



Regione del Veneto

Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONI EVIDENCE BASED

IL MELANOMA AVANZATO

ANTICORPI ANTI-PD-1

Nivolumab (Opdivo®)

Pembrolizumab (Keytruda®)

Indicazione in esame:

Trattamento in monoterapia del melanoma inoperabile o metastatico in adulti

BRAF INIBITORE + MEK INIBITORE

Dabrafenib (Tafinlar®)+Trametinib (Mekinist®)

Vemurafenib (Zelboraf®)+Cobimetinib (Cotellic®)

Indicazioni in esame:

Trattamento del melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 in adulti

**A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi del Coordinamento della Rete
Oncologica Veneta**

Raccomandazione n. 25

data di redazione: luglio 2017

Documento approvato nella seduta del 20.07.2017 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 425/2017

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV)**Membri (votanti)**

CONTE Pierfranco, Direttore UOC Oncologia Medica 2 - IOV Padova (Coordinatore)
BASSAN Franco, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 7 Pedemontana
CAVASIN Francesco, Medico di Medicina Generale – SIMG
COSTA Enrico, UOC Farmacia Ospedaliera – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
DE CHIRICO Cosimo, Coordinatore Nucleo Cure Palliative – Az. ULSS 2 Marca Trevigiana
FERRARESE Annalisa, Direttore SOC Farmacia ospedaliera – Az. ULSS 5 Polesana
GORI Stefania, Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
GRION Annamaria, Direttore Dip. Interaziendale Politiche del Farmaco – Az. ULSS 6 Euganea
LEONE Roberto, Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MORANDI Paolo, UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 3 Serenissima
MARTELLO Tiziano, Direzione Sanitaria – Az. ULSS 1 Dolomiti
PALOZZO Angelo Claudio, Direttore UOC Farmacia Ospedaliera – IOV
PASINI Felice, Direttore UOC Oncologia Medica – Az. ULSS 5 Polesana
PERTILE Paolo, Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche - Università degli Studi di Verona
SAUGO Mario, Servizio Epidemiologico Regionale - Regione Veneto
SCROCCARO Giovanna, Direttore Unità Organizzativa Farmaceutico-Protetica-Dispositivi medici Regionale - Regione Veneto
TORTORA Giampaolo, Direttore Oncologia Medica dU – Az. Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
VICARIO Giovanni, Direttore UOC Oncologia – Az. ULSS 2 Marca Trevigiana
ZAGONEL Vittorina, Direttore UOC Oncologia Medica 1 - IOV Padova
DEL GIUDICE Augusta, Associazione Noi e il cancro – Volontà di Vivere ONLUS - Padova
GIGLI Vincenzo, FederAnziani

Supporto metodologico

ANDRETTA Margherita Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
NOCERA Sara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria Scientifica

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Rete Oncologica Veneta
POGGIANI Chiara Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco (CRUF) Regione Veneto

Segreteria

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo Rete Oncologica Veneta

Il presente documento è stato realizzato dal “Gruppo di Lavoro sui Farmaci Innovativi” nell’ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Coordinamento Rete Oncologica Veneta

<https://salute.regione.veneto.it/web/rov/coordinamento-rete-oncologica-veneta>

Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco

www.cruf.veneto.it email: cruf.fh@regione.veneto.it

METODOLOGIA

I quesiti clinici riferiti alla indicazione oggetto di analisi vengono predisposti dal Gruppo di Lavoro sulla base del contesto clinico di riferimento.

Il Gruppo di Lavoro ha deciso di votare, per ciascun quesito clinico, quattro aspetti:

1. Giudizio sulle alternative terapeutiche (da linee guida / da esperienza clinica): sulla base dell'analisi del contesto clinico le alternative terapeutiche sono considerate:

- DISPONIBILI
- DISPONIBILI MA MENO SODDISFACENTI
- ASSENTI O DISPONIBILI MA INSODDISFACENTI

Le alternative considerate sono le migliori alternative disponibili e possono essere rappresentate sia dal comparator da studio clinico che dalla terapia normalmente utilizzata nella pratica clinica per la medesima indicazione.

2. Giudizio sulla qualità delle evidenze: la qualità delle evidenze è classificata (secondo il metodo GRADE) in quattro categorie:

- ALTA
- MODERATA
- BASSA
- MOLTO BASSA

Partendo dalla qualità teoricamente alta di uno studio randomizzato, la qualità si può abbassare per la presenza di limiti legati a bias nella conduzione e analisi dello studio, scelta del gruppo di controllo, trasferibilità, incoerenza dei risultati/eterogeneità, stime imprecise o dati insufficienti, pubblicazione selettiva dei dati.

3. Giudizio sul bilancio benefici/rischi: il rapporto benefici/rischi è valutato attraverso l'utilizzo della scala sviluppata dalla *European Society for Medical Oncology* (ESMO-MCBS, versione 1.0) per la valutazione dei farmaci destinati ai tumori solidi. La scala permette la valutazione del rapporto benefici/rischi derivante da studi comparativi [1].

Sulla base del punteggio ottenuto, è quindi espresso un giudizio complessivo sul bilancio benefici/rischi, stratificato secondo i seguenti livelli:

- MOLTO FAVOREVOLE
- FAVOREVOLE
- INCERTO

- SFAVOREVOLE

Per tutti i casi non valutabili secondo la scala ESMO (ad es. per l'assenza di studi comparativi) il Gruppo di Lavoro esprime una raccomandazione tenendo in considerazione le alternative terapeutiche disponibili.

4. Giudizio sul costo rispetto alle alternative: il costo della terapia, calcolato al netto degli eventuali sconti derivanti dagli accordi negoziali e dei meccanismi di condivisione del rischio, viene considerato, rispetto alle alternative (se presenti):

- INFERIORE
- SOVRAPPONIBILE
- SUPERIORE

Ogni componente del Gruppo di Lavoro effettua la propria valutazione in merito a ciascun punto sopra descritto e, utilizzando un algoritmo decisionale condiviso, definisce il livello di raccomandazione del quesito in oggetto.

In particolare, sono previsti **quattro possibili livelli di raccomandazione:**

- **RACCOMANDATO (R)** “utilizzabile nella maggioranza dei pazienti”
- **MODERATAMENTE RACCOMANDATO (MR)** “Si nutrono dei dubbi sul fatto che il farmaco debba essere utilizzato nella maggioranza dei pazienti, ma si ritiene che il suo impiego debba essere tenuto in considerazione”
- **RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI (RS)** “utilizzabile solo in casi selezionati di pazienti”
- **NON RACCOMANDATO (NR)** “si sconsiglia l'utilizzo del farmaco”

Il livello di raccomandazione viene definito a maggioranza; in caso di pareggio o incertezza, la decisione viene assunta collegialmente.

Sulla base della raccomandazione formulata, il Gruppo di Lavoro prevede una percentuale di utilizzo atteso che viene esplicitata per singola raccomandazione.

In caso di quesiti su popolazioni non considerate all'interno degli studi clinici, il Gruppo di Lavoro sceglie tra le opzioni NR o RS, di volta in volta, valutata anche la presenza o meno di alternative

[1]. Cherny NI et al. *Annals of Oncology* 26: 1547–1573, 2015

INDICE

SCHEDE DEI FARMACI	pag. 5
SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI	pag. 7
SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITÀ METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI	pag. 10
1. Inquadramento della patologia e trattamenti disponibili	pag. 10
2. Evidenze relative agli anticorpi anti-PD-1	pag. 11
2.1. Nivolumab	pag. 11
2.1.1 Efficacia di nivolumab	pag. 11
2.1.2 Sicurezza di nivolumab	pag. 12
2.1.3 Qualità delle evidenze	pag. 12
2.2. Pembrolizumab	pag. 13
2.2.1 Efficacia di pembrolizumab	pag. 13
2.2.2 Sicurezza di pembrolizumab	pag. 13
2.2.3 Qualità delle evidenze	pag. 14
3. Evidenze relative alle associazioni, BRAF inibitore e MEK inibitore	pag. 17
3.1 Vemurafanib + cobimetinib	pag. 17
3.1.1 Efficacia di vemurafenib + cobimetinib	pag. 17
3.1.2 Sicurezza di vemurefanib + cobimetinib	pag. 17
3.1.3 Qualità delle evidenze	pag. 17
3.2 Dabrafenib + trametinib	pag. 18
3.2.1 Efficacia dabrafenib + trametinib	pag. 18
3.2.2 Sicurezza di dabrafenib + trametinib	pag. 18
3.2.3 Qualità delle evidenze	pag. 19
4. Place in therapy	pag. 21
4.1 Melanoma avanzato BRAF <i>wild type</i>	pag. 21
4.2 Melanoma avanzato con mutazioni BRAF V600	pag. 21
5. Costi dei trattamenti	pag. 22
BIBLIOGRAFIA	pag. 24

SCHEDE DEI FARMACI

Anticorpi anti-PD-1

Nome Commerciale	OPDIVO®	KEYTRUDA®
Principio Attivo	Nivolumab§	Pembrolizumab°
Ditta Produttrice	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	Merck Sharp & Dohme Limited
ATC	L01XC17	L01XC18
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione	Polvere per soluzione per infusione (confezione da 50 mg) ° Concentrato per soluzione per infusione (confezione da 100 mg) °°
Dosaggio	40 mg – 100 mg	50 mg – 100 mg
Categoria Terapeutica	Anticorpi monoclonali	Anticorpi monoclonali
Innovazione terapeutica	Sì	Sì
Farmaco orfano	No	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento in monoterapia del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.	
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni	
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)	
Prezzo SSN*	40 mg 1 flacone ev 4 mL - €596,13§§ 100 mg 1 flacone ev 10 mL - €1.489,20§§	50 mg 1 flacone ev - 1.899,17° 100 mg 1 flacone ev 4 mL - €3.798,34°°
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio§§ Sconto tramite payback ogni 12 mesi§§ Applicazione riduzioni di legge§§	Confezione 50 mg°: Accordo prezzo/volume Confezione 100 mg°°: Sconto SSN obbligatorio Sconto tramite payback ogni 12 mesi Applicazione riduzioni di legge prevista dalle GU di entrambi i confezionamenti.
Registro AIFA	Criteria di inclusione: <ul style="list-style-type: none"> - età ≥18 anni; - performance Status (ECOG) 0- Criteria di esclusione: <ul style="list-style-type: none"> - precedente terapia con agenti anti PD1 (es. nivolumab pembrolizumab), anti PDL-1 e anti PDL-2; - metastasi cerebrali attive; - malattie autoimmuni (ad esclusione di vitiligine, diabete mellito di tipo I, ipotiroidismo secondario a condizione autoimmune che richiede terapia ormonale sostitutiva e psoriasi che non richiede trattamento) e trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi - prednisone o equivalente- con dose ≤10 mg die) - trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi -prednisone o equivalenti- ≤10mg/die); - solo per nivolumab: precedente terapia con ipilimumab, qualora il fine trattamento sia stato dovuto a tossicità di grado 4 	

§GU n.70 del 24.03.2016 §§GU n.43 del 21.02.2017 °GU n.108 del 10.05.2016 °°GU n.145 del 24.06.2017 *Prezzo ex-factory al netto di IVA 10%.

Associazioni BRAF inibitore e MEK inibitore

Nome Commerciale	ZELBORAF® + COTELLIC® (associazione di due diverse specialità)	TAFINLAR® + MEKINIST® (associazione di due diverse specialità)
Principio Attivo	Vemurafenib+Cobimetinib°	Dabrafenib§+Trametinib§§
Ditta Produttrice	Roche Registration Ltd	Novartis Europharm Limited
ATC	L01XE15 + L01XE38	L01XE23 + L01XE25
Formulazione	Compresse rivestite	Dabrafenib: capsule rigide; Trametinib: compresse rivestite
Dosaggio	Vemurafenib: 240 mg Cobimetinib: 20 mg	Dabrafenib: 50 mg -75 mg Trametinib: 0,5 mg – 2 mg
Categoria Terapeutica	Inibitori della protein-chinasi	Inibitori della protein-chinasi
Innovazione terapeutica	No	No
Farmaco orfano	No	No
Indicazioni oggetto di valutazione	Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) positivo alla mutazione BRAF V600 negli adulti.	
Classificazione ai fini della rimborsabilità	Classe H – Registro AIFA – Centri individuati dalle Regioni	
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo (RNRL).	
Prezzo SSN*	ZELBORAF®:°° 240 mg 56 cpr = € 2.300,00 COTELLIC®:° 20 mg 63 cpr = € 5.798,00	TAFINLAR®§: 50 mg 120 cps = € 5.914,26 75 mg 120 cps = € 8.871,39 MEKINIST®§§: 0,5 mg 30 cpr da = € 1.282,15 2 mg 30 cpr = € 5.128,61
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN obbligatorio per entrambe le specialità Payment by results° Tetto di spesa complessivo sul prezzo ex factory di vemurafenib e cobimetinib (considerando vemurafenib in monoterapia e in associazione a cobimetinib): € 36 Mln/24 mesi°	Sconto SSN obbligatorio per entrambe le specialità§,§§ Payment by results§,§§ Dispensazione di Mekinist a carico dell'Azienda per i pazienti ancora in trattamento ai sensi del DM 08.05.2013 (uso compassionevole) al momento dell'efficacia del provvedimento di rimborsabilità e prezzo, fino alla chiusura del trattamento con l'associazione in uso compassionevole§§
Registro AIFA	Criteri di inclusione - età ≥ 18 anni; - presenza di mutazione BRAF V600 (accertata mediante test validato); Criteri di esclusione - progressione a precedente terapia con inibitori di BRAF - precedente trattamento con cobimetinib - progressione a precedente terapia con inibitore di MEK diverso da cobimetinib	Criteri di inclusione - età ≥ 18 anni; - presenta mutazione BRAF V600 positiva, valutata mediante test validato. Criteri di esclusione - diagnosi di melanoma a primitività oculare; - precedente trattamento con dabrafenib oppure con trametinib; - progressione a precedente terapia con altri inibitori di BRAF o altri inibitori di MEK; - sindrome del QT lungo o QTcF >500 ms

°GU n. 230 del 01.10.2016 °°GU n. 129 del 04.06.2013 §GU n. 05 del 07.01.2017 §§GU n. 2 del 03.01.2017 *Prezzo ex-factory al netto di IVA 10%.

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI**Quesito clinico N. 1**

È raccomandato l'utilizzo degli anticorpi anti PD-1, nivolumab o pembrolizumab, in pazienti adulti con melanoma avanzato BRAF V600 wild type? Quali sono i pazienti candidabili agli anticorpi anti PD-1, nivolumab o pembrolizumab?

Raccomandazione: RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: molto favorevole

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: assenti o disponibili ma insoddisfacenti

costo rispetto alle alternative: poiché si ritiene che l'alternativa non rappresenti più una terapia di scelta per la prima linea, non è stato ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto dei costi

Pazienti candidabili agli anticorpi anti PD-1: gli anticorpi anti-PD1 rappresentano la prima scelta come trattamento di prima linea in pazienti con melanoma avanzato (inoperabile o metastatico).

Non essendoci studi di confronto che permettano di discriminare quale tra i due farmaci sia l'alternativa migliore, il Gruppo di Lavoro concorda che in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anti PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) deve essere privilegiato quello a minor costo.

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo degli anticorpi anti PD-1 superiore al 60% dei pazienti adulti con melanoma avanzato BRAF V600 wild-type.

Votazione del Gruppo di Lavoro (20 votanti presenti): 20 "Raccomandato".

Rapporto benefici/rischi: nivolumab (NIV), come monoterapia di prima linea ha aumentato in modo statisticamente significativo la sopravvivenza globale (OS) vs dacarbazina nello studio CheckMate 066 (HR per morte 0,42; $p < 0,001$). La OS mediana è stata raggiunta solo nel braccio dacarbazina (10,8 mesi). Nello studio CheckMate 067 (69% dei pazienti BRAFwt), NIV ha dimostrato la superiorità vs ipilimumab (IPI) in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS: 6,9 vs 2,9 mesi; HR 0,57; $p < 0,001$). Il dato di OS, endpoint co-primario, non è stato raggiunto.

PEM, al dosaggio di 10 mg, ogni 2 settimane (PEM10q2w) oppure ogni 3 settimane (PEM10q3w), è risultato superiore a IPI nello studio KEYNOTE 006 che ha incluso una popolazione mista di pazienti in prima o seconda linea (64% BRAF wild type). La OS a un anno è stata pari a 74,1% con PEM10q2w, 68,4% con PEM10q3w vs 58,2% con IPI ($p = 0,0005$ e $p = 0,0036$, rispettivamente, vs IPI).

Non esistono studi di confronto tra le due terapie, pertanto non è possibile stabilire quale sia migliore.

Entrambi i farmaci mostrano un profilo di sicurezza simile e non sono stati evidenziati particolari problemi di sicurezza.

Qualità delle evidenze: le principali criticità sono: l'interruzione precoce negli studi CheckMate 066 e KEYNOTE 006; l'utilizzo di dacarbazina (non più standard di trattamento) come comparatore nello studio CheckMate 066; l'utilizzo, nello studio KEYNOTE 006, di regimi di dosaggio di PEM diversi da quello autorizzato (10 mg invece di 2 mg). Considerando le due immunoterapie nell'insieme, le criticità rilevate sono controbilanciate dalla coerenza tra i risultati degli studi, che complessivamente permette di definire moderata la qualità delle evidenze a supporto dell'utilizzo dell'una o dell'altra immunoterapia.

Alternative terapeutiche: IPI rappresentava il *gold standard* di terapia per i pazienti con melanoma avanzato BRAFwt, prima dell'arrivo di NIV e PEM.

Costo rispetto alle alternative: poiché si ritiene che IPI non rappresenti più una terapia di scelta per la prima linea, non è stato ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto dei costi.

Quesito clinico N. 2

È raccomandato l'utilizzo delle associazioni BRAF inibitore e MEK inibitore, dabrafenib e trametinib o vemurafenib e cobimetinib in pazienti adulti con melanoma avanzato BRAFV600 mutato? Quali sono i pazienti candidabili alle associazioni BRAF inibitore e MEK inibitore, dabrafenib e trametinib o vemurafenib e cobimetinib?

Raccomandazione: RACCOMANDATO

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: molto favorevole

evidenze considerate di qualità: alta

alternative terapeutiche: disponibili ma meno soddisfacenti

costo rispetto alle alternative: poiché si ritiene che ipilimumab non rappresenti più una terapia di scelta per la prima linea e che gli anti PD-1 siano da riservare a casi selezionati di pazienti non candidabili alle combinazioni contenenti un BRAF inibitore, non è stato ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto dei costi.

Pazienti candidabili alle associazioni BRAF-inibitore e MEK-inibitore: le associazioni di BRAF-inibitore e MEK-inibitore rappresentano l'alternativa di prima scelta come prima linea di trattamento dei pazienti adulti con melanoma avanzato (inoperabile o metastatico) e positivo alle mutazioni BRAF V600.

Le due associazioni non dovrebbero essere utilizzate in pazienti con patologie retiniche severe o patologie cardiovascolari serie.

Non essendoci studi di confronto diretto tra le due terapie che permettano di discriminare quale sia la migliore alternativa, se ritenuto possibile, dovrebbe essere utilizzata quella a minor costo.

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo delle associazioni superiore al 60% dei pazienti adulti con melanoma avanzato BRAFV600 mutato.

Votazione del Gruppo di Lavoro (20 votanti presenti): 20 "Raccomandato".

Rapporto benefici/rischi: le associazioni BRAF-inibitore + MEK-inibitore hanno dimostrato di essere superiori all'utilizzo dei BRAF inibitori in monoterapia.

L'associazione vemurafenib + cobimetinib (VEM+COB), nello studio coBRIM, ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS, endpoint primario, vs placebo (PBO) + VEM [12,3 vs 7,2 mesi; HR 0,58 (95%IC 0,46-0,72)] e la OS mediana (22,3 vs 17,4 mesi; HR 0,70; p=0,005);

L'associazione dabrafenib + trametinib (DAB+TRA) ha dimostrato un vantaggio vs VEM+PBO in termini di OS, endpoint primario, nello studio COMBIv (HR 0,69 p=0,005); la OS mediana è stata raggiunta solo nel braccio di controllo (17 mesi). Nello studio COMBIId è stato invece incontrato l'endpoint primario di PFS vs DAB+PBO (11,0 vs 8,8; HR 0,67; p=0,0004).

Non esistono studi di confronto tra le due associazioni, pertanto non è possibile stabilire quale sia migliore.

Sono stati evidenziati alcuni eventi avversi coinvolgenti la retina e altri di natura cardiovascolare. Alcuni tra i più frequenti con ciascuna associazione, rispetto al controllo da studio, sono stati corioretinopatia e riduzione della frazione di eiezione.

Qualità delle evidenze: la principale criticità è l'interruzione precoce dello studio COMBIv. La coerenza tra i risultati degli studi permette di definire alta la qualità delle evidenze a supporto dell'utilizzo dell'una o dell'altra associazione.

Alternative terapeutiche: anticorpi anti PD-1 (vedi quesito clinico N. 3); ipilimumab.

Costo rispetto alle alternative: poiché si ritiene che ipilimumab non rappresenti più una terapia di scelta per la prima linea e che gli anti PD-1 siano da riservare a casi selezionati di pazienti non candidabili alle combinazioni contenenti un BRAF inibitore, non è stato ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto dei costi.

Quesito clinico N. 3

È raccomandato l'utilizzo degli anticorpi anti PD-1, nivolumab o pembrolizumab, in pazienti adulti con melanoma avanzato BRAF V600 mutato? Quali sono i pazienti candidabili agli anticorpi anti PD-1, nivolumab o pembrolizumab?

Raccomandazione: RACCOMANDATO IN CASI SELEZIONATI

Raccomandazione formulata sulla base di:

rapporto benefici/rischi: incerto

evidenze considerate di qualità: moderata

alternative terapeutiche: disponibili

costo rispetto alle alternative: poiché si ritiene che gli anti PD-1 siano da riservare a casi selezionati di pazienti non candidabili alle combinazioni contenenti un BRAF inibitore e che ipilimumab sia una alternativa superata, non è stato ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto dei costi.

Pazienti candidabili agli anticorpi anti PD-1: nei pazienti con mutazione BRAF V600, l'utilizzo degli anti PD-1 in prima linea dovrebbe essere riservato a casi selezionati di pazienti, ovvero pazienti non ritenuti candidabili alle combinazioni contenenti un BRAF inibitore, principalmente a causa di patologie retiniche severe o patologie cardiovascolari serie.

Non essendoci studi di confronto che permettano di discriminare quale tra i due farmaci sia l'alternativa migliore, il Gruppo di Lavoro concorda che in assenza di specifiche condizioni/comorbidità, nella scelta del trattamento nell'ambito di un anti PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) deve essere privilegiato quello a minor costo.

Utilizzo atteso: sulla base della raccomandazione formulata, si prevede un tasso di utilizzo degli anti-PD1 compreso tra il 10 e il 30% dei pazienti adulti con melanoma avanzato BRAF V600 mutato.

Votazione del Gruppo di Lavoro (20 votanti presenti): 20 "Raccomandato in casi selezionati".

Rapporto benefici/rischi: NIV, come monoterapia di prima linea, ha dimostrato la superiorità vs IPI in termini dell'endpoint primario di PFS (6,9 vs 2,9 mesi; HR 0,57; $p < 0,001$) nello studio CheckMate 067 (31% dei pazienti con mutazione BRAF V600). Il dato di OS, endpoint co-primario, non era maturo.

PEM, come monoterapia di prima linea, è stato testato nello studio KEYNOTE 006, ai dosaggi di 10 mg, ogni due settimane (PEM10q2w), oppure ogni tre settimane (PEM10q3w), in una popolazione mista di pazienti in prima o seconda linea (36% con mutazione BRAF V600). La PFS, endpoint primario, è stata aumentata in modo statisticamente significativo dai due regimi di PEM (rispettivamente 5,5 e 4,1 mesi) vs IPI (2,8 mesi; HR 0,58; $p < 0,00001$ per entrambe le comparazioni). La OS (endpoint coprimario) a un anno è stata pari a 74,1% con PEM10q2w, 68,4% con PEM10q3w vs 58,2% con IPI ($p = 0,0005$ e $p = 0,0036$, rispettivamente, vs IPI).

Non esistono studi di confronto tra le due terapie, pertanto non è possibile stabilire quale sia migliore.

Il profilo di sicurezza dei due farmaci è simile e non si evidenziano particolari problemi di sicurezza.

Qualità delle evidenze: oltre alle criticità evidenziate nel quesito 1, per gli studi CheckMate 067 e KEYNOTE 006 si sottolinea la scarsa trasferibilità dei risultati ai pazienti con mutazioni BRAF V600, in ragione della scarsa rappresentatività di tali soggetti in ciascuno studio di riferimento.

Alternative terapeutiche: combinazioni di BRAF inibitore e MEK inibitore (vedi Quesito clinico N. 2); ipilimumab.

Costo rispetto alle alternative: poiché si ritiene che gli anti PD-1 siano da riservare a casi selezionati di pazienti non candidabili alle combinazioni contenenti un BRAF inibitore e che ipilimumab sia una alternativa superata, non è stato ritenuto opportuno effettuare un confronto diretto dei costi.

SINTESI DELLE EVIDENZE DISPONIBILI, QUALITA' METODOLOGICA DEGLI STUDI E COSTI

1. Inquadramento della patologia e trattamenti disponibili

Il Melanoma cutaneo è un tumore melanocitario il cui sviluppo è prevalentemente associato a presenza di nevi clinicamente atipici o displastici, a storia di melanomi pregressi o a storia familiare di melanoma. Ulteriori potenziali fattori di rischio sono la predisposizione genetica e l'esposizione ai raggi solari.

In Veneto, il melanoma cutaneo (ICD-X C43) rappresenta circa il 3% di tutte le neoplasie, con un'incidenza osservata di circa 900 casi ogni anno (periodo 2010-2012). Sotto i 50 anni il melanoma costituisce il secondo tumore più frequente negli uomini ed il terzo nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore del melanoma è dell'88,2% nei maschi e dell'81,7% nelle femmine¹.

Sulla base della stadiazione per dimensioni e invasività del tumore (localizzato I-II, localmente avanzato III e metastatico IV), la sopravvivenza a cinque anni tra i pazienti con melanoma allo stadio avanzato non operabile IIIc è del 40%². Tra i pazienti allo stadio IV, la sopravvivenza mediana è di sei, nove mesi, e la sopravvivenza a cinque anni è <5%³. Le mutazioni a carico del gene che codifica per la serina-treonina chinasi BRAF sono presenti in circa il 50% dei pazienti con melanoma⁴.

Trattamenti e linee guida

Il melanoma avanzato non resecabile (stadio IIIc) o metastatico (stadio IV) è una patologia ad oggi incurabile e priva di trattamento standard, per cui l'inclusione in studi clinici è sempre stata considerata l'opzione preferenziale. Al di fuori dei protocolli sperimentali, la terapia sistemica ha sempre avuto lo scopo di rallentare la progressione della patologia e di migliorare la qualità di vita dei pazienti. In passato il trattamento standard tradizionale era rappresentato da dacarbazina; oggi sono disponibili nuove terapie, quali le immunoterapie e gli inibitori del *pathway* delle MAP chinasi che hanno dimostrato vantaggi di sopravvivenza rispetto alla chemioterapia tradizionale.

In tutti i pazienti con melanoma in stadio IV e III non operabile è fortemente raccomandato la determinazione dello stato mutazionale di BRAF, necessaria per la scelta della migliore strategia terapeutica. Le opzioni di trattamento nel melanoma avanzato senza mutazione BRAF V600 includono le immunoterapie appartenenti alla classe degli anticorpi anti-PD1, quali nivolumab (NIV) e pembrolizumab (PEM), e gli anti-CTLA4, tra cui ipilimumab (IPI). Una alternativa alle immunoterapie è la chemioterapia, tra cui: dacarbazina (DAC), fotemustina, temozolamide.

Le opzioni di trattamento nel melanoma avanzato con la mutazione BRAF V600 includono le immunoterapie sopracitate e le associazioni BRAF-inibitore+MEK-inibitore, quali vemurafenib (VEM) + cobimetinib (COB) e dabrafenib (DAB) + trametinib (TRA)⁵.

2. Evidenze relative agli anticorpi anti-PD-1

NIV e PEM sono due anticorpi monoclonali diretti contro il recettore *programmed death-1* (PD-1), un regolatore negativo dell'attività delle cellule T, coinvolte nella risposta immunitaria cellulo-mediata. Queste terapie, bloccando l'attività di tale recettore, potenziano la risposta immunitaria mediata dalle cellule T, inclusa quella anti-tumorale.

2.1 Nivolumab

Posologia: 3 mg/kg, per via endovenosa, ogni due settimane, finché si osserva beneficio clinico o fino a tossicità inaccettabile.

2.1.1 Efficacia di nivolumab

Le evidenze (Tabella 1a) a supporto dell'utilizzo di NIV in pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) derivano principalmente da tre studi di fase III, multicentrici e randomizzati (RCT). In tutti e tre gli studi i pazienti arruolati avevano un'età \geq 18 anni e ECOG Performance Status (PS)ⁱ tra 0-1. Erano invece esclusi i pazienti con melanoma oculare, metastasi cerebrali e malattie autoimmuni.

In tutti gli studi, NIV monoterapia è stato somministrato al regime di 3 mg/kg, per via endovenosa, ogni due settimane, fino a progressione.

NIV monoterapia ha dimostrato di essere superiore a dacarbazina, in termini di OS, come prima linea di trattamento in pazienti con melanoma avanzato BRAF *wild type* (BRAFWt) e di essere superiore a IPI, in termini di PFS, in pazienti con melanoma avanzato in una popolazione con tumore sia BRAFWt (69%), sia BRAF-mutato (31%).

Studio CheckMate 066⁶: RCT in doppio cieco condotto in 418 pazienti BRAFWt non precedentemente trattati per la fase avanzata. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS) nella popolazione *intention to treat* (ITT). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere NIV monoterapia oppure DACⁱⁱ, entrambi fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento poteva proseguire dopo la progressione se il paziente sperimentava beneficio clinico a fronte di un accettabile profilo di sicurezza.

La durata mediana del trattamento è stata di 6,5 mesi con NIV e di 2,1 mesi con DAC.

Lo studio è stato interrotto prematuramente su raccomandazione della *Data And Safety Monitoring Committee* dopo una analisi ad interim non pianificata (47% eventi primari). In tale analisi, la OS mediana non è stata raggiunta nel braccio NIV (Tabella 1) mentre è stata pari a 10,8 mesi nel braccio di controllo (HR 0,42; $p < 0,001$). NIV ha dimostrato di prolungare il tempo al peggioramento della qualità della vita in diverse scale del questionario EORTC QLC-C30ⁱⁱⁱ e nell'EQ-5D utility index^{iv,7}.

Studio CheckMate 067⁸: RCT in doppio cieco condotto in 945 pazienti con o senza mutazione di BRAFV600, non precedentemente trattati per la fase avanzata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere: (i) NIV monoterapia; (ii) NIV+IPI^v; (iii) IPI^{vi}. Gli endpoint co-primari erano la OS e la PFS nella popolazione ITT. Lo studio è stato disegnato per la comparazione statistica tra NIV monoterapia e IPI. Il

ⁱ Il punteggio della scala dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) è compreso tra 0 (assenza di sintomi e paziente attivo) e 5 (morte). Punteggi crescenti indicano gradi di disabilità maggiori. Il punteggio 2 indica che il paziente è in grado di prendersi cura di sé ma è incapace di svolgere qualsiasi attività.

ⁱⁱ DAC: ev, 1000 mg/m² ogni 3 settimane

ⁱⁱⁱ L'EORTC QLQ-C30 è un questionario autosomministrato, validato, composto da una scala che valuta lo stato di salute globale/qualità di vita, da cinque scale funzionali (fisica, ruolo, cognitiva, sociale ed emotiva) e nove scale sintomatiche o con singole voci (fatica, nausea e vomito, dolore, dispnea, insonnia, perdita di appetito, costipazione, diarrea e difficoltà economiche).

^{iv} EQ-5D utility index è una delle due sezioni del questionario EQ-5D 3L ed è composto di 5 dimensioni (mobilità, cura di sé, attività quotidiane, dolore/fastidio e ansia/depressione) e ogni item prevede la possibilità di scegliere un livello di gravità, da 1 a 3 (1 rappresenta nessun problema mentre il livello 3 l'estrema limitazione).

^v NIV+IPI: NIV ev, 1 mg/kg ogni 3 settimane + IPI ev, 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi, seguito da NIV ev, 3 mg/kg ogni 2 settimane dal terzo ciclo e successivi.

^{vi} IPI: ev, 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi.

trattamento è proseguito fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento poteva proseguire dopo la progressione se il paziente sperimentava beneficio clinico a fronte di un accettabile profilo di sicurezza. La durata mediana del trattamento è stata di circa sette mesi nel gruppo con NIV e di circa tre mesi con IPI. Dopo un follow-up di circa 12 mesi, è stata incontrata la superiorità di NIV vs IPI in termini di PFS, i cui valori mediani sono stati pari a 6,9 vs 2,9 mesi (HR 0,57, $p < 0,001$). I dati di OS non erano sufficientemente maturi. Risultati più dettagliati e/o aggiornati sono illustrati in Tabella 1a.

Studio CheckMate 037⁹: RCT condotto in aperto in 405 pazienti con o senza mutazione BRAFV600, precedentemente trattati per la fase avanzata con un anti-CTLA-4 (classe di farmaci cui appartiene come IPI) e in caso di mutazione BRAFV600 anche con un BRAF inibitore. I pazienti erano randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere NIV oppure chemioterapia a scelta dello sperimentatore (ICC)^{vii} fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento poteva proseguire dopo la progressione se il paziente sperimentava beneficio clinico a fronte di un accettabile profilo di sicurezza. Gli endpoint co-primari erano la OS e il tasso di risposta complessiva (ORR) valutata da un comitato di revisione radiologica indipendente. La dimensione campionaria è stata calcolata sulla base della OS. Le stime di ORR sono da ritenersi non comparative. In un'analisi ad interim predefinita per l'OS (al raggiungimento del 70% degli eventi previsti per l'analisi finale), non aggiustata per gli effetti potenzialmente confondenti di una terapia successiva, la differenza in OS tra i bracci di trattamento non è risultata statisticamente significativa (15,5 mesi con nivolumab vs e di 13,7 mesi [HR 0,93 (IC 95% 0,68-1,26)]¹⁰ (Tabella 1a).

2.1.2 Sicurezza di nivolumab

Studio CheckMate 066⁶. La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (NIV vs DAC) è stata 74% vs 76%. Gli eventi avversi insorti con frequenza >10% con NIV sono stati: fatigue (20% vs 15%), prurito (17% vs 5%), nausea (17% vs 42%), diarrea (16% vs 16%), rash (15% vs 3%), vitiligine (11% vs 0,5%), costipazione (11% vs 12%) e astenia (10% vs 12%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata 12% vs 18% e quella di interruzione permanente per eventi avversi pari a 7% vs 12%.

Studio CheckMate 067⁸. La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata (NIV vs IPI) dell'82% vs 86%. Gli eventi avversi insorti con frequenza >10% con NIV sono stati fatigue (34% vs 28%), rash (26% vs 33%), diarrea (19% vs 33%), prurito (19% vs 35%), nausea (13% vs 16%) e riduzione dell'appetito (11% vs 13%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata 16% vs 27% e quella di interruzione permanente per eventi avversi pari a 8% vs 15%.

Studio CheckMate 037⁹. La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata (NIV vs ICC) del 68% vs 79%. Gli eventi avversi insorti con frequenza >10% con NIV sono stati: fatigue (25% vs 34%), prurito (16% vs 2%) e diarrea (11% vs 15%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata 9% vs 31% e quella di interruzione permanente per eventi avversi pari a 3% vs 7%.

2.1.3 Qualità delle evidenze

Validità interna e rilevanza clinica: gli studi non presentano particolari criticità, ad eccezione dello studio CheckMate 066, che è stato interrotto precocemente.

Trasferibilità: considerando tutti gli RCT disponibili, la trasferibilità dei risultati relativi a NIV monoterapia è migliore per i pazienti con tumore BRAFwt e molto limitata per quelli con mutazione BRAFV600, in quanto questi ultimi rappresentavano una minoranza delle popolazioni incluse negli studi clinici CheckMate 067 e CheckMate 037 (Tabella 1).

Da segnalare che nello studio CheckMate 066, sull'utilizzo di NIV monoterapia in prima linea in pazienti con tumore BRAFwt, il controllo non è adeguato (dacarbazina).

^{vii}ICC: dacarbazina ev 1000 mg/m² ogni 3 settimane o carboplatino AUC6 ev + paclitaxel ev 175 mg/m² ogni 3 settimane

2.2. Pembrolizumab

Posologia: 2 mg/kg somministrati per via endovenosa, ogni tre settimane, fino a progressione o tossicità inaccettabile.

2.2.1. Efficacia di pembrolizumab

Le evidenze (Tabella 1b) a supporto dell'utilizzo di PEM come monoterapia di prima linea di trattamento in pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) derivano dall'RCT di fase III KEYNOTE 006, studio di superiorità vs IPI, condotto in pazienti con melanoma avanzato (64% BRAFwt; 36% BRAF V600). In tale studio è stato utilizzato un dosaggio di PEM diverso da quello registrato (10 mg anziché 2 mg).

PEM è poi stato studiato vs chemioterapia in linee successive alla prima nello studio di fase II KEYNOTE 002 (77% BRAFwt e 23% BRAF V600). Solo in questo RCT, PEM è stato testato anche al dosaggio di fatto autorizzato.

KEYNOTE 006¹¹: RCT di fase III, in aperto condotto in 834 pazienti, precedentemente trattati con non più di un trattamento per malattia avanzata, ad esclusione di IPI. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere PEM 10 mg ogni 2 settimane (PEM10q2w), PEM 10 mg ogni 3 settimane (PEM10q3w) oppure IPI. Gli endpoint co-primari erano la OS e la PFS nella popolazione ITT. Lo studio è stato interrotto prematuramente su raccomandazione della *Data And Safety Monitoring Committee* alla seconda analisi ad interim, al raggiungimento del 66% degli eventi primari programmati ai fini dell'analisi finale di OS. Dopo un follow-up mediano di 7,9 mesi, la PFS mediana è stata aumentata in modo statisticamente significativo da entrambi i regimi di dosaggio di PEM e la PFS mediana è risultata pari a 5,5 mesi (PEM10q2w) e 4,1 mesi (PEM10q3w) vs 2,8 mesi (IPI); HR 0,58; $p < 0,00001$ per entrambe le comparazioni. La OS a un anno è stata pari a 74,1% con PEM10q2w, 68,4% con PEM10q3w vs 58,2% con IPI ($p = 0,0005$ e $p = 0,0036$, rispettivamente, vs IPI).

KEYNOTE 002¹²: RCT di fase II, in aperto, condotto in 540 pazienti progrediti dopo due o più dosi di IPI. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere PEM 2 mg ogni 3 settimane (PEM2q3w, dosaggio autorizzato), PEM 10 mg ogni 3 settimane (PEM10q3w) oppure ICC^{viii}. Gli endpoint co-primari erano la OS e la PFS nella popolazione ITT. Dopo un follow-up mediano di 10 mesi, la PFS è stata di 2,9 mesi in ciascun braccio PEM vs 2,7 mesi con ICC (HR 0,57 e HR 0,50 per PEM2q3w e PEM10q3w, rispettivamente, vs ICC; $p < 0,0001$ per ciascuna comparazione).

2.2.2 Sicurezza di pembrolizumab

KEYNOTE 006¹¹: La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (PEM10q2w, PEM10q3w vs IPI) è stata 80%, 73% vs 73%. Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequenti nei bracci trattati con PEM sono stati (PEM10q2w, PEM10q3w): fatigue (21%, 19), diarrea (17%, 14%), rash (15%, 13%), prurito (14%, 14%), astenia (12%, 11%), nausea (10%, 11%), artralgia (9%, 11%) e vitiligo (9%, 11%). Per IPI i più frequenti sono stati: prurito (25%), diarrea (23%), fatigue (15%), rash (15%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata (PEM10q2w, PEM10q3w vs IPI) di 13%, 10% vs 20% e quella di interruzione permanente per eventi avversi pari a 4%, 7% vs 9%.

KEYNOTE 002¹²: La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento (PEM2q3w, PEM10q3w vs ICC) è stata 67%, 74% vs 81%. Gli eventi avversi di qualsiasi grado più frequenti nei bracci trattati con PEM sono stati (PEM2q3w, PEM10q3w): fatigue (23%, 28%), prurito (21%, 23%), rash (12%, 10%) e diarrea (8%, 10%). Per ICC i più frequenti sono stati: fatigue (37%), nausea (32%), anemia (20%), alopecia (20%), riduzione appetito (15%) e vomito (15%). La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata (PEM2q3w,

^{viii} ICC: paclitaxel + carboplatino, paclitaxel, carboplatino, dacarbazina o temozolomide

PEM10q3w vs ICC) di 10%, 14% vs 26% e quella di interruzione permanente per eventi avversi pari a 2%, 7% vs 6%.

2.2.3 Qualità delle evidenze

Validità interna e rilevanza clinica: la principale criticità è rappresentata dall'interruzione precoce dello studio principale KEYNOTE 006.

Trasferibilità: nello studio KEYNOTE 006, l'unico RCT che includeva anche pazienti di prima linea, la principale criticità è rappresentata dall'utilizzo di regimi di dosaggio di PEM diversi da quello autorizzato (10 mg invece di 2 mg). In tutti gli studi, la trasferibilità è limitata per i pazienti con mutazione BRAF V600, in quanto tali soggetti rappresentavano una minoranza del campione in ciascuno studio (Tabella 1b).

Tabella 1. Principali evidenze di efficacia relative agli anticorpi anti-PD-1

1a. Nivolumab

Endpoint primario	Stato BRAF	Popolazione	N	Trattamento	Controllo	Principali risultati di efficacia			Note		
						NIV	DAC	HR (IC 95%), p			
Studio CheckMate 066 RCT, fase III, doppio cieco	OS wt: 100%	Inclusione: melanoma avanzato, prima linea, BRAF wt, ECOG 0-1 Esclusione: metastasi cerebrali, melanoma oculare e malattie autoimmuni attive	418	NIV 3 mg/kg q2w	DAC 1000 mg/m2 q3w	OS a 1 anno, % ⁶	72,9	42,1	0,42 (0,25 - 0,73), p<0,001	*Dopo un follow-up di circa due anni, la OS mediana non è stata ancora raggiunta. La OS a 2 anni è stata 58% (NIV) vs 27% (DAC) [dato pubblicato su Abstract] ¹³	
						OS mediana*, mesi ⁶	NR	10,8			
						PFS mediana, mesi ⁶	5,1	2,2			0,43 (0,34 - 0,56), p<0,001
						ORR, % ⁶	40	14			p<0,001
NIVOLUMAB Studio CheckMate 067 RCT, fase III, doppio cieco	OS PFS wt: 69% mutato: 31% (BRAF V600)	Inclusione: melanoma avanzato; con o senza mutazione BRAFV600 ECOG 0-1 Esclusione: metastasi cerebrali, melanoma oculare e malattie autoimmuni attive	945	1) NIV 3 mg/kg q2w	IPI 3 mg/kg q3w (4 dosi)	NIV	NIV + IPI	IPI	HR (IC 95%), p NIV vs IPI: 0,57 (0,43-0,76), p<0,001 NIV + IPI vs IPI: 0,42 (0,31-0,57); p<0,001 NIV + IPI vs NIV: 0,74 (0,60-0,92).		
				2) NIV + IPI NIV 1 mg/kg q3w (2 dosi) + IPI 3 mg/kg q3w (4 dosi) seguito da NIV 3 mg/kg q2w (dalla 3° dose)		PFS mediana, mesi ⁸	6,9	11,5			2,9
				ORR, % ⁸		44	58	19			p<0,001 per entrambe le comparazioni
				OS mediana, mesi ⁸		NR	NR	NR			/
Studio CheckMate 037 RCT, fase III, doppio cieco	OS ORR wt: 78% mutato: 22% (BRAF V600)	Inclusione: -melanoma avanzato precedentemente trattato con un anti CTLA4 come IPI (in BRAF wt); -ECOG 0-1 Esclusione: metastasi cerebrali, melanoma oculare e malattie autoimmuni attive	405	NIV 3 mg/kg q2w	ICC	NIV	ICC	HR (IC 95%), p 0,93 (0,68 - 1,26)			
						OS mediana, mesi ⁹	15,5			13,7	
						ORR, % ⁹	32			11	Stime non comparative, analisi per protocol

DAC: dacarbazina; EA: eventi avversi; ICC: chemioterapia scelta dallo sperimentatore IPI: ipilimumab; NIV: nivolumab; NR: non raggiunta; ORR: tasso di risposte obiettive; OS: sopravvivenza globale; PFS: sopravvivenza libera da progressione; q2w: ogni 2 settimane

1b. Pembrolizumab

Endpoint primario	Stato BRAF	Popolazione	N	Trattamento	Controllo	Principali risultati di efficacia				Note	
						PEM10 q2w	PEM10 q3w	IPI	HR (IC 95%), p		
PEMBROLIZUMAB Studio KEYNOTE 006 Fase III, RCT in aperto, Randomiz 1:1:1	OS PFS	Inclusione: melanoma avanzato, prima o seconda linea, (naïve : 66%) Esclusione: metastasi cerebrali, melanoma oculare e malattie autoimmuni attive	834	PEM 10 q2w: 10 mg/kg q2w PEM10 q3w: 10 mg/kg q3w	IPI 3 mg/kg q3w (4 dosi)	OS a 1 anno*, %¹¹	74,1	68,4	58,2	HR (IC 95%), p PEM10q2w vs IPI: 0,63 (0,47-0,83), p=0,0005 PEM10q3w vs IPI: 0,69 (0,52-0,90), p=0,0036	*La OS mediana non è stata raggiunta al momento dell'analisi primaria di PFS. All'analisi finale di OS (dato su Abstract non pubblicato ¹⁴), dopo un follow-up di almeno 21 mesi, la OS mediana è stata raggiunta solo nel braccio IPI (16 mesi) HR vs IPI: 0,68; p=0,0008, per entrambi i bracci PEM.
						PFS mediana, mesi¹¹	5,5	4,1	2,8	PEM10q2w vs IPI: 0,58 (0,46, 0,72), p<0,00001 PEM10q3w vs IPI: 0,58 (0,47, 0,72), p<0,00001	
						ORR, %¹¹	34	33	12		
Studio KEYNOTE 002 Fase II, RCT in aperto, Randomiz 1:1:1	OS PFS	Inclusione: melanoma avanzato precedentemente trattato con o senza mutazione di BRAF (BRAFFV600 wt 77%), ECOG 0-1 Esclusione: metastasi cerebrali, malattie autoimmuni attive, infezioni attive	540	PEM2 q3w: 2 mg/kg q3w PEM10 q3w: 10 mg/kg q3w	ICC	OS mediana, mesi¹²	NR	NR	NR	HR (IC 95%), p ND	
						PFS mediana, mesi¹²	2,9	2,9	2,7	PEM2q3w vs IPI: 0,57 (0,45, 0,73), p<0,0001 PEM10q3w vs IPI: 0,50 (0,39, 0,64), p<0,0001	
						ORR, %¹²	21	25	5		

EA: eventi avversi; ICC: chemioterapia scelta dallo sperimentatore; IPI: ipilimumab; ORR: tasso di risposte obiettive; OS: sopravvivenza globale; PEM: pembrolizumab; PFS: sopravvivenza libera da progressione; q2w: ogni 2 settimane; q3w: ogni 3 settimane; wt: wild type

3. Evidenze relative alle associazioni, BRAF inibitore e MEK inibitore

In circa il 50% dei casi di melanoma sono riscontrabili mutazioni a carico del gene che codifica per la serina-treonina chinasi BRAF; le più frequenti sono: V600E (90%); V600K (8%) e V600G/R (3%). Queste mutazioni determinano un'attivazione costitutiva del pathway delle MAP-chinasi con conseguente stimolazione della proliferazione cellulare e della crescita tumorale.

DAB e VEM sono *target therapy* specifiche per la sottopopolazione di pazienti con mutazioni di tipo BRAFV600. Lo standard di trattamento prevede l'utilizzo di ciascuno di questi farmaci in associazione a un inibitore della chinasi MEK, effettore intermedio della via delle MAP-chinasi. I due inibitori di MEK sono COB, autorizzato in associazione a VEM, e TRA, autorizzato in associazione a DAB.

Le evidenze sono sintetizzate in Tabella 2.

3.1 Vemurafenib + cobimetinib

Posologia: i due farmaci in associazione devono essere somministrati per via orale, fino a progressione, secondo il seguente schema posologico: VEM, 960 mg due volte al giorno, continuativamente; COB: 60 mg/die per 21 giorni, in cicli di 28 giorni.

3.1.1 Efficacia di vemurafenib + cobimetinib

L'associazione VEM+COB, al regime di dosaggio autorizzato, ha dimostrato di aumentare in modo statisticamente significativo la PFS rispetto all'associazione placebo (PBO)+COB.

CoBRIM: RCT di fase III condotto in doppio cieco in 495 pazienti con melanoma avanzato (inoperabile o metastatico), precedentemente non trattato, con mutazione BRAF V600 e ECOG PS 0-1. Erano esclusi i pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con un BRAF o MEK inibitore, con storia o presenza di patologie oftalmiche retiniche, disfunzioni cardiache serie e lesioni attive del sistema nervoso centrale¹⁵. I pazienti erano randomizzati (1:1) a ricevere VEM 960 mg bid in associazione a COB (60 mg/die per 21 giorni, cicli da 28 giorni) o in associazione a PBO. Non era previsto cross-over. L'endpoint primario dello studio era la PFS valutata secondo i criteri RECIST 1.1 dallo sperimentatore, nella popolazione ITT.

All'analisi primaria finale predefinita¹⁵, dopo un follow-up mediano di 7,3 mesi, la PFS è stata aumentata in modo statisticamente significativo dall'associazione di 3,7 mesi [9,9 vs 6,2 mesi; HR 0,51, (0,39–0,68) p<0,001]. Tuttavia a questo cut-off il follow-up non è stato sufficiente a raggiungere il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% del valore di PFS del braccio sperimentale (9,0–NR) contrariamente a quello del controllo (5,6–7,4). Dopo un follow-up mediano di 14,2 mesi, l'associazione ha aumentato in modo statisticamente significativo la PFS vs PBO + VEM di 5,1 mesi [12,3 vs 7,2 mesi; HR 0,58 (95%IC 0,46–0,72)] e la OS mediana di 4,9 mesi (22,3 vs 17,4 mesi, p=0,005)¹⁶ (Tabella 3).

3.1.2 Sicurezza di vemurafenib + cobimetinib

Nel corso dello studio coBRIM¹⁵ la frequenza di eventi avversi (VEM+COB vs VEM+PBO) è stata pari a 95% vs 96% e i più frequenti nel braccio sperimentale sono stati: diarrea (56% vs 28%); nausea (40% vs 24%); rash (39% vs 35%); fatigue (32% vs 31%); artralgia (32% vs 40%); reazioni di fotosensibilizzazione (28% vs 15%); piressia (26% vs 22%); vomito (21% vs 13%).

Particolari eventi avversi rilevati sono stati: corioretinopatia (12% vs <1%); distacco della retina (8% vs 0%) e riduzione della frazione eiezione (8% vs 3%).

La frequenza di eventi avversi di grado ≥ 3 è stata 65% vs 59% e quella di eventi avversi di grado 5 è stata 2,3% vs 1,3%. I più frequenti eventi avversi di grado 3 con l'associazione VEM+COB sono stati diarrea, rash e innalzamento delle transaminasi epatiche. I pazienti che hanno interrotto il trattamento per eventi avversi sono stati il 13% e il 12% dei pazienti trattati con l'associazione e la monoterapia, rispettivamente.

3.1.3 Qualità delle evidenze

Non sono rilevate particolari criticità metodologiche o inerenti alla trasferibilità dei risultati.

3.2 Dabrafenib + Trametinib

Posologia: i due farmaci in associazione devono essere somministrati per via orale, fino a progressione, secondo il seguente schema posologico: DAB: 150 mg due volte al giorno; TRA: 2 mg/die.

3.2.1 Efficacia di dabrafenib + trametinib

L'efficacia (Tabella 2) dell'associazione DAB (150 mg/bid) + TRA (2 mg/die) è stata studiata in prima linea e confrontata con quella di DAB (150 mg/bid + PBO) nello studio in doppio cieco COMBI-d¹⁷ (N=423), e con quella di VEM (960 mg bib + PBO) nello studio in aperto COMBI-v¹⁸ (N=704).

Gli studi sono stati condotti in pazienti con melanoma avanzato, con mutazione BRAF V600 e con ECOG PS compreso tra 0-1. Erano esclusi pazienti con metastasi cerebrali attive, fattori di rischio cardiovascolari, patologie retiniche. In entrambi gli studi, la randomizzazione (1:1) è stata stratificata sulla base dello stato mutazionale (V600E vs V600K) e sulla base dei livelli di lattato deidrogenasi. Non era consentito il cross over.

Nello studio COMBI-d¹⁷ (studio vs PBO+DAB) l'endpoint primario era la PFS valutata dallo sperimentatore, secondo i criteri RECIST 1.1, nella popolazione ITT, e la OS era endpoint secondario; nello studio COMBI-v (studio vs VEM+PBO) la OS era endpoint primario.

L'associazione DAB+TRA è risultata superiore a quella DAB+PBO in termini di PFS e in termini di OS rispetto a all'associazione VEM+PBO.

COMBI-d: all'analisi primaria dopo un follow-up mediano di 9 mesi, la PFS mediana (associazione vs controllo) è stata di 9,3 vs 8,8 mesi [HR 0,75; (95%IC 0,57-0,99); p=0,03]. All'analisi finale di sopravvivenza¹⁹, la OS mediana è stata di 25,1 vs 18,7 mesi [HR 0,71, (95%CI 0,55-0,92); p=0,0107] e, dopo un follow-up mediano di 17 mesi la PFS mediana, è stata di 11,0 vs 8,8 mesi [HR 0,67; (95% CI 0,53-0,84); p=0,0004] (Tabella 4). La qualità della vita, valutata con il questionario European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC-C30), è migliorata significativamente con DAB+TRA vs DAB+PBO per la dimensione "global health" e per il controllo del dolore²⁰.

COMBI-v: dopo un follow-up mediano di 11 e 10 mesi con l'associazione e il controllo, rispettivamente, all'analisi primaria è stato misurato un vantaggio statisticamente significativo di OS vs VEM+PBO [HR 0,69; (95%IC0,53-0,89); p=0,005]. La OS mediana con VEM monoterapia è stata di 17 mesi e non è stata raggiunta con l'associazione. La PFS mediana è stata di 11,4 vs 7,3 mesi [HR 0,56; 95% IC (0,46-0,69); p<0,001] (Tabella 4)¹⁸. La qualità della vita, valutata con i questionari EORTC-C30, EuroQoL-5D (EQ-5D), Melanoma Subscale of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), è migliorata significativamente con DAB+TRA vs VEM+PBO per la maggior parte dei domini di tutti e tre i questionari durante il trattamento e alla progressione²¹.

3.2.2 Sicurezza dabrafenib+trametinib^{17,18}

Nel corso degli studi di fase III, la frequenza di eventi avversi (associazione vs controllo) è stata 95% vs 95% nel COMBI-d e 98% vs 99% nel COMBI-v. Gli eventi avversi più frequenti insorti con l'associazione DAB+TRA sono stati:

- nello studio COMBI-d (DAB+TRA vs DAB+PBO): piressia (51% vs 28%), fatigue (35% vs 35%), mal di testa (30% vs 29%) nausea (30% vs 26%) e brividi (30% vs 16%). Particolari eventi avversi di interesse più frequenti con l'associazione sono stati: dermatite acneiforme (8% vs 3%), emorragie (6% vs 4%) e riduzione della frazione di eiezione (4% vs 3%).
- nello studio COMBI-v (DAB+TRA vs VEM+PBO): piressia (53% vs 21%), nausea (35% vs 36%), brividi (31% vs 8%), fatigue (29% vs 33%) e mal di testa (29% vs 22%). Particolari eventi di interesse più frequenti con l'associazione sono stati: riduzione della frazione di eiezione (4% vs 3%) e corioretinopatia (1% vs <1%)

La frequenza di eventi avversi di grado 3 è stata 32% vs 34% nel COMBI-d e 48% vs 57% nel COMBI-v. In entrambi gli studi, gli eventi avversi di grado 3 più frequenti sono stati piressia e ipertensione.

La frequenza di interruzione permanente per eventi avversi è stata pari all'11% vs 7% nel COMBI-d e del 13% vs 12% nel COMBI-v.

3.2.3 Qualità delle evidenze

I due RCT sono stati disegnati correttamente. L'unica criticità da segnalare riguarda lo studio COMBI-v ed è la scelta di interrompere lo studio permettendo il cross-over dal braccio vemurafenib a quello sperimentale, prima di avere ottenuto un dato definitivo di OS.

Tabella 2. Principali risultati di efficacia e sicurezza relativi alle associazioni di inibitore di BRAF e inibitore di MEK

Endpoint primario	Popolazione	N	Trattamento	Controllo	Principali risultati di efficacia			
VEMURAFENIB + COBIMETINIB Studio CoBRIM Fase III, RCT in doppio cieco, randomiz. 1:1	Inclusione: melanoma avanzato, precedentemente non trattato, con mutazione BRAF V600; ECOG PS 0-1 Esclusione: precedente trattamento con un BRAF o MEK inibitore; storia o presenza di patologie oftalmiche retiniche, disfunzioni cardiache serie e lesioni attive del sistema nervoso centrale	495	VEM 960 mg bid continuativamente + COB 60 mg/die per 21 giorni, in cicli da 28 giorni	PBO +VEM 960 mg bid, per via orale	VEM+COB	VEM+PBO	HR, (IC 95%), p	
					OS mediana, mesi ¹⁶ (analisi finale)	22,3	17,4	0,70 (0,55-0,90), p=0,005
					PFS mediana, mesi (analisi finale aggiornata) ¹⁶	12,3	7,2	0,58 (0,46-0,72)
					ORR, % ¹⁵	68	45	p<0,001
DABRAFENIB + TRAMETINIB COMBI-d Fase III, RCT in doppio cieco, Randomizzazione 1:1	Inclusione: melanoma avanzato precedentemente non trattato con mutazione BRAF V600 e con ECOG PS compreso tra 0-1. Esclusione: metastasi cerebrali attive; fattori di rischio cardiovascolare; patologie retiniche	423	DAB 150 mg/bid, orale +TRA 2 mg/die, orale	PBO +DAB 150 mg/bid, orale	DAB + TRA	DAB + PBO	HR, (IC 95%), p	
					OS mediana, mesi (analisi finale) ¹⁹	25,1	18,7	0,71 (0,55-0,92), p=0,0107
					PFS mediana, mesi (analisi finale aggiornata) ¹⁹	11,0	8,8	0,67 (0,53-0,84), p=0,0004
					ORR, % ¹⁷	67	51	p=0,002
DABRAFENIB + TRAMETINIB COMBI-v Fase III, RCT in aperto, Randomizzazione 1:1	Inclusione: melanoma avanzato precedentemente non trattato con mutazione BRAF V600 e con ECOG PS compreso tra 0-1. Esclusione: metastasi cerebrali attive; fattori di rischio cardiovascolare; patologie retiniche	704	DAB 150 mg/bid, orale +TRA 2 mg/die, orale	PBO +VEM 960 mg/bid, orale	DAB + TRA	VEM + PBO	HR, (IC 95%), p	
					OS mediana, mesi ¹⁸	NR	17	0,69 (0,53-0,89), p=0,005
					PFS mediana, mesi (analisi finale) ¹⁸	11,4	7,3	0,56 (0,46-0,69), p<0,001
					ORR, % ¹⁸	64	51	p<0,001

COB: cobimetinib; **DAB:** dabrafenib; **EA:** eventi avversi; **ORR:** tasso di risposte obiettive; **OS:** sopravvivenza globale; **PBO:** placebo; **PFS:** sopravvivenza libera da progressione; **PS:** performance status; **TRA:** trametinib; **VEM:** vemurafenib

4. Place in therapy

4.1 Melanoma avanzato BRAF *wild type*

NIV, PEM e IPI sono indicati per il melanoma avanzato (non resecabile o metastatico), indipendentemente dallo status mutazionale di BRAF e dalla linea terapeutica.

Fino all'arrivo di NIV e PEM, lo *standard of care* di prima linea in pazienti con melanoma avanzato e inoperabile, senza mutazione di BRAFV600, era IPI. Alla luce dei risultati di efficacia sui nuovi anticorpi anti-PD1, questi due farmaci sono diventati il nuovo *standard* di trattamento di prima linea.

Non essendoci studi di confronto tra NIV e PEM, non è possibile stabilire differenze tra le due terapie, pertanto è ragionevole poter utilizzare quella al costo più favorevole.

I pazienti non candidabili in prima linea al trattamento con immunoterapia dovrebbero ricevere chemioterapia (DAC, temozolomide o fotemustina) oppure regimi polichemioterapici. Deve sempre essere valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico.

4.2 Melanoma avanzato con mutazioni BRAFV600

La terapia di prima scelta nei pazienti con melanoma avanzato e con mutazione BRAFV600 è rappresentata dalle *target therapy*, cioè da una delle due associazioni tra un BRAF inibitore e un MEK inibitore.

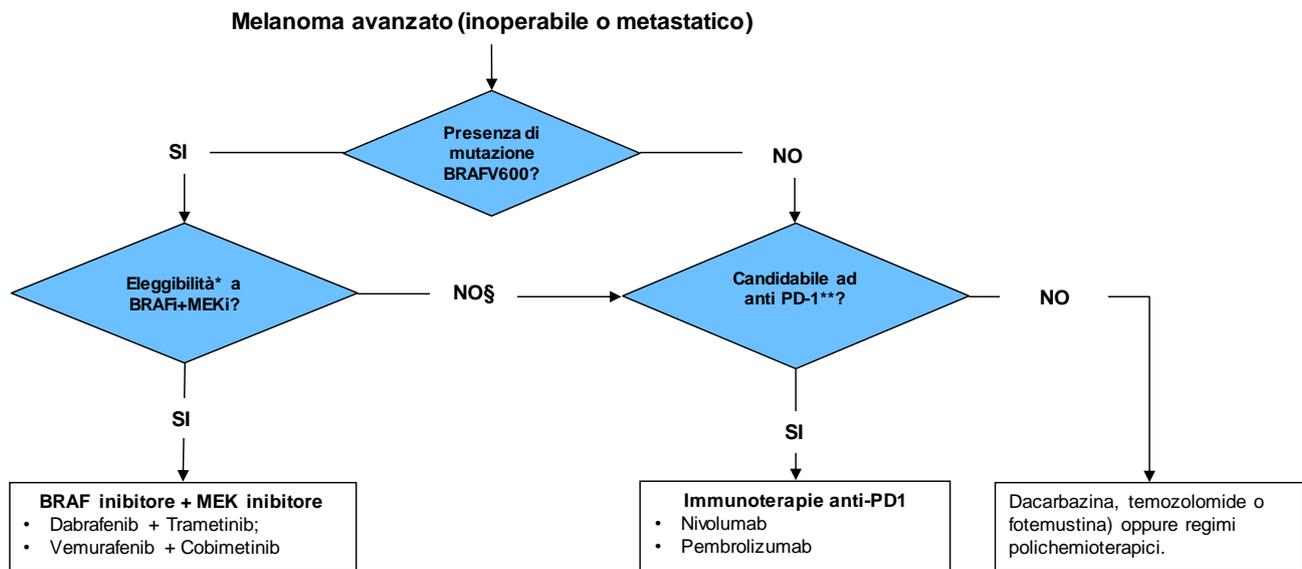
Non essendoci studi di confronto, non è possibile stabilire differenze tra le due terapie, pertanto è ragionevole poter utilizzare quella al costo più favorevole.

L'utilizzo di PEM o NIV in prima linea in pazienti con mutazione BRAFV600 dovrebbe essere riservato ai soli pazienti non candidabili ad un trattamento contenente un BRAF inibitore, cioè principalmente pazienti con patologie oftalmiche retiniche e pazienti con patologie cardiache serie. Queste due categorie di pazienti erano state infatti escluse dagli studi clinici delle combinazioni di *target therapy* (Tabella 2) e in aggiunta ciascuna associazione di BRAF inibitore e MEK inibitore presenta un profilo di sicurezza caratterizzato da particolari eventi avversi che coinvolgono la retina (distacco retinico, corioretinopatie) e da eventi cardiaci quali riduzione della frazione di eiezione.

Non essendoci studi di confronto tra NIV e PEM, non è possibile stabilire differenze tra le due terapie, pertanto è ragionevole poter utilizzare quella al costo più favorevole.

Il *place in therapy* dei farmaci per il melanoma, considerando la prima linea di trattamento, è illustrato in Figura 1. Le evidenze non permettono di stabilire in modo rigoroso le sequenze di trattamento in linee successive alla prima.

Figura 1. Place in therapy dei farmaci per il melanoma avanzato in prima linea



*Le associazioni di BRAF inibitore e MEK inibitore rappresentano le terapie di prima scelta per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato con mutazione BRAFV600. Pazienti con patologie retiniche o cardiovascolari serie non dovrebbero essere trattati con le associazioni di BRAF inibitore e MEK inibitore.

§In caso di melanoma avanzato BRAF mutato, gli anticorpi anti-PD1 dovrebbero essere riservati a pazienti non candidabili a tali associazioni a causa di patologie retiniche o cardiovascolari serie.

**Gli anticorpi anti-PD-1 rappresentano la terapia di prima scelta per il trattamento di prima linea del melanoma avanzato BRAF *wild type*. Nei pazienti con mutazione BRAF V600, gli anti-PD1 dovrebbero essere riservati a pazienti non candidabili alle associazioni a causa di patologie retiniche o cardiovascolari serie.

5. Costi dei trattamenti

NIV e PEM sono due terapie infusionali genericamente indicate in pazienti con melanoma avanzato (metastatico o inoperabile), indipendentemente dallo stato mutazionale di BRAF, e dovrebbero essere considerate alternative di prima linea.

Le combinazioni di DAB+TRA e VEM+COB sono due terapie orali specificatamente indicate in pazienti con melanoma avanzato (metastatico o inoperabile), con mutazione BRAF V600.

I costi (Tabella 3) sono stati calcolati secondo la seguente metodologia:

- sono stati considerati i prezzi ex factory, al netto di IVA 10% e di eventuali riduzioni di legge, sconti negoziati e di eventuali sconti commerciali, qualora proposti con nota ufficiale a tutti gli enti della Regione del Veneto. Nel caso di vemurafenib e cobimetinib, con note rispettivamente del 03/10/2016 e del 22/02/2017, l'azienda produttrice ha proposto alle strutture della Regione un'offerta migliorativa sul prezzo di massima cessione SSN dei due farmaci in questione, che è stata considerata ai fini del calcolo dei costi.

- è stata assunta una durata di trattamento pari alla durata mediana da rispettivo studio clinico: CheckMate 067⁸ per NIV; studio KEYNOTE 006²² per PEM, (braccio da studio considerato 10 mg/kg ogni tre settimane; posologia registrata 2 mg/kg ogni tre settimane) studio co-BRIM¹⁶ per vemurafenib + cobimetinib; studio COMBI-v²³ per dabrafenib + trametinib;

- nel calcolo dei dosaggi per kg di peso corporeo, sono stati considerati soggetti adulti di peso corporeo pari a 70 kg;

- nel caso delle terapie infusive, è stato considerato il costo per mg dei farmaci, assumendo assenza di spreco. Il costo di somministrazione è stato valorizzato a € 343²⁴, per giornata di somministrazione, come da Tariffario Regionale ed è stato calcolato a parte.

Tabella 3. Costi dei nuovi farmaci per il melanoma avanzato

Farmaco	Schedula	Costo/mese, € solo farmaci (somministrazione)		Durata mediana° di terapia, mesi	Costo mediano terapia, € solo farmaci (somministrazione)		
		Al lordo di MEA, €	Al netto di MEA, €		Al lordo di MEA, €	Al netto di MEA, €	
Immunoterapie anti-PD1	NIV ⁸	3 mg/kg q2w, ev, finché si osserva un beneficio clinico o fino a quando il trattamento non sia più tollerato	4.902 (745)	4.902 (745)	6,9	33.824 (5.138)	33.824 (5.138)
	PEM ²²	2 mg/kg q3w, ev fino a progressione o tossicità inaccettabile	5.209 ^{oo} (496)	5.209 ^{oo} (496)	5,5	28.651 ^{oo} (2.730)	28.651 ^{oo} (2.730)
Associazioni: BRAF- inibitore + MEK-inibitore	DAB + TRA ²³	DAB: 150 mg/bid, os, fino a progressione TRA: 2 mg/die, os, continuo	6.402 (0)	4.127 (0)	DAB: 10,0 TRA: 10,0	64.017 (0)	41.274 (0)
	VEM + COB ¹⁶	VEM: 960 mg/bid, os, continuo COB: 60 mg/die, os per 21 giorni in cicli da 28 giorni	6.414 (0)	3.888 (0)	VEM: 9,2 COB: 9,0	59.009 (0)	35.771 (0)

*I costi sono stati calcolati considerando i prezzi ex factory, al netto di IVA 10%, al netto di eventuali riduzioni di legge, sconti negoziati e di eventuali sconti commerciali, qualora proposti con nota ufficiale a tutti gli enti della Regione del Veneto. °Durata mediana come da rispettivo studio clinico. °°Costi calcolati considerando la confezione da 100 mg. **Bid:** due volte al giorno; **COB:** cobimetinib; **DAB:** dabrafenib; **ev:** endovena; **MEA:** Managed Entry Agreements; **NIV:** nivolumab; **os:** somministrazione orale; **PEM:** pembrolizumab; **q2w:** ogni due settimane; **q3w:** ogni tre settimane; **TRA:** trametinib; **VEM:** vemurafenib.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Registro tumori del Veneto. accesso del 14/04/2016
- ² Balch CM et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27:6199-6206.
- ³ Erdei E and Torres SM et al. A new understanding in the epidemiology of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Nov; 10(11): 1811–1823
- ⁴ Melanoma. Linee guida AIOM edizione 2014
- ⁵ Ratterman M. et al. Sequencing of New and Old Therapies for Metastatic Melanoma. *Curr. Treat. Options in Oncol.* 2016; 17 (52):1-9
- ⁶ Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
- ⁷ Long G.V. et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naïve advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study. *Annals of Oncology* 2016; 00: 1–7.
- ⁸ Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373:23-34.
- ⁹ 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 III trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375-84.
- ¹⁰ Nivolumab (Opdivo). EPAR di EMA.
- ¹¹ Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advance melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521-2532
- ¹² Ribas A. et al. Pembrolizumab versus investigator-choic chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:908-18.
- ¹³ Atkinson V et al. Two-Year Survival and Safety Update in Patients (pts) with Treatment-Naïve Advanced Melanoma (MEL) Receiving Nivolumab (NIVO) or Dacarbazine (DTIC) in CheckMate-066. *Journal of Translational Medicine* 2016, 14(Suppl 1):O9.
- ¹⁴ Schachter et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006 *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 9504)
- ¹⁵ Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in braf-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76
- ¹⁶ Ascierto PA et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1248–60.
- ¹⁷ Long GV et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1877-88
- ¹⁸ Robert C et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9
- ¹⁹ Long GV 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
- ²⁰ Schadendorf 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 BRAFV600 metastatic melanoma. *European Journal of Cancer* (2015) 51, 833– 840
- ²¹ Grob JJ et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1389–98.
- ²² Pembrolizumab (Keytruda). EPAR di EMA
- ²³ Dabrafenib (Tafinlar). EPAR di EMA
- ²⁴ Nomenclatore Tariffario Prestazioni Specialistiche Ambulatoriali. Decreto 47/2013