7
Bibliografia	pag. 16
Appendice 1. Metodologia	pag. 17
Appendice 2. Definizione dell'importanza degli outcome	pag. 18

Premessa

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.

Quesiti clinici

Il Panel a seguito della disponibilità di alcuni nuovi farmaci per il melanoma o degli aggiornamenti delle indicazioni terapeutiche ha revisionato i quesiti clinici, riproponendoli come segue:

1. Nei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab**?
2. Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico con mutazione di BRAF V600, è raccomandabile l'impiego di **vemurafenib o dabrafenib**?

Il Panel ha preferito non dividere i quesiti clinici per linea di terapia ma identificando i pazienti che meglio potrebbero beneficiare del trattamento, in particolare per dabrafenib e vemurafenib la scelta sarà indipendente dalla linea di terapia.

Alla luce dell'estensione di indicazione di ipilimumab e della registrazione di dabrafenib, il Panel ha deciso di revisionare i dati disponibili e di modificare i quesiti clinici sul trattamento del melanoma metastatico.

Indicazioni registrate EMA/AIFA

Yervoy® (ipilimumab) 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.

Zelboraf® (Vemurafenib) 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 (4 compresse da 240 mg) due volte al giorno

Tafinlar® (Dabrafenib) 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

Sintesi delle raccomandazioni

Quesito clinico 1

Nei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), è raccomandabile l'impiego di **ipilimumab**?

Raccomandazione

**Positiva
Forte**

Nei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con **PS 0-1**, **ipilimumab, deve essere** utilizzato* (nella maggior parte dei pazienti)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

* i pazienti candidabili sono: pazienti senza metastasi cerebrali attive, con bassa carica tumorale e LDH normale. Tali parametri permettono di delineare una popolazione in grado di ricevere tutti e 4 i cicli di terapia con ipilimumab.

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di ipilimumab è di circa 80% dei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con PS 0-1, senza metastasi cerebrali attive, con bassa carica tumorale e LDH normale.

Quesito clinico 2

Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **vemurafenib** o **dabrafenib**?

Raccomandazione

**Positiva
Forte**

Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico, con mutazione di BRAF, **dabrafenib** o **vemurafenib** **deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti).

Non esistono prove che giustificano l'utilizzo del secondo farmaco dopo fallimento del primo o viceversa

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

(Votazioni vedi nel testo del documento)

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di vemurafenib e dabrafenib è complessivamente di circa 80% dei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con mutazione di BRAF e con PS 0-1.

Valutazioni generali del gruppo di lavoro

Quesito Clinico 1

Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico, è raccomandabile l'impiego di ipilimumab?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: ipilimumab in seconda linea

Gli studi disponibili per ipilimumab nei pazienti con melanoma avanzato o metastatico, riguardano una serie di studi di fase II, in prima o in seconda linea di terapia, che hanno come obiettivi la valutazione della risposta, della sicurezza o l'identificazione del dosaggio. Gli studi di fase III sono due (ref). Il primo ha valutato, in prima linea, l'aggiunta di ipilimumab (10 mg/kg) alla dacarbazina mostrando un aumento della sopravvivenza globale mediana di 2,1 mesi rispetto alla dacarbazina in monoterapia. Il secondo studio di fase III, che ha portato alla registrazione del farmaco, ha valutato l'efficacia di ipilimumab, in seconda linea di terapia, alla dose di 3 mg/kg rispetto al vaccino con glicoproteina 100 (gp100). Al fine di definire meglio se il dosaggio di ipilimumab di 3 mg/kg è quello ottimale nella popolazione target, l'autorità regolatoria europea ha richiesto alla ditta produttrice di condurre uno studio di confronto fra i due dosaggi utilizzati negli studi, i cui risultati non sono ancora disponibili. Di seguito si riporta la descrizione dello studio registrativo.

Hodi FS et al. New Engl J Med 2010

"Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma"

È uno RCT, in doppio cieco, di fase III, che include 676 pazienti (HLA-A*0201) con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico, età mediana 55-57 anni, con Performance Status prevalentemente fra 0 e 1 (PS 0-1 nel 98% dei casi), già precedentemente sottoposti a terapia (dacarbazina, temozolomide, fotoemustina, carboplatino o interleukina-2), e randomizzati (3:1:1) a ricevere ipilimumab (3 mg/kg) più vaccino con glicoproteina 100, ipilimumab (3 mg/kg) più placebo, vaccino con glicoproteina 100 (gp 100) più placebo; ogni trattamento veniva somministrato ogni 21 gg per un massimo di 4 somministrazioni. Erano esclusi pazienti con patologie autoimmuni o con metastasi cerebrali. La stratificazione veniva effettuata tra stadio metastatico al basale (M0, M1a, M1b vs M1c) e precedente trattamento con IL-2 (sì vs no); l'end point primario, all'inizio, era la miglior tasso di risposta (response rate), in seguito emendato a favore della sopravvivenza globale con il confronto principale tra ipilimumab più vaccino e vaccino da solo.

Referenza (tipo studio)	Intervento	Controllo 1	Controllo 2	Esito principale	Esiti secondari
Hodi et al. <i>New Engl J Med</i> 2010 (RCT, fase III, doppio cieco)	Ipilimumab (3mg/kg) +gp100 4 somministrazioni	Ipilimumab (3mg/kg) + Placebo 4 somministrazioni	Gp100 + placebo	Overall Survival (emendato*)	- Best Overall Response - Progression Free Survival (PFS) - Disease control rate (DCR)
Robert et al. <i>New Engl J Med</i> 2011 (RCT, fase III, doppio cieco)	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)	-	Overall Survival (emendato**)	- Best Overall Response - Progression Free Survival (PFS) - Disease control rate (DCR) - Time to a response - Duration of the response - safety

Tabella: Ipilimumab-studi disponibili di fase III

*l'esito principale dello studio è stato emendato, passando dalla Best Overall Response all'overall survival;

** esito emendato passando dalla progression-free survival all' overall survival prima che l'assegnazione dei trattamenti fosse rivelata dell' apertura del cieco.

Gli end point secondari comprendevano il confronto in sopravvivenza tra di ipilimumab da solo e vaccino da solo e tra i 2 gruppi contenenti ipilimumab, la miglior risposta globale, il tempo di durata della risposta e la Progression Free Survival (PFS). Un confronto della sopravvivenza veniva fatto anche tra i 5 gruppi pre-specificati (a seconda dello stadio e del precedente trattamento). La somministrazione totale delle 4 dosi di ipilimumab o placebo nei gruppi ipilimumab+gp100, ipilimumab, gp100 è avvenuta rispettivamente per il 60%, 64.2% e 57.4% dei pazienti.

La sopravvivenza mediana nel gruppo trattato con ipilimumab+gp100 è stata di 10 mesi (95% CI, 8.5-11.5) a fronte dei 6.4 mesi (95% CI, 5.5-8.7) nel braccio trattato con vaccino da solo (HR 0.68; HR: 0.68; 95%CI:0.55-0.85; $p<0.001$): nel gruppo trattato con solo ipilimumab la sopravvivenza è stata di 10.1 mesi (95% CI, 8.0-13.8) con un riduzione del rischio di morte, se confrontato con il gruppo sottoposto a solo vaccino, del 34% (HR: 0.66; 95% CI:0.51-0.87; $p<0.003$). Non si è rilevata differenza tra la sopravvivenza nei due gruppi sottoposti a ipilimumab. Nei 3 gruppi, rispettivamente, il 43.6%, il 45.6% e il 15.3% era vivo a 12 mesi e a 24 mesi lo era il 21.6%, il 23.5% e il 13.7%. Dopo 12 settimane la percentuale di pazienti libera di progressione era simile in tutti e tre i gruppi (49.1%, 57.7%, 48.5%) e si differenziava in modo più netto nei mesi successivi. La miglior percentuale di risposta (10.9%) si otteneva nel gruppo trattato con solo ipilimumab. Il risultato sulla PFS è riportato in termini di riduzione del rischio di progressione che è del 19% nel gruppo ipilimumab+gp100 e del 36% nel gruppo ipilimumab da solo rispetto a gp 100. (rispettivamente con HR di 0.81 e 0.64, intervalli di confidenza non riportati, p significative). Gli eventi avversi più frequenti sono stati di tipo immunocorrelato, interessando il 60% dei pazienti trattati con ipilimumab e il 32% di quelli sottoposti a gp100. Nella maggior parte hanno coinvolto la cute ed il tratto gastroenterico (diarrea di tutti i gradi 27-31% nei pz sottoposti a solo ipilimumab). Si sono verificate 14 morti tossiche (2.1% sul totale della popolazione di sicurezza) di cui 7 conseguenti ad eventi avversi immunocorrelati.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Lo studio era stato disegnato per dimostrare la maggior efficacia dell'associazione con il vaccino per questo randomizzato 3:1 a favore dell'associazione. Pertanto il braccio in monoterapia, risultato più efficace, era costituito soli 137 pazienti; poiché i dati di beneficio provengono da un solo studio con queste caratteristiche si è deciso di ridurre, di 2 punti, la qualità delle evidenze per problemi di affidabilità della stima dei benefici.

- **Coerenza tra studi:** non applicabile
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** non applicabile
- **Stime imprecise:** non applicabile
- **Rischio di mancata pubblicazione:** non applicabile

In conclusione:

Il Panel ha esaminato l'unico studio disponibile giudicando la **qualità delle evidenze BASSA** sulla base delle considerazioni sopra riportate (downgrade di 2 punti).

Valutazione sintetica dei costi

Di seguito si riporta una stima dei costi per l'ipilimumab sulla base dei prezzi ufficiali pubblicati in GU n.45 del 22-02-2013.

Farmaco	Costo per dose	Costo per 1 ciclo	Costo per terapia complessiva (4 dosi)
ipilimumab	1 dose (200 mg): 10.739,67 €* 10.739,67 €*	totale dosi da effettuare: 4 Esclusi i costi di somministrazione	42.958,68*

*prezzo ospedaliero, ex factory, IVA esclusa da comunicazione Ditta produttrice.

In GU è riportato un costo unitario (per il flacone da 200 mg) di 17.000 € (ex factory, IVA esclusa).

Differenza dovuta allo sconto al momento chiamato "non trasparente"

In attesa di comunicazione AIFA su modalità di rimborso delle prime due dosi in caso di impossibilità a continuare il trattamento per eventi avversi.

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: ipilimumab in prima linea

Di seguito si riportano gli studi che hanno portato all'estensione dell'indicazione di ipilimumab in prima linea. Si tratta di uno studio randomizzato di fase III e uno di fase II in pazienti non pretrattati in combinazione a chemioterapia e di due studi osservazionali, retrospettivi in pazienti metastatici non pretrattati.

Robert C. et Al. NEJM 2011

Studio randomizzato in doppio cieco in cui 502 pazienti affetti da melanoma metastatico o non resecabile 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°. Obiettivo principale era la sopravvivenza globale (inizialmente PFS poi emendato nell'ottobre 2008, senza modifiche nel campione richiesto), secondari la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la percentuale di miglior risposta, la quota di controllo di malattia (DCR), il tempo alla risposta e la durata della stessa, e la tossicità. La OS è risultata 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 G3 si è verificata nel 4.0% rispetto allo 0% e la epatotossicità G3 nel 16.2% e G4 nel 5.7% rispetto al 5.6% e all'0.8%. Non vi sono state morti tossiche.

Gli studi osservazionali 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.

Maio M. et Al. JCO 2015

L'aggiornamento pubblicato, ha documentato una sopravvivenza a 5 anni del 18,2% (95% CI, 13.6% to 23.4%) nei pazienti trattati con ipilimumab più dacarbazina rispetto al 8.8% (95% CI, 5.7% to 12.8%) nei pazienti trattati con dacarbazina più placebo ($P = .002$).

Hersh EM et Al. Invest. New Drugs 2011

Studio di fase II randomizzato che ha arruolato 72 pazienti non pretrattati a ricevere ipilimumab 3 mg/kg ogni 28 giorni per 4 dosi da solo o in combinazione con dacarbazina. Il tasso di risposte obiettive (14,3% vs 5,4%) e la sopravvivenza mediana (14,3 vs 11,4 mesi) sono risultate entrambe a favore del braccio di combinazione, gravato da maggior tossicità di grado elevato (22,9\$ vs 12,8%), però complessivamente reversibile.

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%). SAE ir 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

- valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Lo studio principale, uno studio RCT, è stato disegnato per dimostrare la maggior efficacia dell'associazione con dacarbazina, ad un dosaggio di anticorpo al momento non utilizzabile. Gli altri studi (di cui uno solo pubblicato) sono osservazionali retrospettivi e descrivono la comune pratica clinica.

- **Coerenza tra studi:** non applicabile
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** niente da rilevare
- **Stime imprecise:** non applicabile
- **Rischio di mancata pubblicazione:** non applicabile

In conclusione:

Il Panel sulla base delle considerazioni sopra riportate ha deciso di ridurre di 2 punti la qualità delle evidenze, per problemi di affidabilità circa l'entità del beneficio, giudicando la **qualità delle evidenze BASSA**.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (11 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di ipilimumab (indipendentemente dalla linea di terapia).

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato dai membri presenti del panel FAVOREVOLE. In particolare 9 membri hanno espresso un giudizio "favorevole" e 2 membri hanno espresso un giudizio "incerto".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. In particolare 8 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte", 3 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

Raccomandazione

**Positiva
Forte**

Nei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con **PS 0-1**, **ipilimumab, deve essere** utilizzato* (nella maggior parte dei pazienti)

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: bassa ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole ☺

* i pazienti candidabili sono: pazienti senza metastasi cerebrali attive, con bassa carica tumorale e LDH normale. Tali parametri permettono di delineare una popolazione in grado di ricevere tutti e 4 i cicli di terapia con ipilimumab.

Indicatore di monitoraggio

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di ipilimumab è di circa 80% dei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con PS 0-1, senza metastasi cerebrali attive, con bassa carica tumorale e LDH normale.

**Quesito
Clinico 2**

Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico con mutazione di BRAF, è raccomandabile l'impiego di **vemurafenib o dabrafenib**?

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: vemurafenib

Gli studi clinici disponibili per vemurafenib sono uno studio di fase 3 che ha portato alla registrazione del farmaco e uno studio di fase 2, a braccio singolo, presentato all'autorità regolatoria come studio di supporto (rispettivamente BRIM 3 e BRIM 2).

Di seguito si riporta la descrizione dello studio di fase III, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del vemurafenib nei pazienti con melanoma localmente avanzato o metastatico in seconda linea di terapia.

Chapman PB et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Eng J Med*; 364; June 30, 2011. **BRIM-3.**

È uno RCT di fase III, in aperto, in cui 675 pazienti affetti da melanoma non operabile o metastatico (stadio IIIC e IV) con presenza di mutazione BRAF V600E, ECOG 0-1, non precedentemente trattati per la fase metastatica, sono stati randomizzati a ricevere dacarbazina (1000 mg/m² ev ogni 3 settimane) oppure vemurafenib (960 mg per os 2 volte al dì). End points principali erano la sopravvivenza globale (OS) e la progressione libera da malattia (PFS); secondari il tasso di risposta (RR), la durata della risposta e la tollerabilità. Dopo 6 mesi di followup (dicembre 2010) l'analisi ad interim ha mostrato che la OS il tasso di sopravvivenza nel braccio sperimentale con vemurafenib era del 84% (95%CI: 79-89%) a fronte del 64% in quello con dacarbazina (95%CI: 56-73%), con un HR=0.37 (0.26-0.55), il trattamento con vemurafenib era, quindi, associato ad una riduzione del rischio di morte del 64% (p<0.001). Alla stessa data di analisi dei dati, è stato possibile valutare la Progression free survival su una casistica di 549 pazienti, l'hazard ratio per la progressione del tumore è risultato HR= 0.26 (95%CI:0.20-0.33) con una riduzione del rischio di recidiva e morte del 74% rispetto al trattamento con la chemioterapia (P<0.001). La mediana della progression free survival è stata stimata pari a 5.3 e 1.6 mesi rispettivamente per i due gruppi vemurafenib e dacarbazina.

Sulla popolazione in cui è stato possibile misurare il tasso di risposta (439 pazienti), il RR (misurata come risposta obiettiva confermata, completa+parziale) nel braccio con vemurafenib è stato significativamente più alto rispetto a quello con dacarbazina (rispettivamente del 48% rispetto al 5%, p<0.001). Dopo la revisione dei suddetti dati da parte di un board indipendente, è stato concesso il crossover al trattamento con vemurafenib.

Gli eventi avversi più comuni associati al vemurafenib sono stati l'artralgia, il rash, la fatigue, l'alopecia, l'insorgenza di tumori cutanei (cheratoacantoma e carcinoma squamocellulare), fotosensibilizzazione, nausea e diarrea. Il 38% dei pazienti ha richiesto una riduzione di dose per tossicità.

Successivamente alla pubblicazione dello studio, si sono resi disponibili, in forma di abstract presentati ai congressi, gli aggiornamenti dello studio a diversi periodi (marzo 2011 e febbraio 2012) che hanno confermato la superiorità del vemurafenib rispetto a dacarbazina in termini di OS e PFS.

Referenza (tipo)	Intervento (337 pz)	Controllo (338 pz)	Esito principale	Esiti secondari
Chapman PB et al. <i>New Engl J Med</i> 2011 (RCT, fase III, in aperto)	Vemurafenib (960 mg x 2/die) x os	Dacarbazina (1000 mg/m ² ev ogni 3 settimane)	- Sopravvivenza globale (OS) - Progression free survival (PFS)	- Tasso di risposta (RR) - durata della risposta - tollerabilità

Tabella: vemurafenib—studi disponibili in prima linea di terapia

I risultati aggiornati a marzo 2011, che comprendevano il 15% dei pazienti crossati (n. 50 pz), mostrano un vantaggio in termini di sopravvivenza globale per il gruppo vemurafenib, con $HR=0.44$ (CI 95%: 0.33-0.59) escludendo i censorizzati. L'analisi a ottobre 2011 evidenzia una differenza in termini di OS di 3.6 mesi a favore del braccio di trattamento con vemurafenib (13.2 mesi con vemurafenib vs 9.6 con dacarbazina $HR=0.62$ (CI 95%: 0.49-0.77).

Nell'ultimo aggiornamento disponibile, a febbraio 2012, i pazienti che avevano cambiato gruppo di trattamento, da dacarbazina a vemurafenib, erano il 34%. A questo cut off la mediana della sopravvivenza globale è risultata di 13.6 mesi per il braccio vemurafenib e di 10.3 per il braccio dacarbazina, con una differenza assoluta di 3.3 mesi e un $HR=0.76$ (0.63-0.93).

Sosman JA et Al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. BRIM 2

E' stato presentato all'autorità regolatoria uno studio di supporto, di fase II, non randomizzato in cui il farmaco è stato studiato su 132 pazienti con mutazione BRAF-V600 precedentemente trattati. Lo studio ha mostrato una risposta in termini di overall response rate del 53% e una durata mediana della risposta di 6.7 mesi. La mediana della PFS è di 6.8 mesi, con una percentuale di pazienti liberi di progressione a 6 mesi del 56%. La sopravvivenza mediana è di 15.9 mesi con una percentuale di sopravvissuti a 6 mesi del 77% a 12 mesi del 58% a 18 mesi del 43%.

Gli eventi avversi osservati, principalmente di grado 3, sono artralgia, rash, fotosensibilità, astenia e comparsa di CSCC.

Referenza	Intervento (132 pz)	Esito principale	Esiti secondari
Sosman JA et Al. NEJM 2012	Vemurafenib (960 mg x 2/die)	Tasso di risposta globale (ORR)	Durata della risposta Progression free survival Overall survival

Tabella: vemurafenib—studi disponibili in seconda linea di terapia

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

E' disponibile un unico studio i cui dati derivano da una analisi ad interim, con un periodo di osservazione breve, l'update dello studio pubblicato conferma il beneficio di vemurafenib rispetto a dacarbazina, nei pazienti con melanoma metastatico con mutazione di BRAF V600E, anche se gli hazard ratio per la sopravvivenza globale passano nel tempo da 0.37 a 0.76.

- **Coerenza tra studi:** non applicabile
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** non applicabile
- **Stime imprecise:** non applicabile
- **Rischio di mancata pubblicazione:** non applicabile

In conclusione:

Il Panel sulla base delle considerazioni sopra riportate ha giudicato la qualità delle evidenze **MODERATA**

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di vemurafenib (indipendentemente dalla linea di terapia)

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel FAVOREVOLE.

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita dal panel come **POSITIVA FORTE**. In particolare 9 membri hanno espresso un giudizio di "positiva forte", 4 membri hanno espresso un giudizio di "positiva debole".

Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili: dabrafenib

Hauschild A et al. BREAK-3

Studio randomizzato, controllato, multicentrico di fase III in aperto che ha interessato pazienti adulti PS 0-1, affetti da melanoma non resecabile o metastatico BRAF mutato (V600E). 733 pazienti sono stati arruolati e 250 randomizzati 3:1 a ricevere dabrafenib 150 mg 2 volte al dì o dacarbazina 1000 mg/m² ev ogni 3 settimane fino a progressione o tossicità inaccettabile. Obiettivo principale era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dagli Sperimentatori; secondari la PFS valutata dalla Commissione indipendente (IRC), la sopravvivenza globale (OS), le risposte obiettive (RR) valutate sia dagli Sperimentatori che dalla IRC, la PFS dopo il cross over, la durata della risposta, la qualità di vita la sicurezza e la tollerabilità. La PFS per il gruppo trattato con dabrafenib è stata di 5.1 mesi contro i 2.7 mesi per il gruppo sottoposto a dacarbazina (HR 0.30; 95%CI 0.18-0.51; p=0.0001). Il vantaggio è stato confermato anche dalla commissione indipendente con 6.7 mesi nel gruppo trattato con dabrafenib e 2.9 mesi quando sottoposti a dacarbazina.

La sopravvivenza mediana nell'analisi post hoc (cut off dicembre 2012) è stata migliore di 2.6 mesi nel braccio sperimentale (18.2 vs 15.6 mesi; HR 0.61). Risposte obiettive si sono verificate nel 50% dei pazienti del primo gruppo rispetto al 6% di quelli trattati con dacarbazina. La tossicità più frequente nel braccio sperimentale è stata quella cutanea, con comparsa di carcinomi cutanei squamocellulari, ipercheratosi, eritrodisestesia palmoplantare; si sono inoltre verificate iperpiressia, astenia, cefalea e artralgia. I gradi 3 e 4 sono stati non comuni. E' stata necessaria una riduzione di dose nel 28% dei pazienti trattati con dabrafenib e nel 17% di quelli sottoposti a dacarbazina. In entrambi i bracci il 3% ha interrotto per tossicità.

Long GV et al. BREAK-MB

Studio multicentrico in aperto di fase II in cui 172 pazienti con metastasi cerebrali non sintomatiche da melanoma BRAF Val600Glu (81%) e Val600Lys mutate, suddivisi in 2 coorti (Corte A [52%] metastasi non precedentemente trattate e Corte B [48%] già trattate localmente) sono stati sottoposti a trattamento on dabrafenib 150 mg 2 volte al dì fino a progressione o tossicità inaccettabile. L'obiettivo principale era la proporzione di pazienti con mutazione BRAF Val600Glu che otteneva una risposta intracranica obiettiva (RC-RP). Veniva inoltre rilevata la tossicità. Il 39.2% dei pazienti con mutazione BRAF Val 600Glu nella corte A otteneva una risposta, così come il 30.8% degli stessi nella corte B. Eventi avversi di grado 3-4 si sono verificati nel 22% dei pazienti. Il 6% ha sviluppato un carcinoma squamocellulare. Eventi avversi di grado 4 sono stati: 1 caso aumento di amilasi, 1 di lipasi, 1 di neutropenia e 1 caso di convulsioni. La PFS è stata sovrapponibile nella due coorti (A 16.1 w; B 16.6w) e la sopravvivenza è stata di 33 settimane nella prima e di 31 settimane nella seconda.

Valutazione della qualità metodologica degli studi secondo i criteri GRADE

- Valutazione della qualità metodologica degli studi (risk of bias)

Studio sponsorizzato in cui l'obiettivo principale è la PFS valutata in aperto dagli sperimentatori. La stessa PFS viene però valutata anche da una commissione indipendente in cieco e rappresenta uno degli obiettivi secondari

- **Coerenza tra studi:** non applicabile
- **Trasferibilità nella pratica clinica:** non applicabile
- **Stime imprecise:** non applicabile
- **Rischio di mancata pubblicazione:** non applicabile

In conclusione:

Il Panel sulla base delle considerazioni sopra riportate ha giudicato la qualità delle evidenze **MODERATA**.

Valutazione dei benefici e dei rischi e votazioni del Panel

Si riportano di seguito le votazioni del panel (13 votanti presenti) sul bilancio tra i benefici e i rischi e sulla raccomandazione d'uso di dabrafenib (indipendentemente dalla linea di terapia)

*Bilancio
Benefici rischi
favorevole*

Il bilancio benefici/rischi è stato considerato da tutti i membri presenti del panel "favorevole".

*Forza della
raccomanda-
zione*

La forza della raccomandazione è stata definita da tutti i membri presenti del panel come **POSITIVA FORTE**.

Raccomandazione

**Positiva
Forte**

Nei pazienti con melanoma maligno localmente avanzato o metastatico, con mutazione di BRAF, **dabrafenib o vemurafenib deve essere** utilizzato (nella maggior parte dei pazienti).

Non esistono prove che giustificano l'utilizzo del secondo farmaco dopo fallimento del primo o viceversa

Raccomandazione formulata sulla base di:

evidenze considerate di qualità: moderata ★★☆☆

rapporto benefici/rischi: favorevole 😊

Indicatore di monitoraggio:

Sulla base della raccomandazione formulata il tasso di utilizzo atteso di vemurafenib e dabrafenib è complessivamente di circa 80% dei pazienti con melanoma avanzato (metastatico o non resecabile), con mutazione di BRAF e con PS 0-1.

Commento del Panel

Il Panel ha inoltre suggerito che data l'assenza, al momento, di confronti diretti tra dabrafenib e vemurafenib, nella scelta dell'anti BRAF si tenga conto delle caratteristiche dei pazienti, del profilo di tollerabilità, del rapporto costo/beneficio e dei possibili usi terapeutici di tali farmaci in combinazione.

Bibliografia

- Scheda AIRTUM. I tumori in Italia—Rapporto 2006
- AIOM. Linee guida melanoma. Dicembre 2010
- NCCN guidelines. Melanoma. Versione 2.2013
- Korn EL et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:527-534.
- Serrone L. et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34).
- Avril MF et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study. *J Clin Oncol* 2004;22:1118-1125.
- Middleton MR et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
- Korn EL et al. Meta-Analysis of Phase II Cooperative Group Trials in Metastatic Stage IV Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks for Future Phase II Trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26:527-534. (OS mediana è 6.2 mesi)
- Robert C et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26. (nel braccio di controllo con dacarbazine OS mediana è 9 mesi)
- Chapman PB et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2745-2751)
- Eton O et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002 Apr 15;20(8):2045-52.
- Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group
- Ives et al. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5426-34
- NICE. Technology appraisal guidance 268. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Novembre 2012
- NICE. Technology appraisal guidance 269. Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. Dicembre 2012
- Yervoy® EPAR public assessment report. Luglio 2011
- Zelboraf® - EPAR public assessment report. Marzo 2012
- Tafinlar® (Dabrafenib) -EPAR public assessment report. Giugno 2013
- Hodi FS et 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.
- Chapman PB et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
- Sosman JA et al. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14.
- Hauschild A et al. BREAK-3
- Maio M. et al. JCO 2015
- Hersh EM et al. Invest. New Drugs 2011

Legenda

Qualità delle evidenze:

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

😊 favorevole
😐 incerto
☹ sfavorevole

Valutazione benefici/rischi:

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

RR: Response Rate

Appendice 1. Metodologia

Il metodo GRADE suggerisce, in merito alla valutazione della qualità delle evidenze, di procedere valutando prima la qualità per singolo outcome e successivamente formulando un giudizio complessivo sulla qualità delle evidenze, considerando soltanto gli outcome essenziali (critici o essenziali) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

La qualità delle evidenze è classificata (secondo il GRADE) in quattro categorie: alta, moderata, bassa, molto bassa. Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per alcuni fattori: bias nella conduzione e analisi dello studio, trasferibilità, incoerenza tra studi, stime imprecise, scelta del gruppo di controllo.

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. Il metodo prevede nelle fasi successive, la valutazione del rapporto tra i benefici e i rischi correlati all'intervento e la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico posto.

Il panel ha deciso di effettuare la valutazione del bilancio tra benefici e rischi tramite votazio-

ne con esplicitazione dei risultati (rapporto: favorevole, incerto o sfavorevole). Infine, per la formulazione della raccomandazione, sulla base della qualità delle prove disponibili, dell'entità dei benefici e dei rischi riportati negli studi, il panel ha proceduto, tramite votazione, alla formulazione della raccomandazione (direzione e forza).

Si riportano i passaggi metodologici seguiti per la valutazione della qualità e l'analisi delle evidenze disponibili che hanno condotto alla formulazione della raccomandazione:

- Analisi del contesto clinico
- Votazioni degli outcome rilevanti per la valutazione dei benefici e dei rischi
- Valutazione della qualità metodologica delle evidenze disponibili
- Sintesi dei benefici e dei rischi di ipilimumab vemurafenib e dabrafenib
- Votazioni del bilancio benefici/rischi della raccomandazione

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.

*Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Published August 9, 2006. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_ (ultimo accesso febbraio 2012)