REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 116 DEL 14 OTT. 2021

OGGETTO: Commissione Tecnica Regionale Farmaci: recepimento della Raccomandazione *evidence-based* n. 35 su nuovi farmaci oncologici.

NOTE PER LA TRASPARENZA:
Si recepisce la Raccomandazione *evidence-based* n.35, licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci nella seduta del 23.9.2021, relativa ai medicinali nivolumab (Opdivo - Registered), pembrolizumab (Keytruda - Registered), dabrafenib (Tafinlar - Registered), trametinib (Mekinist – Registered), encorafenib (Braftovi – Registered), binimetinib (Mektovi – Registered), vemurafenib (Zelboraf – Registered) e cobimetinib (Cotellic – Registered) per il trattamento del melanoma, in adulti, fase adiuvante e avanzata (non operabile o metastatico), che sostituisce integralmente l'Allegato A del decreto Area Sanità e Sociale n. 91 del 25.7.2017

IL DIRETTORE GENERALE
AREA SANITÀ E SOCIALE

VISTA la deliberazione della Giunta Regionale 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifiche e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;

VISTI i decreti Area Sanità e Sociale n. 28 del 15.2.2018 e n. 42 del 30.4.2020 relativi rispettivamente all'istituzione e al rinnovo del "Gruppo di Lavoro sui farmaci oncologici", nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica Veneta (CROV) per la predisposizione e l'aggiornamento di documenti di indirizzo e valutazioni HTA sui farmaci oncologici da sottoporsi alla valutazione finale della suddetta CTRF;

VISTO il decreto Area Sanità e Sociale n. 91 del 25.7.2017, di recepimento della Raccomandazione *evidence based* n. 25, relativa ai medicinali nivolumab (Opdivo – Registered) e pembrolizumab (Keytruda – Registered), indicati nel *trattamento in monoterapia del melanoma inoperabile o metastatico in adulti* e ai medicinali dabrafenib (Tafinlar – Registered), trametinib (Mekinist - Registered), vemurafenib (Zelboraf – Registered) e cobimetinib (Cotellic - Registered) indicati nel *trattamento del melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 in adulti*;

ESAMINATA la Raccomandazione *evidence-based* n.35, elaborata dal citato gruppo di lavoro, come licenziata dalla CTRF nella seduta del 23.9.2021.

DECRETA

1. di recepire la Raccomandazione *evidence-based* n. 35, relativa ai farmaci oncologici nivolumab (Opdivo - Registered), pembrolizumab (Keytruda - Registered), dabrafenib (Tafinlar - Registered), trametinib (Mekinist – Registered), encorafenib (Braftovi – Registered), binimetinib (Mektovi – Registered), vemurafenib (Zelboraf – Registered) e cobimetinib (Cotellic – Registered) per il trattamento del melanoma, in adulti, fase adiuvante e avanzata (non operabile o metastatico), licenziata dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, **Allegato A,** parte integrante del presente provvedimento;

2. di dare atto che la suddetta Raccomandazione *evidence-based* n. 35 supera e pertanto sostituisce integralmente la Raccomandazione n. 25, di cui all'Allegato A al decreto Area Sanità e Sociale n. 91 del 25.7.2017;

3. di incaricare le Direzioni Sanitarie dei Centri prescrittori dei medicinali oggetto della raccomandazione n.35, in collaborazione con i Direttori delle U.O. prescrittrici e i Direttori delle U.O. Farmacia Ospedaliera, di mettere in atto un programma di audit, anche tramite controlli a campione, al fine di verificare il monitoraggio dell'applicazione della raccomandazione stessa;

4. di incaricare Azienda Zero – UOC HTA dell'aggiornamento delle tabelle di confronto-costi riferite ai farmaci citati nella raccomandazione - **Allegato A** del presente atto e della relativa contestuale trasmissione alla Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici;

5. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;

6. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate della Regione del Veneto;

7. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.

REGIONE DEL VENETO Giunta regionale AREA SANITÀ E SOCIALE

F.to dr Luciano Flor

REGIONE DEL VENETO giunta regionale
DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

RACCOMANDAZIONE

Melanoma, in adulti
Fase adiuvante e avanzata (non operabile o metastatico)

Immunoterapie
NIVOLUMAB (OPDIVO®)
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Target therapy
DABRAFENIB+TRAMETINIB (TAFINLAR®+MEKINIST®)
ENCORAFENIB+BINIMETINIB (BRAFTOVI®+MEKTOVI®)
VEMURAFENIB+COBIMETINIB (ZELBORAF®+COTELLIC®)

Raccomandazione n. 35
Aggiornamento: agosto 2021

A cura del Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici
Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella seduta del 23.09.2021

Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici Decreto Direttore Regionale Area Sanità e Sociale 42/2020

Membri (votanti)

CONTE PIERFRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica 2 IOV IRCCS Padova-(Coordinatore)
APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 8 Berica - Vicenza
BASSAN FRANCO	Direttore UOC Oncologia Medica - Azienda ULSS 7 Pedemontana
CAVASIN FRANCESCO	Medico di Medicina Generale - SIMG
COPPOLA MARINA	Direttore UOC Farmacia Ospedaliera IOV IRCCS Padova
FAVARETTO ADOLFO	Direttore UOC Oncologia - Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana - Treviso
FERRARESE ANNALISA	UOC Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS 5 Polesana - Rovigo
GAION FERNANDO	Associazione Altre Parole ONLUS
GIGLI VINCENZO	Presidente Senior Veneto FederAnziani
GORI STEFANIA	Direttore UOC Oncologia - Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (VR)
LEONE ROBERTO	Professore Associato di Farmacologia - Università degli Studi di Verona
MILELLA MICHELE	Direttore UOC Oncologia Medica -Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona
MORANDI PAOLO	Direttore UOC Oncologia Medica Azienda ULSS 3 Serenissima - Ospedale Dell'Angelo - Mestre - Venezia
OLIANI CRISTINA	Direttore UOC Oncologia – AULSS 5 Polesana - Rovigo
PERTILE PAOLO	Ricercatore Dipartimento di Scienze Economiche Università degli Studi di Verona
SAIA MARIO	Direttore UOC Governo Clinico Assistenziale – Azienda Zero, Regione del Veneto
SAVA TEODORO	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 6 Euganea - Cittadella - Camposampiero (PD)
SCROCCARO GIOVANNA	Direttore Direzione Farmaceutico – Protesica – Dispositivi Medici, Regione del Veneto
VENTURINI FRANCESCA	Coordinatore del Dipartimento Funzionale Interaziendale Politiche del Farmaco, Azienda Ospedale - Università Padova
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS Padova
ZORZI MANUEL	Dirigente medico - Registro Tumori del Veneto - Padova
ZUSTOVIC FABLE	Direttore UOC Oncologia – Azienda ULSS 1 Dolomiti - Belluno

Segreteria Scientifica

Alberto Bortolami –Rete Oncologica del Veneto-Istituto Oncologico del Veneto (IRCCS)

Giovanna Troiano- Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

Supporto Metodologico

Anna Cavazzana – UOC HTA, Azienda Zero

Chiara Poggiani – UOC HTA, Azienda Zero

Samantha Biz – UOC HTA, Azienda Zero

Miriana Urettini – UOC HTA, Azienda Zero

Ha inoltre collaborato in qualità di referente clinico per la stesura del documento:

CINGARLINI Sara – Oncologo, UOC Oncologia – Azienda Ospedaliero Universitaria Integrata di Verona

---

Il presente documento è stato realizzato dal Gruppo di Lavoro sui Farmaci Oncologici nell'ambito del Coordinamento della Rete Oncologica del Veneto con il supporto metodologico dell'UOC HTA dell'Azienda Zero ed è stato licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Riferimenti

Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici Regione Veneto

http://www.regione.veneto.it/web/sanita/ctrf email: assistenza.farmaceutica@regione.veneto.it

Rete Oncologica del Veneto

https://salute.regione.veneto.it/web/rov/farmaci-innovativi email: rov@iov.veneto.it

UOC HTA Azienda Zero - Regione Veneto

www.cruf.veneto.it email: hta@azero.veneto.it

INTRODUZIONE

I documenti di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci sono elaborati da gruppi di lavoro multidisciplinari (medici, farmacologi, farmacisti, economisti, esperti di organizzazione sanitaria e rappresentanti delle associazioni dei pazienti) sulla base di una metodologia condivisa ed hanno lo scopo, in presenza di diverse strategie terapeutiche disponibili sul mercato, di offrirne la sintesi aggiornata dei relativi benefici, rischi e costi al fine di ottimizzare l'assistenza a tutti i pazienti, nel rispetto della normativa nazionale sui livelli essenziali di assistenza e delle prerogative delle agenzie regolatorie nazionale ed europea.

Le raccomandazioni cliniche contenute nei documenti di indirizzo rappresentano, dunque, uno strumento fondamentale di informazione e supporto per i professionisti sanitari, proponendo loro l'analisi di evidenze e costi delle diverse strategie terapeutiche, fermi restando i limiti di utilizzabilità e rimborsabilità definiti da AIFA e la libertà prescrittiva del singolo medico che ne valuta – anche con il coinvolgimento del paziente– la pertinenza e l'applicabilità al caso concreto, anch'egli consapevole peraltro di dover contribuire all'utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario.

Per le Regioni, tenute per legge a garantire ed erogare in modo uniforme i livelli essenziali di assistenza, i documenti di indirizzo sull'impiego dei farmaci costituiscono uno strumento indispensabile per programmare in modo appropriato l'allocazione delle risorse e l'accesso ai migliori trattamenti disponibili. Secondo la giurisprudenza della Corte Costituzionale l'ordinamento deve garantire prescrizioni funzionali alla necessità terapeutica, senza che il sistema sanitario sia gravato da oneri aggiuntivi conseguenti alle dinamiche del mercato (cfr. sul punto Consiglio di Stato, Sez. III, 14.11.2017 n. 5251). Il ruolo delle Regioni è richiamato anche nella recente determina AIFA n. 818 del 23 maggio 2018 "Equivalenza terapeutica - Procedura di applicazione dell'articolo 15, comma 11-ter, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla legge 7 agosto 2012, n. 135" nella quale si ribadisce che la possibilità di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva (….) rimane prerogativa delle regioni o loro delegati, in qualità di responsabili dei livelli assistenziali.

METODOLOGIA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) valuta i farmaci in relazione alla specifica indicazione e nel rispetto dei criteri di rimborsabilità, definendo:

- **A.** una raccomandazione che terrà conto di:
  - **A.1.** criteri prescrittivi dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
  - **A.2.** valore clinico del farmaco, definito sulla base delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia adottata da AIFA per l'attribuzione del requisito di innovatività [1];
  - **A.3.** *place in therapy*;
- **B.** la stima del numero dei pazienti.

A. RACCOMANDAZIONE

La raccomandazione è espressa in accordo a quanto definito dal metodo GRADE [2,3], ovvero definendo:

(i) direzione della raccomandazione: POSITIVA (gli effetti desiderati superano quelli indesiderati) o NEGATIVA (gli effetti indesiderati superano quelli desiderati);

(ii) forza della raccomandazione (FORTE o DEBOLE), che riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specificatamente considerata, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderabili, in caso di direzione POSITIVA, o viceversa in caso di direzione NEGATIVA.

Al termine del processo descritto, saranno formulate le raccomandazioni, che si articoleranno su quattro livelli, di seguito indicati, secondo quanto previsto dal metodo GRADE e per le quali si è concordato di usare le espressioni standard indicate all'interno del "Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica" dell'Istituto Superiore di Sanità [2]:

- POSITIVA FORTE: si raccomanda di utilizzare;
- POSITIVA DEBOLE si suggerisce di utilizzare;
- NEGATIVA DEBOLE si suggerisce di non utilizzare;
- NEGATIVA FORTE si raccomanda di non utilizzare.

La raccomandazione non deriva da applicazioni di algoritmi ma è il risultato ponderato della valutazione di molteplici aspetti, in particolare del *place in therapy* che prende in considerazione l'analisi delle evidenze e dei costi delle terapie ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano.

I parametri considerati sono di seguito illustrati.

A.1 Criteri prescrittivi AIFA

Saranno analizzati i criteri prescrittivi stabiliti nei Registri AIFA, evidenziando le eventuali restrizioni apportate da AIFA rispetto all'indicazione approvata EMA.

A.2 Valore clinico del farmaco

Il valore clinico del farmaco è definito sulla base delle valutazioni prodotte da AIFA nel processo di attribuzione del requisito di innovatività, ai sensi della Determina n. 1535/2017 [1].

La metodologia adottata da AIFA prevede la valutazione di un farmaco per la specifica indicazione sulla base delle seguenti tre dimensioni: bisogno terapeutico, valore terapeutico aggiunto e qualità delle prove. La valutazione può esitare, sulla base dei tre parametri succitati, in uno dei seguenti giudizi: innovatività (accesso al Fondo dei farmaci innovativi oncologici e inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); innovatività condizionata o potenziale (inserimento immediato nei Prontuari Terapeutici); non innovatività [1].

Al termine del processo, AIFA pubblica sul sito i report delle singole valutazioni.

In sintesi, le dimensioni di valutazione, e i rispettivi livelli di valutazione, previsti dalla metodologia di AIFA sono i seguenti:

A.2.1. bisogno terapeutico, condizionato dalla disponibilità di terapie per la patologia in oggetto ed indica quanto l'introduzione di una nuova terapia sia necessaria per dare risposta alle esigenze terapeutiche di una popolazione di pazienti.
Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.2. valore terapeutico aggiunto, determinato dall'entità del beneficio clinico apportato dal nuovo farmaco rispetto alle alternative disponibili, se esistenti, su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.
Possibili esiti: massimo; importante; moderato; scarso; assente;

A.2.3. qualità delle evidenze, valutata secondo il metodo GRADE [3,4], che prevede di considerare i seguenti elementi di *downgrading*: (i) validità interna (*risk of bias*); (ii) coerenza tra studi (*inconsistency*); (iii) trasferibilità nella pratica clinica (*directness*); (iv) imprecisione delle stime; (v) possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication/reporting bias*).
Agli studi randomizzati è attribuito per definizione il livello di qualità più alto che, sulla base degli eventuali limiti riscontrati tra quelli sopra citati, può essere ridotta su una scala a quattro livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa). Nel caso di studi osservazionali, il livello teorico di qualità iniziale è bassa.
Possono essere infine valutati anche elementi di *upgrading* della qualità, ovvero: (i) associazione intervento-outcome (dimensione dell'effetto); (ii) gradiente dose-risposta; (iii) effetto visibile nonostante possibili fattori di confondimento e *bias*.
Possibili esiti: alta; moderata; bassa; molto bassa.

AIFA valuta, ai fini dell'innovatività, tutti i farmaci per cui le rispettive Ditte produttrici ne facciano specifica richiesta, riservandosi la possibilità di valutare i farmaci anche a prescindere da tali richieste.

Qualora sia disponibile il Report di valutazione dell'innovatività prodotto da AIFA, il GdL prende atto delle valutazioni espresse, tenendone in considerazione nel definire il livello di raccomandazione. Qualora un farmaco non sia stato valutato ai fini dell'innovatività da parte di AIFA, e pertanto il report di valutazione non sia stato prodotto, il GdL produce le proprie valutazioni per ciascuna delle tre dimensioni di valutazione previste dalla metodologia AIFA.

A.3 *Place in therapy*

Il *place in therapy* del farmaco è definito considerando:

- gli eventuali criteri limitativi riportati nei Registri AIFA, che permettono di delineare la popolazione target e le modalità di utilizzo;
- le altre strategie farmacologiche e non farmacologiche di trattamento che i Clinici ritengono utilizzabili nei pazienti rispondenti all'indicazione in valutazione.

L'analisi delle opzioni terapeutiche individuate terrà conto delle evidenze disponibili e dei costi.

A.3.1 Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Le evidenze considerate sono gli studi clinici di riferimento per ciascuna delle strategie di trattamento individuate. Gli studi sono reperiti mediante revisione sistematica della letteratura e, in presenza di più studi su una stessa opzione di trattamento, sarà/saranno considerato/i quello/i di più alta qualità.

L'analisi delle evidenze è presentata attraverso tabelle di benchmark in cui, per ogni strategia di trattamento, compresa quella oggetto di raccomandazione, sono illustrate sinteticamente le informazioni relative a:
-indicazione rimborsata AIFA;
-tipologia di studio/i clinico/i di riferimento;
-principali risultati dello/gli studio/i clinico/i di riferimento.

A.3.2 Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie di trattamento utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Per la valutazione dei costi dei farmaci, sono considerati i prezzi *ex factory* al netto delle eventuali riduzioni di legge e di eventuali sconti negoziati, ma al lordo di IVA al 10%.

In presenza di accordi negoziali specifici (*Managed Entry Agreements* – MEA), i costi sono presentati sia al lordo che al netto dello sconto derivante dall'applicazione dei MEA.

Sconti e MEA, qualora confidenziali, non sono dichiarati, ma se ne tiene conto nel calcolo dei costi.

Sono calcolati principalmente i seguenti parametri:

- costo/terapia, calcolato considerando la durata mediana di trattamento riscontrata nello studio clinico di riferimento (per terapie somministrate fino a progressione) oppure il numero massimo di cicli (per terapie a schema fisso e finito). In caso di terapie che prevedono una posologia aggiustata per peso corporeo o per unità di superficie corporea, il costo/terapia è calcolato considerando pazienti adulti di peso corporeo pari a 70 kg (65 kg per sole donne) e superficie corporea pari a 1,8 m^2 (1,7 m^2 per sole donne). In caso di popolazioni particolari, sarà valutato di caso in caso come valorizzare i parametri, considerando le evidenze e il parere dei Clinici esperti;
- costo per mese di trattamento;
- costo per mese di sopravvivenza globale (costo/OS);
- costo per mese di sopravvivenza libera da progressione (costo/PFS);
- rapporto incrementale di costo/efficacia (ICER) rispetto al controllo da studio se disponibile, calcolato come rapporto tra differenza dei costi e differenza di efficacia dimostrata

Costo/OS, costo/PFS e ICER sono calcolati a partire dai costi di terapia al netto di tutti i possibili sconti, inclusi quelle derivanti dai MEA.

I parametri così definiti vengono utilizzati per predisporre tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti: tali tabelle vengono illustrate al Gruppo di lavoro che ne tiene conto ai fini della Raccomandazione.

Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, queste tabelle non sono inserite nel Documento di Raccomandazione ma vengono messe a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere delle rispettive Aziende ULSS, Ospedaliere, I.R.C.C.S. e Strutture Private Accreditate.

Il GdL potrà completare il *place in therapy* definendo il percorso terapeutico più adeguato, esplicitando le corrette modalità di utilizzo del nuovo farmaco rispetto alle strategie esistenti.

Monitoraggio: La raccomandazione sarà monitorata dalle singole Aziende Sanitarie/ospedaliere/IRCCS attraverso audit per valutare il grado di adesione alla raccomandazione e il rispetto dei criteri prescrittivi stabiliti nei registri AIFA.

Gli audit rappresentano un momento importante per interpretare e discutere collegialmente i comportamenti prescrittivi.

Le risultanze degli audit saranno oggetto di valutazione da parte della Regione, attraverso la collaborazione della Rete Oncologica Veneta.

B. STIMA DEL NUMERO DI PAZIENTI

La stima dei pazienti è effettuata tenendo in considerazione i dati epidemiologici regionali e/o di letteratura, le previsioni fornite dai Clinici esperti, le stime eventualmente fornite dalle Ditte all'UOC HTA di Azienda Zero, nonché la raccomandazione formulata.

Monitoraggio: la Regione, nell'anno successivo alla pubblicazione del documento, monitorerà il numero di pazienti trattati con il nuovo farmaco, confrontandolo con la stima prodotta.

Referenze

[1].Criteri per la valutazione dell'innovatività. Determina AIFA n. 1535/2017 (GU n. 218 del 18/09/2017)

[2].Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica. CNEC - Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità - V. 1.2 luglio 2018

[3].GRADE Series; http://www.jclinepi.com/content/jce-GRADE-Series

[4].De Palma R, Liberati A, Papini D et al. La produzione di raccomandazioni cliniche con il metodo GRADE. L'esperienza sui farmaci oncologici. ISSN 1591-223X Dossier 172-2009

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

INDICE

Abbreviazioni 7

SCHEDA DEI FARMACI 8

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI 10

1. ANALISI DELLE EVIDENZE 12

1.1. Inquadramento della patologia 12

1.2. Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione in fase adiuvante 12

1.2.1. Immunoterapie (NIVO e PEMBRO) 12

Nivolumab adiuvante 12

Pembrolizumab adiuvante 14

1.2.2. Target therapy: DABRAFENIB+TRAMETINIB 15

1.3. Evidenze disponibili sui farmaci valutati in fase avanzata 16

1.3.1. Immunoterapie (NIVO e PEMBRO) 16

Nivolumab per melanoma avanzato 16

Pembrolizumab per melanoma avanzato 18

1.3.2. Target therapy: BRAFi + MEKi (Vemu+Cobi, Dab+Tra, Enco+Bini) 18

Vemurafenib + Cobimetinib per melanoma avanzato 19

Dabrafenib + Trametinib per melanoma avanzato 19

Encorafenib + Binimetinib per melanoma avanzato 20

2. PLACE IN THERAPY 22

2.1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 22

2.1.1. Terapie adiuvanti per il melanoma (Tabella 3) 22

2.1.2. Terapie per melanoma avanzato (Tabella 4) 24

2.2. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano 26

2.2.1. Melanoma adiuvante 26

2.2.2. Melanoma avanzato 26

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI 27

4. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA 29

ALLEGATO – Valutazioni integrali contenute nei report di valutazione innovatività di AIFA 31

BIBLIOGRAFIA 33

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACIA E PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

ABBREVIAZIONI

ALT	alanina-aminotrasferasi
AST	aspartato transaminasi
BINI	binimetinib
BRAFi	BRAF-inibitore
BRAFwt	BRAF wild type
DAB	dabrafenib
DAC	dacarbazina
ENCO	encorafenib
HR	hazard ratio
IPI	ipilimumab
ITT	intention to treat
LDH	lattato deidrogenasi
MEKi	mek-inibitore
NIVO	nivolumab
OS	sopravvivenza globale
PBO	placebo
PEMBRO	pembrolizumab
PFS	sopravvivenza libera da progressione
RCT	studio randomizzato e controllato
RFS	sopravvivenza libera da recidiva
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
TRA	trametinib
VEMU	vemurafenib

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA DISPOSITIVI MEDICI

SCHEDA DEI FARMACI

	Immunoterapia			
Nome commerciale	**OPDIVO®**		**KEYTRUDA®**	
Principio attivo	**NIVOLUMAB [1]**		**PEMBROLIZUMAB [2]**	
Ditta Produttrice	Bristol-Myers Squibb S.R.L		MSD Italia S.r.l.	
ATC	L01XC17		L01XC18	
Formulazione	Concentrato per soluzione per infusione		Concentrato per soluzione per infusione	
Dosaggio	40mg, 100 mg, 240 mg		100 mg	
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali anti PD-1		Agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali anti PD-1	
Indicazione oggetto di valutazione	Monoterapia adiuvante di adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa	Trattamento in monoterapia del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.	Monoterapia adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III Stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa	Trattamento in monoterapia del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti.
Posologia	240mg q2w o 480mg q4w, ev massimo 12 mesi	240 mg q2w o 480 q4w	200 mg q3w o 400mg q6w, ev massimo 12 mesi	200 mg q3w o 400 mg q6w
Innovazione terapeutica	INNOVATIVITA' (nel Fondo fino al 17/12/2022)	non valutato da AIFA ai fini dell'innovatività	INNOVATIVITA' (nel Fondo fino al 10/12/2022)	non valutato da AIFA ai fini dell'innovatività
Farmaco orfano	No		No	
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H		H	
Classificazione ai fini della fornitura	Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)		Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).	
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	40 mg, 1fl - € 596,13 100 mg, 1 fl - € 1.489,20 240 mg 1 fl - € 3.574,53		100 mg, 1 fl - € 3.798,34	
Ulteriori condizioni negoziali	Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate		Sconto SSN alle Strutture pubbliche o private accreditate Il payback è stato eliminato.	
Registro AIFA	***Criteri di eleggibilità*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ melanoma primitivo cutaneo, mucosale e oculare ▪ stadio IIIa, IIIb, IIIc, IIId, IV; ▪ ECOG PS: 0-2 ▪ paziente libero da malattia dopo chirurgia ***Criteri di esclusione:*** ▪ precedente immunoterapia nel setting adiuvante; ▪ metastasi cerebrali attive; ▪ malattia autoimmune (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); ▪ trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi – prednisone o equivalenti - ≤ 10mg/die)	***Criteri di eleggibilità*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ ECOG 0-2 ***Criteri di esclusione:*** ▪ progressione durante precedente immunoterapia adiuvante ▪ precedente trattamento con agenti anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 nel setting metastatico; ▪ precedente terapia con iplimumab terminata per tossicità; ▪ metastasi cerebrali attive; ▪ malattia autoimmune (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); ▪ trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi prednisone o equivalenti- ≤ 10mg/die)	***Criteri di eleggibilità:*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ melanoma primitivo cutaneo, mucosale e oculare ▪ stadio IIIa, IIIb, IIIc, IIId ▪ ECOG PS 0-2; ▪ paziente libero da malattia dopo chirurgia ***Criteri di esclusione:*** ▪ paziente già trattato per malattia avanzata non operabile; ▪ precedente immunoterapia nel setting adiuvante; ▪ metastasi cerebrali attive; ▪ malattia autoimmune (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); ▪ trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi – prednisone o equivalenti - ≤ 10mg/die)	***Criteri di eleggibilità:*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ ECOG 0-2 ***Criteri di esclusione:*** ▪ progressione durante precedente immunoterapia adiuvante ▪ precedente trattamento con agenti anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 nel setting metastatico; ▪ precedente terapia con iplimumab terminata per tossicità; ▪ metastasi cerebrali attive ▪ malattia autoimmune (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); ▪ trattamento con immunosoppressore sistemico (ad eccezione di corticosteroidi prednisone o equivalenti- ≤ 10mg/die)

[1] GU n.95 del 09-04-2020, GU n.224 del 26-09-2018 e GU n.70 del 24-03-2016; GU n. 295 del 17-12-2019 e GU n.188 del 28-07-2020 [2] GU n.108 del 10-05-2016, GU n.145 del 24-06-2017, GU n.121 del 12-05-2020 e GU n. 311 del 16-12-2020; GU n.289 del 10-12-2019

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA E PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

	Target therapy			
Nome commerciale	**TAFINLAR + MEKINIST**		**BRAFTOVI + MEKTOVI**	**ZELBORAF + COTELLIC**
Principio attivo	**Dabrafenib+Trametinib [3]**		**Encorafenib+Binimetinib [4]**	**Vemurafenib+Cobimetinib [5]**
Ditta Produttrice	Novartis Farma S.p.A.		Pierre Fabre	Roche
ATC	Dabrafenib: L01EC02; Trametinib: L01EE01		Encorafenib: L01EC03 Binimetinib: L01EE03	Vemurafenib: L01EC01 Cobimetinib: L01EE02
Formulazione	Dabrafenib: capsula rigida Trametinib: compressa rivestita con film		Binimetinib: compresse rivestite con film Encorafenib: capsule rigide	Compresse rivestite
Dosaggio	Dabrafenib: 50 mg, 75 mg; Trametinib: 0.5 mg, 2 mg		Binimetinib: 15 mg Encorafenib: 75 mg	Vemurafenib: 240 mg Cobimetinib: 20 mg
Categoria Terapeutica	Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi		Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi	Agenti antineoplastici, inibitori delle protein-chinasi
Indicazione oggetto di valutazione	Trattamento **adiuvante** di melanoma stadio III BRAFV600+, dopo resezione completa, in adulti	**Melanoma inoperabile o metastatico** BRAFV600+ in adulti	**Melanoma inoperabile o metastatico** con mutazione BRAF V600 in adulti	**Melanoma inoperabile o metastatico** con mutazione BRAF V600 in adulti
Posologia	Dabrafenib: 150 mg/bid Trametinib: 2mg/die Massimo 12 mesi	Dabrafenib: 150 mg/bid Trametinib: 2mg/die	Mektovi: 3 cpr /bdie (90mg) Braftovi: 6 cps/die (450 mg)	Vemurafenib: 1920 mg/die (8cpr) Cobimetinib : 60 mg/die (3cpr)
Innovazione terapeutica	INNOVATIVITA' (entrambe le specialità nel Fondo fino al 16/12/2022)	non valutato da AIFA ai fini dell'innovatività	valutato NON INNOVATIVO (Report innovatività AIFA presente)	non valutato da AIFA ai fini dell'innovatività
Farmaco orfano	No		No	No
Classificazione ai fini della rimborsabilità	H		H	H
Classificazione ai fini della fornitura	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Oncologo (RNRL).		Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Oncologo (RNRL).	Prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - Oncologo (RNRL).
Prezzo ex-factory, al netto di IVA 10%	Dabrafenib: 50 mg, 120 cps - € 5.914,26; 75 mg, 120 - cps: - € 8.871,39 Trametinib: 0,5 mg, 30 cpr - € 1.282,15; 2 mg, 30 cpr - € 5.128,61		Encorafenib: 75 mg 42 cps € 2.587,49 Binimetinib: 15 mg 84 cpr - € 2.393,35	Vemurafenib: 240 mg 56 cpr - € 2.300,00 Cobimetinib 20 mg 63 cpr - € 5.798,00
Ulteriori condizioni negoziali	Per entrambe le specialità: sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate. Eliminazione accordo PbR esistente nel melanoma avanzato.		Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate	Sconto SSN alle Strutture pubbliche e private accreditate PbR Tetto di spesa, considerando vemurafenib monoterapia vemurafenib+cobimetinib): € 36 Mln/24 mesi
Registro AIFA	***Criteri di eleggibilità, adiuvante:*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ solo melanoma primitivo della cute; ▪ qualsiasi mutazione BRAF V600 ▪ stadio IIIa, IIIb, IIIc, IIId ▪ paziente libero da malattia dopo chirurgia; ***Criteri di esclusione:*** ▪ paziente già trattato per malattia avanzata non operabile; ▪ precedente terapia con inibitore di BRAF e di MEK nel setting adiuvante; ▪ sindrome del QT lungo ▪ QTcF > 500 msec	***Criteri di eleggibilità, fase metastatica*** ▪ età: ≥18 anni ▪ melanoma primitivo della cute o delle mucose ▪ presenza mutazione BRAF V600 ***Criteri di esclusione:*** ▪ Interruzione di precedente inibitore di BRAF per progressione; ▪ Interruzione di precedente inibitore di MEK per progressione; ▪ utilizzo in precedenza della stessa terapia; ▪ Sindrome del QT lungo ▪ QTcF > 500 msec	***Criteri di eleggibilità, fase metastatica*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ melanoma primitivo della cute o delle mucose ▪ presenza mutazione BRAF V600; ***Criteri di esclusione:*** ▪ interruzione di precedente inibitore di BRAF per progressione; ▪ interruzione di precedente inibitore di MEK per progressione; ▪ utilizzo in precedenza della stessa terapia; ▪ funzionalità epatica moderata (Child Pugh B e Child Pugh C), ▪ QTcF > 500 msec; ▪ anamnesi di malattie degenerative retiniche e/o RVO	***Criteri di eleggibilità, fase metastatica*** ▪ età: ≥18 anni; ▪ Melanoma con mutazione BRAF V600; **Criteri di esclusione:** ▪ Interruzione di precedente dabrafenib o altro inibitore di BRAF per progressione; ▪ Interruzione di precedente inibitore di MEK per progressione; ▪ Utilizzo in precedenza della stessa terapia

[3] GU n.2 del 03-01-2017; GU n.5 del 07-01-2017 e GU n.294 del 16-12-2109 [4] GU n.95 del 09-04-2020 [5] GU n.256 del 03-11-2015; GU n.230 del 01-10-2016 e GU n.310 del 15-12-2020

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACIA E PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

Melanoma –Terapie adiuvanti

FARMACO		NIVO	PEMBRO	DAB+TRA
INDICAZIONE		Trattamento adiuvante del melanoma allo stadio III o IV, dopo resezione chirurgica	Melanoma, stadio III	Melanoma cutaneo BRAF V600m+, stadio III
RACCOMANDAZIONE		**Immunoterapia: POSITIVO DEBOLE (Figura 1)**		**POSITIVO FORTE (Figura 1)**
		Date le evidenze disponibili, l'utilizzo di PEMBRO è atteso nei pazienti con melanoma cutaneo, in cui si posizionano anche NIVO e, in presenza di mutazione BRAFV600, anche la target therapy. Nei pazienti con melanoma cutaneo e mutazione di BRAF, la scelta della terapia sarà il risultato della discussione tra Clinico e paziente e dovrà tenere in considerazione il profilo di tossicità dei diversi farmaci. Per quanto riguarda la scelta dell'immunoterapia da utilizzare nel melanoma, in assenza di confronti diretti e a fronte di evidenze che non permettono di stabilire differenze sostanziali, il GdL raccomanda di privilegiare quella a minor costo di farmaco.		
Elementi di valutazione				
Report AIFA valutazione innovatività		Sì (versione 1.0 – CTS aprile 2019)	Sì (versione 1.0 – CTS maggio 2019)	Sì (versione 1.0 – CTS aprile 2019)
Criteri prescrittivi AIFA		vedi Scheda pg. 7	vedi Scheda pg. 7	vedi Scheda pg. 8
Valore terapeutico aggiunto	**Bisogno terapeutico**	*IMPORTANTE - L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi importante.* (Report AIFA)	*IMPORTANTE - L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi importante.* (Report AIFA)	*IMPORTANTE - L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi importante.* (Report AIFA)
	Valore terapeutico aggiunto	*MODERATO - Nivolumab ha dimostrato un vantaggio rispetto a ipilimumab in termini di Relapse Free Survival [...] Non sono disponibili dati di OS sufficientemente maturi.* (Report AIFA)	*MODERATO - Keytruda ha dimostrato un vantaggio rispetto a placebo in termini di Relapse Free Survival. [...] Non sono disponibili dati riguardanti l'Overall Survival. Poiché la mediana di RFS non è stata ancora raggiunta nel braccio attivo, il valore terapeutico aggiunto di Keytruda in questa indicazione risulta di incerta entità e può essere, quindi, considerato moderato.* (Report AIFA)	*IMPORTANTE - Tafinlar in combinazione con Mekinist ha dimostrato rispetto al placebo un vantaggio in termini di Relapse Free Survival. [...] In considerazione dell'entità del vantaggio in termini di RFS, della disponibilità di un follow-up a lungo termine (mediana di 44 mesi) e del fatto che la combinazione ha mostrato un vantaggio in OS a 3 anni con un HR di 0,57 (0,42-0,79), il valore terapeutico aggiunto della combinazione Tafinlar/Mekinist in questa indicazione può essere considerato importante.* (Report AIFA)
	Qualità evidenze	*ALTA* (Report AIFA)	*ALTA* (Report AIFA)	*ALTA* (Report AIFA)
Place in therapy (Figura 1)	**Analisi evidenze del farmaco e delle altre opzioni in terapia (Tabella 3a e 3b)**	Vedi Figura 1 e Tabella 3	Vedi Figura 1 e Tabella 3	Vedi Figura 1 e Tabella 3
	Analisi costi del farmaco e delle altre opzioni in terapia (Tabella 4a)	La terapia dura al massimo un anno. Il consumo annuo di farmaco e relativi costi non variano in funzione del regime adottato (q2w o q4w). Regimi a frequenza ridotta sono associati a minori costi di somministrazione.	La terapia dura al massimo un anno. Il consumo annuo di farmaco e i relativi costi non variano in funzione del regime adottato (q3w o q6w). Regimi a frequenza ridotta sono associati a minori costi di somministrazione.	La terapia dura al massimo un anno. Terapia interamente orale (no costi di somministrazione)
N. pazienti attesi a regime (Figura 1)		Immunoterapie in adiuvante: n=196		DAB+TRA adiuvante:100

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Melanoma avanzato

FARMACO		NIVO	PEMBRO	VEMU+COBI	DAB+TRA	ENCO+BINI
INDICAZIONE		Melanoma inoperabile o metastatico in adulti	Melanoma inoperabile o metastatico in adulti	Melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600 in adulti	Melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600 in adulti	Melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600 in adulti
RACCOMANDAZIONE		Poiché la popolazione inclusa negli studi clinici non rispecchia interamente la popolazione attuale dato che, al tempo degli studi registrativi dei farmaci utilizzati nel setting metastatico gli stessi non erano utilizzati in eventuale fase adiuvante, il GdL ritiene di poter esprimere raccomandazioni solo in riferimento ai pazienti con melanoma avanzato, non precedentemente trattati in fase adiuvante (si rimanda alla Figura 1)				
Elementi di valutazione						
Report AIFA valutazione innovatività		No (valuta il GdL)	No (valuta il GdL)	No (valuta il GdL)	No (valuta il GdL)	Sì (versione 1.0 – CTS maggio 2019)
Criteri prescrittivi AIFA		vedi Scheda pg. 7	vedi Scheda pg. 7	vedi Scheda pg. 8	vedi Scheda pg. 8	vedi Scheda pg. 8
Valore terapeutico aggiunto	Bisogno terapeutico	Le terapie in valutazione rappresentano l'attuale standard di trattamento per il melanoma avanzato (inoperabile o metastatico), nel quale hanno apportato vantaggi di sopravvivenza. In pazienti con melanoma avanzato, dacarbazina (chemioterapia tradizionale) in prima linea produce una OS di circa 11 mesi (braccio di controllo dello studio CHECKMATE-066, Tabella 3c). Ad un confronto indiretto complessivo, ciascuno dei farmaci in valutazione ha prolungato la sopravvivenza. Nella valutazione del bisogno terapeutico di ciascun farmaco deve pertanto essere considerato, reciprocamente, che esistono opzioni che comportano vantaggi di sopravvivenza. Essendo comunque la patologia in esame incurabile, rimane sempre aperto il bisogno terapeutico derivante dalla necessità di opzioni di trattamento in grado di controllare sempre meglio la progressione di malattia, aumentando sempre più la sopravvivenza dei pazienti.				MODERATO: il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitori ha dimostrato in tre studi randomizzati (coBRIM, COMBI-v e COMBI-d) un'efficacia superiore alla monoterapia con il solo BRAF inibitore o MEK inibitore, con incremento della Sopravvivenza Globale. Attualmente permane un bisogno terapeutico in termini di nuove opzioni che possano ulteriormente incrementare la Sopravvivenza Globale.
	Valore terapeutico aggiunto (Tabella 3c)	Efficacia dimostrata a prescindere da mutazioni in tre studi in cui, rispettivamente, è stata dimostrata superiorità: -vs DAC (OS) -vs IPI (OS e PFS) -vs chemioterapia (OS) Migliore profilo sicurezza	Efficacia dimostrata a prescindere da mutazioni. Dimostrata superiorità vs IPI in termini di OS e PFS Migliore profilo sicurezza	Efficacia dimostrata in presenza di mutazioni BRAFV600E o V600K, in I linea. Dimostrata superiorità: - vs DAB+Placebo (PFS) -superiorità vs VEMU+placebo (OS) Necessità di assumere 11 compresse al giorno	Efficacia dimostrata in presenza di mutazioni BRAFV600E o V600K, in I linea. Dimostrata superiorità: -vs VEMU+Placebo (PFS) Necessità di assumere 5 compresse al giorno	SCARSO: Il valore terapeutico aggiunto va considerato rispetto alle attuali combinazioni BRAF/MEK inibitori attualmente standard of care in questo setting. Sulla base di confronti indiretti, con tutti i limiti legati a tale metodologia, il beneficio in termini di PFS (endpoint surrogato) è da considerarsi di entità scarsa sia rispetto a dabrafenib/trametinib che rispetto a vemurafenib/cobimetinib. L'apparente vantaggio in Overall Survival non risulta invece dimostrato con certezza. Si rileva, inoltre, la necessità di dover assumere 12 compresse al giorno. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto può essere considerato al massimo come scarso.
	Qualità evidenze (Tabella 3c)	Limite principale di trasferibilità: dosaggio diverso da quello autorizzato e controlli ad oggi non adeguati.	Limite principale di trasferibilità: dosaggio diverso da quello autorizzato, per l'unico RCT disponibile.	Limite principale di trasferibilità: controllo ad oggi non adeguato per entrambi gli studi	Limite principale di trasferibilità: per entrambi e controllo ad oggi non adeguato	MODERATA: COLUMBUS è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading in considerazione della scelta del comparatore.
Place in therapy (Figura 1)	Analisi evidenze del farmaco e delle altre opzioni in terapia (Tabella 3c)	Vedi Figura 1 e Tabella 4	Vedi Figura 1 e Tabella 4	Vedi Figura 1 e Tabella 4	Vedi Figura 1 e Tabella 4	Vedi Figura 1 e Tabella 4
	Analisi costi* del farmaco e delle altre opzioni in terapia (Tabella 4b)	Il consumo annuo di farmaco e relativi costi non variano in funzione del regime adottato (q2w o q4w). Regimi a frequenza ridotta sono associati a minori costi di somministrazione.	Il consumo annuo di farmaco e i relativi costi non variano in funzione del regime adottato (q3w o q6w). Regimi a frequenza ridotta sono associati a minori costi di somministrazione.	Terapia interamente orale (no costi di somministrazione)	Terapia interamente orale (no costi di somministrazione)	Terapia interamente orale (no costi di somministrazione)
N. pazienti attesi a regime* (Figura 1)		Immuno (atteso uso preponderante in I linea): n=174		BRAFi+MEKi (atteso uso preponderante in I linea): n=48		

*Il numero di pazienti nel *setting* metastatico, andando a regime, è atteso diminuire nel tempo rispetto allo storico, come conseguenza della diminuzione della quota di pazienti che accederanno alla fase metastatica a seguito di trattamento adiuvante.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA E PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

1. ANALISI DELLE EVIDENZE

1.1. Inquadramento della patologia

Il melanoma cutaneo, nella popolazione italiana, rappresenta il secondo tumore più frequente nei maschi di età <50 anni e il terzo più frequente nelle femmine di età <50 anni. Il trend di incidenza appare in aumento statisticamente significativo sia nei maschi (+4,4% per anno) che nelle femmine (+3,1% per anno). L'incidenza di melanoma delle mucose è inferiore al 2% dei casi. Il melanoma della coroide o uveale ha un'incidenza di 0,5-0,7/100.000 persone/anno e rappresenta il 70% dei tumori oculari[1].

Per la stadiazione del melanoma è disponibile il sistema dell'American Joint Cancer Committe (AJCC) 8° edizione[1].

Sulla base della stadiazione per dimensioni e invasività del tumore (stadio I-II - localizzato; stadio III - localmente avanzato; stadio IV - metastatico), 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].

Nel melanoma il gene di BRAF è mutato nel 45-50% dei casi e la mutazione più diffusa è la V600E (85-90% dei casi), seguita da V600K (<10%), V600D e V600R. L'attivazione oncogenica costitutiva di BRAF promuove la stimolazione continua e incontrollata della proliferazione cellulare. La presenza di mutazioni V600 a carico di BRAF ha un valore predittivo di sensibilità al trattamento con la target therapy di associazione (BRAF-inibitore + MEK-inibitore)[1].

La strategia di trattamento di elezione, qualora possibile, è la resezione chirurgica completa[1].

Nel setting adiuvante, prima dell'avvento delle nuove terapie, l'unica opzione terapeutica era l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza.

Nel setting metastatico immunoterapie e le associazioni di BRAFi e MEKi sono diventati il nuovo standard di trattamento, apportando vantaggi di sopravvivenza.

1.2. Evidenze disponibili sui farmaci in valutazione in fase adiuvante

1.2.1. Immunoterapie (NIVO e PEMBRO)

Nivolumab e pembrolizumab sono anticorpi monoclonali umanizzati diretti contro il recettore programmed death-1 (PD-1), un regolatore negativo dell'attività delle cellule T coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. I due farmaci bloccano l'interazione di PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, potenziando di conseguenza le risposte dalle cellule T, inclusa quella antitumorale[4,5].

Nivolumab adiuvante

Efficacia. L'RCT in doppio cieco CHECKMATE 238[6], è stato condotto in pazienti (età ≥ 15 anni; ECOG PS 0-1) già sottoposti a resezione completa di malattia (entro 12 settimane dalla randomizzazione) per melanoma in presenza di coinvolgimento linfonodale (stadio IIIB o IIIC) o con metastasi a distanza (stadio IV). Stadiazione secondo American Joint Committee on Cancer (stadiazione AJCC, 7° edizione). I pazienti sono stati arruolati a prescindere dai livelli di PD-L1 o di mutazioni.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nivolumab[i] ev o ipilimumabi ev, per un massimo di 12 mesi, con stratificazione per stadio di malattia[ii] e per livello di espressione in cellule tumorali di PD-L1[iii] [negativo o intermedio (<5%) vs. positivo (≥5%)].

---

[i] Nivolimab: 3 mg/kg q2w, ev. Ipilimumab: 10 mg/kg, ev q3w x4 dosi e poi q12w

[ii] Stratificazione per stadio IIIB o IIIC, stadio IV M1a o M1b, o stadio IV M1c, secondo i criteri AJCC

[iii] Determinazione dei livelli di PD-L1 sulla base di un cut off del 5%, con colorazione PD-L1 solo delle cellule tumorali, preferibilmente nella lesione resecata più di recente.

Endpoint primario era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS)[1] nella popolazione intention to treat (ITT) dopo un follow-up di almeno 36 mesi (studio time-driven). Una analisi ad interim pre-specificata era prevista dopo 18 mesi di follow-up. OS e DMFS erano endpoint esploratori.

Sono stati arruolati 906 pazienti con melanoma (85% cutaneo; 3,5% acrale; 3,2% mucosale; 8,6% altro) resecato allo stadio IIIB (34%), IIIC (47%) o IV (19%), di età mediana 54-56 anni (62% con livelli <5% di PD-L1 in cellule tumorali; 42% BRAF-mutati).

All'analisi ad interim (follow-up mediano 19,5 mesi), l'endpoint primario è stato incontrato secondo i criteri di significatività pre-stabiliti per questo cut off di analisi, ma non sono stati raggiunti i valori mediani di RFS. Nivolumab ha comportato una riduzione del rischio di recidiva o morte vs ipilimimab del 35% (HR 0,65; p<0,001)6.

Dopo un follow-up minimo di 4 anni, la RFS mediana è risultata aumentata in modo statisticamente significativo nel braccio sperimentale vs controllo di 28,3 mesi (52,4 vs 24,1 mesi), con una riduzione del rischio di morte o progressione del 29% (HR 0,71; p=0,0003)[7].

Ulteriori dettagli sono illustrati in Tabella 3a.

Non sono state rilevate differenze in termini di qualità della vita.

Sicurezza[6]**.** Al tempo dell'analisi ad interim, tutti i pazienti non stavano più ricevendo trattamento. I pazienti che hanno completato l'intero anno di trattamento sono stati il 60,8% nel braccio nivolumab e il 26,9% in quello ipilimumab. L'incidenza di pazienti che hanno interrotto lo studio per eventi avversi (nivolumab vs ipilimumab) è stata pari a 9,7 vs 42,6%.

La frequenza di eventi avversi di tutti i gradi è stata 96,9% vs 98,5% e i principali sono illustrati in Tabella 1.

L'incidenza di pazienti con eventi avversi di grado 3-4 è stata: 25,4% vs 55,2% e i più frequenti con nivolumab sono stati: infezioni ed infestazioni (2,7% vs 5,5%); rash (1,1% vs 3,5%); diarrea (2,4% vs 10,6%).

L'incidenza di pazienti con eventi avversi seri è stata 17,5% vs 40,4% e quelli più frequentemente riportati con nivolumab sono stati recidiva di melanoma (1,8%) e cellulite (1,5%). Quelli più frequenti con ipilimumab sono stati diarrea (7,7%) e colite (7,1%).

Sono stati somministrati farmaci immunomodulanti, per la gestione di eventi avversi, nel 45,1% dei pazienti nel braccio nivolumab e nel 79,2% di quelli nel gruppo ipilimumab. I corticosteroidi sono stati gli immunomodulanti più frequentemente utilizzati nei due bracci (31,6% vs 70,2% dei soggetti).

Tabella 1. Principali eventi avversi di tutti i gradi nello studio CHECKMATE-238 (eventi riportati con frequenza ≥ 10% nel braccio nivolumab)

	Nivolumab, %	Ipilimumab, %		Nivolumab, %	Ipilimumab, %
Fatigue	42,7	40,0	Artralgia	19,2	13,0
Astenia	15,9	15,5	Mialgia	13,9	6,8
Diarrea	36,9	54,5	Mal di testa	23,5	31,3
Nausea	23,0	28,0	Tosse	18,1	17,2
Dolore addominale	11,7	16,1	Ipotiroidismo	11,5	7,5
Costipazione	10,2	8,8			
Prurito	28,1	36,9			
Rash	25,4	33,1			
Infezione alte vie respiratorie	11,5	5,5			

Qualità. Lo studio non presenta particolari limiti. Si segnalano solo questi aspetti legati alla trasferibilità, seppur non abbiano comportato un downgrading della qualità: (i) utilizzo di un controllo, ipilimumab, che trova indicazione nel setting adiuvante solo in USA e non in EU; (ii) bassa trasferibilità del risultato nei

[1] Endpoint composito definito dal tempo dalla randomizzazione fino alla data della prima recidiva (metastasi locale, regionale o distante), nuovo melanoma primario o morte per qualsiasi causa.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA

sottogruppi di pazienti con melanoma diverso da quello cutaneo, in quanto scarsamente rappresentati (<1%). nivolumab è stato studiato ad un dosaggio funzione del peso corporeo. Attualmente sono approvati schemi di trattamento che prevedono dosi flat, sulla base di studi di sicurezza e farmacocinetica[8,9].

Pembrolizumab adiuvante

Efficacia. L'RCT in doppio cieco KEYNOTE-054 (o studio EORTC 1325)[10] è stato condotto in pazienti adulti (ECOG PS 0-1) già sottoposti a resezione completa di malattia (entro 13 settimane dalla randomizzazione) per melanoma cutaneo con coinvolgimento di linfonodi, senza metastasi a distanza, allo stadio IIIA (se stadio N1 presenza di almeno una micrometastasi di diametro >1 mm), IIIB o IIIC (stadiazione AJCC, 7° edizione). I pazienti sono stati arruolati a prescindere dai livelli di PD-L1 o di mutazioni.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere pembrolizumab[i] o placebo per circa 12 mesi, con stratificazione per stadio di malattia[ii] e per regione geografica.

Endpoint primario era la RFS[iii] nella popolazione ITT (409 eventi attesi) e, in caso di significatività statistica in questa analisi, anche nel sottogruppo di pazienti con tumore positivo per PD-L1[iv]. Sulla base dei risultati ad interim dello studio CHECKMATE 238 su nivolumab, il piano statistico del KEYNOTE 54 è stato modificato prevedendo una analisi ad interim dopo 395 eventi. Endpoint secondari erano prima la sopravvivenza libera da metastasi a distanza (DMFS) e la OS (significatività statistica definita sulla base di test gerarchici).

Sono stati inclusi 1.019 pazienti (età mediana 54), di cui l'84% positivi per PD-L1iv. Lo stadio di malattia più rappresentato era il IIIB (46%), seguito da IIIC con ≥ 4 linfonodi coinvolti (21%), IIIC con 1-3 linfonodi coinvolti (17%) e IIIA (15%).

Lo studio ha incontrato l'endpoint primario all'analisi ad interim e, sulla base di questa, è stato concluso precocemente secondo criteri predefiniti. Ad un follow-up mediano di 16,0 mesi, pembrolizumab ha ridotto in modo statisticamente significativo, vs placebo, il rischio di recidiva o morte[11] del 43% nella popolazione ITT (HR 0,57; p<0,0001) e del 46% in pazienti positivi per PD-L1 (HR 0,54; p<0,0001). L'analisi nel sottogruppo di pazienti negativi per PD-L1 era in linea con quella primaria (HR 0,47; IC95% 0,26-0,85). I valori mediani di RFS non erano ancora maturi. Le analisi per sottogruppo pre-specificate si sono mostrate in linea con il risultato primario. Nei pazienti allo stadio IIIA, la stima dell'effetto, sempre a favore di pembrolizumab, mostra maggior incertezza (ampio intervallo di confidenza, non significativo), tuttavia non è possibile trarre conclusioni in merito, data la scarsa numerosità di questi pazienti. L'analisi ITT principale è stata confermata in una analisi aggiornata chiesta da EMA dopo ulteriori 7 mesi follow-up (mediana 21,6 mesi), al raggiungimento degli eventi totali predefiniti inizialmente (HR 0,56; p<0,0001).

Dopo un follow-up mediano di 3 anni, la RFS nella popolazione *intention to treat* è risultata pari a 63,7% nel braccio pembrolizumab vs 44,1% in quello di controllo (HR 0,56; P<0,001). Analogo risultato è stato riscontrato nel sottogruppo pre-specificato dei pazienti positivi per PD-L1[12]. Dopo un follow-up mediano di 42,3 mesi, la RFS nella popolazione *intention to treat* è risultata pari a 59,8% vs 41,4% (HR 0,59; 95%IC 0,49-0,70). La DMFS nella popolazione *intention to treat* è risultata pari a 65,3% vs 49,4% (HR stratificato per stadio 0,60; p<0,0001)[13].

Non sono state rilevate differenze in termini di qualità della vita[14].

Ulteriori risultati sono illustrati in Tabella 3a.

---

[i] 200 mg ev, q3w, massimo 18 dosi, corrispondenti a circa 12 mesi di terapia

[ii] stadio IIIA, IIIB, IIIC con uno o tre nodi positivi, o stadio IIIC con quattro o più nodi positivi.

[iii] Endpoint composito definito dal tempo dalla randomizzazione fino alla data della prima recidiva (metastasi locale, regionale o distante), nuovo melanoma primario o morte per qualsiasi causa.

[iv] La positività per PD-L1 è stata definita in funzione del livello di espressione di PD-L1 sulla membrana delle cellule tumorali e delle cellule immunitarie associate al tumore, mediante un test anticorpale 22C3. Il livello di PD-L1 è stato valutato su una scala da 0 a 5 (con punteggi più alti che riflettono un livello più alto di espressione); è stato considerato un punteggio 2 o superiore (cioè colorazione su> 1% delle cellule) per indicare positività PD-L1.

Sicurezza. La durata mediana del trattamento è stata di circa un anno in ciascun braccio[11]. L'incidenza di pazienti con eventi avversi di tutti i gradi è stata 93,3% e 90,2% rispettivamente nel gruppo pembrolizumab e placebo; quella di pazienti con eventi avversi correlati al trattamento 77,8% e 66,1% rispettivamente. Gli eventi avversi correlati al trattamento più frequenti sono stati: fatigue o astenia (37,1% vs 33,3%); reazioni cutanee (28,3% vs 18,3%); rash (16,1% vs 10,8%); prurito (17,7% vs 10,2%); diarrea (19,1% vs 16,7%); artralgia (12,0% vs 11,0%); nausea (11,4% vs 8,6%); dispnea (5,9% vs 3,0%). La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata 14,7% vs 3,4%[10]. Gli eventi avversi immuno-correlati di tutti i gradi sono stati riportati in 37,3% vs 9,0% dei pazienti e i più frequenti sono stati: ipotiroidismo (14,3% vs 2,8%); ipertiroidismo (10,2% vs 1,2%). Gli eventi avversi immunocorrelati di grado 3-4 sono stati riportati in 7,1% vs 0,6% dei pazienti e il più frequente è stato la colite (2,0% vs 0,2%)[10].

La frequenza di interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari a 13,8% vs 2,2%[10].

Qualità. Lo studio non presenta particolari limiti. Seppur in assenza di downgrading della qualità, si segnala (i) il follow up limitato; (ii) l'assenza di trasferibilità per pazienti con melanoma non cutaneo, in quanto non inclusi nello studio; (iii) lo schema 400 mg q6w non era previsto nello studio principale; è stato autorizzato sulla base di uno studio di farmacocimentica[15].

1.2.2. Target therapy: DABRAFENIB+TRAMETINIB

Dabrafenib è un inibitore delle RAF chinasi. Trametinib è un inibitore della chinasi MEK1 e MEK2.

L'associazione trametinib+dabrafenib ha mostrato attività anti-tumorale in vitro nelle linee cellulari di melanomi positivi alla mutazione BRAFV600[16,17].

Efficacia. L'RCT in doppio cieco COMBI-AD[18] è stato condotto in pazienti adulti (ECOG 0,1) già sottoposti a resezione completa di malattia (entro 12 settimane dalla randomizzazione) per melanoma cutaneo allo stadio IIIA (se metastasi linfonodali >1 mm), IIIB o IIIC melanoma cutaneo (stadiazione AJCC, 7° edizione) e con mutazione BRAF, V600E o V600K, confermata nel tumore primario o nel tessuto linfonodale, con analisi molecolare centralizzata.

I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere, per 12 mesi, terapia orale con dabrafenib (150 mg bid) + trametinib (2 mg/die) o placebo (2 compresse), con stratificazione per tipo di mutazione di BRAF (V600E or V600K) e per stadio di malattia (IIIA, IIIB, or IIIC).

Endpoint primario era la RFS[i] nella popolazione ITT (460 eventi attesi) e, in caso di significatività statistica, sarebbe stato testato l'endpoint secondario OS (test gerarchico). Altro endpoint secondario era la DMFS.

Sono stati arruolati 870 pazienti (età mediana 50-51; 91% ECOG 0-1) con mutazione BRAF V600E (91%) o V600K (9%) e allo stadio IIIA (18%), IIIB (41%), IIIC (40%).

Al cutoff di analisi primaria (follow-up mediano 2,8 anni), lo studio ha raggiunto l'endpoint primario e l'associazione dabrafenib+trametinib ha ridotto il rischio di recidiva o morte del 53% (HR 0,47; p<0.001) La RFS mediana non era ancora raggiunta nel braccio sperimentale vs 16,6 mesi in quello placebo[18].

Allo stesso cutoff, è stata condotta l'analisi ad interim di OS che, a 3 anni è risultata pari a 86% vs 77% (HR 0,57; p=ns)[18] senza tuttavia raggiungere livelli di significatività statistica secondo i criteri predefiniti.

La frequenza di metastasi a distanza o morte è stata più bassa nel braccio sperimentale vs placebo (25% vs. 35%; HR, 0,51; p<0,001; DMFS mediana non raggiunta)[18].

Dopo un follow-up mediano (associazione vs placebo) di 44 vs 42 mesi, i valori di RFS erano sovrapponibili a quelli dell'analisi primaria (HR, 0,49; 95 % CI, da 0,40 a 0,59; mediana non ancora raggiunta con la target therapy). Il rischio di metastasi a distanza o morte è stato ridotto del 47% dall'associazione vs placebo [HR 0,53 (95% CI, 0,42-0,67); DMFS mediana non raggiunta][19].

Ad un follow-up di 5 anni, il valore mediano di RFS non è stato ancora raggiunto nel braccio sperimentale; la riduzione del rischio di recidiva o morte è stata del 49% (HR 0,51 (95% IC, 0.42–0.61))[20].

---

[i] Endpoint composito definito dal tempo dalla randomizzazione fino alla data della prima recidiva (metastasi locale, regionale o distante), nuovo melanoma primario o morte per qualsiasi causa.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA E PROTESICA

Ulteriori dettagli in Tabella 3a.

Non sono state rilevate, nel complesso, differenze statisticamente significative tra i due bracci nell'autovalutazione da parte del paziente di parametri pre-specificati pertinenti alla qualità di vita (mobilità, cura di sé, attività abituali, dolore o disagio e ansia o depressione e una scala VAS per l'autovalutazione dello stato di salute)[21].

Sicurezza[18]**.** La durata mediana di trattamento è stata pari a 11,0 con dabrafenib+trametinib vs 10,0 con placebo. La percentuale di pazienti con eventi avversi è stata 97% vs 88% e i più frequenti (≥ 15%) sono stati: piressia (63% vs 11%); fatigue (47% vs 28%); nausea (40% vs 20%); mal di testa (39% vs 24%); brividi (37% vs 4%); diarrea (33% vs 15%); vomito (28% vs 10%); artralgia (28% vs 14%); rash (24% vs 11%); tosse (17% vs 8%); mialgia (16% vs 9%); elevate ALT (15% vs 1%); sindrome simil-influenzale (15% vs 7%).

Eventi avversi di grado 3-4 sono stati riportati con maggior frequenza nel braccio dabrafenib+trametinib rispetto a quello placebo (41% vs 14%) e i più frequenti sono stati: ipertensione (6% vs 2%); piressia (5% vs <1%); fatigue (4% vs <1%); elevate transaminasi (ALT e AST: per ciascuna 4% vs <1%).

Nel braccio dabrafenib+trametinib una maggior percentuale di pazienti è andato incontro a interruzione dose per eventi avversi (66% vs 15%) e a interruzione trattamento per eventi avversi (26% vs 3%).

Qualità. Lo studio non presenta particolari limiti. Seppur in assenza di downgrading della qualità, si segnala: (i) assenza di trasferibilità per pazienti con melanoma non cutaneo e per pazienti con mutazioni di BRAF diverse da V600E o V600K, in quanto non inclusi nello studio.

1.3. Evidenze disponibili sui farmaci valutati in fase avanzata

1.3.1. Immunoterapie (NIVO e PEMBRO)

NIVO e PEMBRO 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 inibiscono l'interazione di PD-1 con il ligando PD-L1 di tale recettore, potenziano la risposta immunitaria mediata dalle cellule T, inclusa quella anti-tumorale.

IPI inibisce l'antigene 4 del linfocita T citotossico (CTLA-4), un regolatore negativo dell'attività delle cellule T. Pertanto, IPI promuove l'attività immunitaria antitumorale da parte delle cellule T.

Nivolumab per melanoma avanzato

Efficacia. NIVO (3 mg/kg, ev, fino a progressione) è stato studiato in pazienti adulti con melanoma avanzato, non resecabile o metastatico (ECOG 0-1; escluso melanoma oculare) come terapia prima linea in due RCT di fase III (CHECKMATE-066 e 067) e in linee successive alla prima nello studio CHECKMATE 037.

Studio CheckMate 066[22]: RCT in doppio cieco su 418 pazienti con melanoma avanzato BRAFwt, (61% stadio M1c; 58% LDH normale; 64,6% non positivi per PD-L1), precedentemente non trattati per la fase avanzata (17% aveva ricevuto precedente terapia adiuvante). L'endpoint primario era la OS nella popolazione ITT. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere NIVO oppure DAC[i], entrambi fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento poteva proseguire dopo progressione in presenza di beneficio clinico e di un accettabile profilo di sicurezza. Stratificazione per stato PD-L1[ii] (positivo o negativo) e per stadio metastatico (M0, M1a, or M1b vs. M1c).

Lo studio è stato interrotto prematuramente su raccomandazione della *Data And Safety Monitoring Committee* dopo una analisi ad interim non pianificata (follow-up fino a 16,7 mesi), in cui la OS mediana non era raggiunta nel braccio NIVO vs 10,8 mesi nel braccio di controllo (HR 0,42; p<0,001). Dopo un

[i] DAC: ev, 1000 mg/m2 ogni 3 settimane

[ii] Livelli di PD-L1 positivi se almeno il 5% di cellule tumorali esprime in superficie PD-L1 (saggio immunoistochimico)

follow-up mediano (NIVO vs DAC) di 32,0 vs 10,9 mesi, la OS mediana è risultata pari a 37,3 vs 11,2 mesi [HR 0,5 (95% IC, 0,40-0,63+). La PFS mediana è stata pari a 5,1 vs 2,2 mesi (HR 0,43; p<0,001).
Il tempo mediano dalla randomizzazione al successivo trattamento è risultato pari a 22,2 mesi nel braccio nivolumab vs 3,8 mesi in quello dacarbazina[23].
NIVO ha prolungato il tempo al peggioramento della qualità della vita[24].

Studio CheckMate 067[25]: RCT in doppio cieco su 945 pazienti (58.0% stadio M1c; 63,9% livelli LDH normali; 68,5% BRAFwt; and 76,4% non positivi per PD-L1), non precedentemente trattati per la fase avanzata. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere NIVO; NIVO+IPI[i]; o IPI[ii], ciascuno fino a progressione o tossicità inaccettabile. La terapia poteva continuare dopo progressione in presenza di beneficio clinico e di un accettabile profilo di sicurezza. Stratificazione per stato PD-L1[iii] (positivo o negativo), per stadio metastatico (M0, M1a, or M1b vs. M1c) e per mutazioneBRAFV600 (presente vs assente).
Endpoint co-primari erano OS (analisi *time-driven*, dopo follow-up 28 mesi) e PFS (analisi *time-driven* dopo follow-up di 9 mesi) nella popolazione ITT, per la comparazione NIVO vs IPI. Dopo un follow-up di circa 12 mesi, è stata incontrata la superiorità di NIVO vs IPI in termini di PFS (mediana 6,9 vs 2,9 mesi; HR 0,57; p<0,001)[25]. Dopo un follow-up minimo pre-definito di 28 mesi, NIVO ha ridotto il rischio di morte vs IPI del 37% (analisi primaria finale di OS: HR 0,63; p<0.001; 72% degli eventi previsti)[26]. Dopo un follow-up minimo di 4 anni, la OS mediana (NIVO vs IPI) è stata di 36,9 vs 19,9 mesi (HR 0,65; p<0·0001). In una analisi post hoc, l'intervallo libero da trattamento dopo la terapia in studio è stato simile nei bracci NIVO ed IPI (1,7 vs 1,9 mesi)[27]. Non sono state riscontrate differenze in termini di qualità della vita[28].

Studio CheckMate 037[29]: RCT in aperto su 405 pazienti (76% stadio M1c; livelli LDH normali nel 49% nel braccio NIVO e 65% nel controllo; 78% BRAFwt; 50% negativi per PD-L1) precedentemente trattati per la fase avanzata con un anti-CTLA-4 (classe di farmaci cui appartiene IPI) o, in presenza di mutazione BRAFV600, anche con un BRAF inibitore. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a ricevere NIVO oppure chemioterapia a scelta dello sperimentatore (ICC)[iv] fino a progressione o tossicità inaccettabile. Il trattamento poteva proseguire dopo la progressione in caso di beneficio clinico a fronte di un accettabile profilo di sicurezza. Gli endpoint co-primari erano OS e ORR valutata da un comitato di revisione radiologica indipendente. Le stime di ORR sono da ritenersi non comparative. Dopo un follow-up di circa 2 anni, non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa in termini di OS (NIVO vs ICC: mediana 15,7 vs 14,4 mesi; HR 0,95; p=ns)[30].

Sicurezza.

Studio CheckMate 066[22]. 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 067[25]. 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 037[29]. La durata mediana del trattamento (NIVO vs ICC) è stata di 4,7 vs 2,0 mesi. La frequenza di eventi avversi correlati al trattamento è stata del 68% vs 79%. Gli eventi avversi insorti con

[i] 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.
[ii] IPI: ev, 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi.
[iii] Livelli di PD-L1 positivi se almeno il 5% di cellule tumorali esprime in superficie PD-L1 (saggio immunoistochimico)
[iv] ICC: dacarbazina ev 1000 mg/m2 ogni 3 settimane o carboplatino AUC6 ev + paclitaxel ev 175 mg/m2 ogni 3 settimane

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA

frequenza >10% con NIV sono stati: fatigue (25% vs 34%), prurito (16% vs 2%) e diarrea (11% vs 4%). 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%.

Qualità. La principale criticità di tutti gli studi è l'utilizzo di un dosaggio aggiustato per peso corporeo, diverso dalla dose flat autorizzata (limite di trasferibilità). Inoltre, nello studio CheckMate 066 sono individuate altre due criticità: interruzione precoce non pre-pianificata (limiti precisione risultati) e utilizzo di un controllo non più adeguato allo stato attuale, ovvero dacarbazina (limite trasferibilità). Solo per l'uso di NIVO in prima linea, la presenza di due studi positivi con risultati sovrapponibili è un elemento di upgrading della qualità.

Pembrolizumab per melanoma avanzato

Efficacia (KEYNOTE 006[31] PEMBRO vs IPI in prima linea). RCT di fase III, in aperto condotto in pazienti con melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) precedentemente trattati con non più di un trattamento, che non includa ipilimumab, per malattia avanzata. 834 pazienti (64% BRAFwt; circa 66% stadio M1c; circa 67% LDH normale) sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere PEMBRO 10 mg ogni 2 settimane (PEM10q2w), PEMBRO 10 mg ogni 3 settimane (PEM10q3w) oppure IPI. Stratificazione per ECOG
(0 versus 1), linea di terapie (I vs II) e livelli PD-L1 (positive vs negativo).

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 pre-pianificata. Dopo un follow-up mediano di 7,9 mesi, la PFS mediana è risultata aumentata in modo statisticamente significativo da entrambi i regimi di dosaggio di PEMBRO e la PFS mediana è risultata pari a 5,5 mesi (PEM10q2w), 4,1 mesi (PEM10q3w) e 2,8 mesi (IPI); HR 0,58; p<0,00001 per entrambe le comparazioni. Alla seconda analisi ad interim di OS (valori mediani non raggiunti; analisi non in cieco), lo studio è stato chiuso prematuramente per raggiunti limiti efficacia (HR 0,63; p<0.0005). Dopo la seconda analisi ad interim è stato aperto il cieco e permesso cross-over[31]. All'analisi finale, dopo follow-up mediano di 22,9 mesi, la superiorità in termini di OS è stata confermata per P10q2w (mediana non raggiunta; HR 0,68, p=0·0009) e per P10q3w (mediana non raggiunta; HR 0,68; p=0·0008) vs IPI (mediana 16,0 mesi)[32].

Dopo un follow-up di 5 anni, una analisi di OS di PEMBRO (due dosaggi studiati combinati) vs IPI, ha confermato la superiorità di PEMBRO nella popolazione generale. Analisi per sottogruppo hanno evidenziato assenza di significatività nella sottopopolazione in seconda linea[33].

Sicurezza (KEYNOTE 006). Il tempo mediano in trattamento è stato di 6,0 mesi con PEMBRO vs 2,1 mesi con IPI[33]. 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 PEMBRO 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%[31].

1.3.2. Target therapy: BRAFi + MEKi (Vemu+Cobi, Dab+Tra, Enco+Bini)

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.

VEMU, DAB ed ENCO sono target therapy anti-BRAF attive in presenza di mutazioni di tipo BRAFV600. Questi farmaci sono indicati, rispettivamente, in associazione COBI, TRA e BINI, inibitori della chinasi MEK, effettore intermedio della via delle MAP-chinasi.

Vemurafenib + Cobimetinib per melanoma avanzato

Efficacia (studio CoBRIM). L'RCT di fase III CoBRIM è stato condotto in doppio cieco in 495 pazienti con melanoma avanzato (inoperabile o metastatico), precedentemente non trattato, con mutazione BRAF V600E o V600K e ECOG PS 0-1 (principali criteri 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)[34]. I pazienti (circa 60% stadio M1c; 43-46% LDH elevato) erano randomizzati (1:1) a ricevere VEMU 960 mg bid in associazione a COBI (60 mg/die per 21 giorni, cicli da 28 giorni) o in associazione a PBO. Non era previsto cross-over. L'endpoint primario era la PFS (analisi ITT, dello sperimentatore).

All'analisi primaria finale predefinita[34], 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 VEMU+PBO 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)[35] (Tabella 3c). I risultati sono stati confermati dopo un follow-up di 5 anni [OS mediana: 22,5 vs 17,4 mesi; HR 0,80 (95% IC: (0,64–0,99)][36].

La qualità della vita nei due bracci è risultata comparabile[37].

Sicurezza. Nello studio CoBRIM[38], dopo un follow-up mediano di 18,5 mesi, la percentuale di pazienti con eventi avversi di tutti i gradi (VEMU+COBI vs VEMU+PBO) è stata pari a 99,2% vs 98,0% e i più frequenti (≥20% in uno dei bracci) sono stati: rash (72,5% vs 67,5%); diarrea (60,7% vs 33,3%); fotosensibilità (47,8% vs 37,8%); nausea (42,5% vs 26,0%); artralgia (38,1% vs 41,9%); fatigue (36,8% vs 33,3%); aumento CPK ematica (35,2% vs 2,8%); piressia (28,7% vs 24,0%); retinopatia seria (27,1% vs 3,7%); aumento ALT (26,3% vs 17,9%); vomito (25,5% vs 13,8%); aumento AST (24,3% vs 12,6%); aumento gamma-GLT (21,9% vs 17,9%); diminuzione appetito (20,2% vs 20,3%); alopecia (16,6% vs 30,5%); ipercheratosi (10,1% vs 27,2%); diminuita frazione di eiezione (11,7% vs 5,3%); prolungamento tratto Qt (4,5% vs 5,3%); carcinoma a cellule squamose cutaneo (4,0% vs 12,6%); cheratoacantoma (1,6% vs 9,3%).

La frequenza di eventi avversi di grado ≥3 è stata pari a 75,3% vs 61,4% e i più frequenti (>5%) con VEMU+COBI sono stati: rash (17,0% vs 16,3%); gamma-GLT (14,6% vs 10,2%); aumento PCK ematica (12,1% vs 0,4%); aumento ALT (11,3% vs 6,1%); aumento ASP (8,9% vs 2,0%) diarrea (6,5% vs 0,8%).

Nel braccio sperimentale (VEMU+COBI), l'interruzione del trattamento per eventi avversi è stata pari a 17,8% per VEMU, 21,5% per COBI e 16,6% per VEMU+COBI.

Il tempo mediano all'insorgenza degli eventi avversi è stato <1 mese per tutti gli eventi ad eccezione dell'elevamento degli enzimi epatici, riscontrati dopo una mediana di 1,4 mesi. Il primo evento avverso di grado ≥3 è stato riscontrato dopo una mediana di 0,8 mesi in ciascun braccio.

Dabrafenib + Trametinib per melanoma avanzato

Efficacia. L'efficacia dell'associazione DAB (150 mg/bid) + TRA (2 mg/die) è stata studiata in prima linea vs DAB 150 mg/die + PBO nello studio in doppio cieco COMBI-d (endpoint primario: PFS) e vs VEMU 960 mg bid + PBO nello studio in aperto COMBI-v (endpoint primario: OS). Entrambi gli studi sono stati condotti in pazienti con melanoma avanzato, con mutazione BRAF V600E o V600K (ECOG 0-1; 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 LDH. Non era consentito cross over.

COMBI-d[39] (DAB+TRA vs DAB+PBO): sono stati randomizzati 423 pazienti (66% stadio M1c; 64,5% LDH normale). All'analisi primaria (follow-up mediano 9 mesi), la PFS mediana (associazione vs controllo) è stata aumentata in modo statisticamente significativo da DAB+TRA vs DAB+PBO (9,3 vs 8,8 mesi; HR 0,75; p=0,03)[39]. Dopo un follow-up mediano di 17 mesi la PFS mediana, è stata di 11,0 vs 8,8 mesi (HR

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA

0,67; p=0·0004). La OS mediana (analisi finale) è stata di 25,1 vs 18,7 mesi (HR 0,71; p=0,0107)[40]. Dopo un follow-up mediano di 22,1 mesi, la OS mediana nel braccio DAB+TRA è divenuta 26,7 mesi[41].

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 il parametro "*global health*" e per il controllo del dolore[42].

COMBI-v[43] (DAB+TRA vs VEMU+PBO): sono stati randomizzati 704 pazienti (61% stadio M1c; 67% LDH normale). Dopo un follow-up mediano di 11 e 10 mesi, rispettivamente, con l'associazione e il controllo, è stato misurato un vantaggio statisticamente significativo di OS per DAB+TRAM vs VEMU+PBO all'analisi ad interim pre-definita (HR 0,69; p=0,005). Dopo tale analisi lo studio è stato interrotto precocemente perché raggiunti limiti di efficacia pre-definiti. A questo cut-off, la OS mediana non è stata raggiunta con l'associazione vs 17 mesi con VEMU[43]. Dopo un follow-up mediano di 22,1 mesi, la OS mediana nel braccio DAB+TRA è divenuta 26,1 mesi[41]. La PFS mediana è stata di 11,4 vs 7,3 mesi (HR 0,56; p<0,001)[43]. 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 VEMU+PBO per la maggior parte dei domini di tutti e tre i questionari durante il trattamento e alla progressione[44].

Dopo un follow-up di 5 anni, è stata condotta una analisi combinata di COMBI-d e COMBI-v, in cui la OS mediana tra i pazienti trattati con DAB+TRA è risultata pari a 25,9 mesi[45].

Sicurezza. Nel corso degli studi di fase III, la frequenza di eventi avversi (associazione vs controllo) è stata 95% vs 95% nel COMBI-d 98% vs 99% nel COMBI-v[43]. Gli eventi avversi più frequenti insorti con l'associazione DAB+TRA sono stati:

Nello studio COMBI-d[39] (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 VEMU+PBO)[43]: 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.

Encorafenib + Binimetinib per melanoma avanzato

Efficacia. L'RCT di fase 3 in aperto COLUMBUS[46] è stato condotto in pazienti con melanoma non resecabile o metastatico (cutaneo o di origine primaria non nota), con mutazione di BRAF V600E o V600K (ECOG 0-1) e che fossero naive da precedenti trattamenti o in progressione dopo una prima linea con immunoterapia.

La randomizzazione è stata stratificata per stadio di malattia, punteggio ECOG e tipo di mutazione (V600E o V600K). Dopo emendamento, la stratificazione per mutazione è stata sostituita da stratificazione per precedente trattamento con immunoterapia (sì o no).

Lo studio ha previsto 2 parti: parte 1: i pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti trattamenti orali: ENCO 450 mg/die + BINI 45 mg/bid (ENCO45+BINI); VEMU 960 mg/bid (VEMU); (ii) ENCO 300 mg/die (ENCO300). L'endpoint primario era la PFS (determinazione ITT, indipendente e in cieco), per dimostrare la superiorità di ENCO450+BINI vs VEMU (comparazione primaria) e la superiorità di ENCO450+BINI vs ENCO300 (comparazione secondaria, effettuabile solo se incontrato l'endpoint nella

primaria); parte 2: i pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei seguenti trattamenti orali: ENCO 300 mg/die + BINI 45 mg/bid (ENCO300+BINI) o ENCO300.

Risultati parte 1: sono stati arruolati 577 pazienti (63% allo stadio M1c; 30% precedentemente trattati; 4% aveva ricevuto una precedente immunoterapia; circa il 73% LDH normale).

Dopo un follow-up mediano di 16,6 mesi[46], la PFS mediana (analisi finale predefinita) è risultata pari a 14,9 mesi (ENCO450+BINI), 7,3 mesi (VEMU) e 9,6 mesi (ENCO300). La significatività statistica è stata raggiunta per la combinazione ENCO450+BINI vs VEMU (HR 0,54; p<0·0001), ma non per ENCO450+BINI vs ENCO 300 (HR 0,75; p=ns). Dopo un follow-up mediano di 36,8 mesi[47] ENCO450+BINI ha aumentato la OS in modo statisticamente significativo vs VEMU (33,6 vs 16,9 mesi; HR 0,61; p<0·0001), ma non vs ENCO300 (33,6 vs 23,5 mesi; HR 0,81; p=ns). I trattamenti ricevuti dopo la fine dello studio sono stati, in ordine di frequenza, l'immunoterapia, altre terapie target anti-BRAF e la chemioterapia[48].

L'analisi dei questionari sulla qualità della vita ha evidenziato un rallentamento del deterioramento della qualità nei pazienti trattati con ENCO+BINI vs controllo[49].

Sicurezza. Nello studio COLUMBUS, la durata mediana di trattamento è stata pari 51 settimane (ENCO450+BINI) vs 27 settimane (VEMU) vs 31 settimane (ENCO300)[50]. La frequenza di pazienti con eventi avversi di tutti i gradi è stata, rispettivamente nei tre bracci, pari a 98,4% vs 100% vs 99,5% e più frequenti (>15% nel braccio della combinazione) sono illustrato in Tabella 2[48].

Tabella 2. Eventi avversi più frequenti nello studio COLUMBUS (>15% nel braccio ENCO450+BINI)

	ENCO450+BINI	VEMU	ENCO 300
	98,4	100	99,5
Nausea	43,8	34,9	38,5
Diarrhea	38,5	34,4	15,1
Vomiting	31,8	16,1	29,2
Fatigue	29,7	30,6	26,0
Arthralgia	28,6	46,2	45,3
Aumento CPK ematica	26,0	0	1,0
Headache	25,5	19,9	28,6
Constipation	25,0	0,5	0
Asthenia	21,9	18,8	21,9
Pyrexia	19,8	28,5	16,7
Myalgia	16,1	1	19
Rash	16,1	30,1	20,8
Hyperkeratosis	15,1	29,0	40,1

La frequenza di eventi avversi di grado III/IV è stata, rispettivamente, pari a 68,2% vs 65,6% vs 67,7% e i più frequenti nel braccio della combinazione sono stati: aumento CPK ematica (7,8% vs 0 vs 0) e piressia (3,6% vs 0 vs 1,0%)[48].

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

2. PLACE IN THERAPY

Il place in therapy dei farmaci è rappresentato in Figura 1, tenendo conto per ciascun farmaco dei criteri di eleggibilità definiti nel rispettivo registro AIFA, qualora previsto.

2.1. Analisi delle evidenze del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

2.1.1. Terapie adiuvanti per il melanoma (Tabella 3)

Nivolumab e pembrolizumab sono due immunoterapie che trovano indicazione come trattamento adiuvante del melanoma dopo resezione completa, a prescindere dallo stato mutazionale. Dabrafenib+trametinib è una target therapy di associazione, indicata come trattamento adiuvante, dopo resezione completa, del melanoma positivo per mutazione BRAF V600.

Queste tre terapie sono diventate lo standard di trattamento in tale setting.

Sia le immunoterapie che la target therapy hanno dimostrato un vantaggio di efficacia in termini di RFS in pazienti con melanoma, dopo resezione completa.

Nivolumab è stato studiato in pazienti con diverse tipologie di melanoma (85% cutaneo; 3,5% acrale; 3,2% mucosale; 8,6% altro), allo stadio IIIB (34%), IIIC (47%) o IV (19%). I pazienti sono stati selezionati a prescindere dai livelli di PD-L1 e di mutazione di BRAF. La maggioranza dei pazienti arruolati presentava melanoma cutaneo allo stadio III. Le analisi secondarie di RFS in funzione di diversi livelli di PD-L1 si sono mostrate in linea con quella principale. I dati di OS non sono ancora maturi. Gli schemi di trattamento approvati, con dose flat, sono stati oggetto di studi di farmacocinetica che ne hanno dimostrato l'equivalenza con le dosi originalmente testate nello studio di confronto con ipilimumab.

Pembrolizumab è stato studiato in soli pazienti con melanoma cutaneo allo stadio III e con coinvolgimento linfonodale, selezionati a prescindere dallo stato mutazionale di BRAF. La maggioranza dei pazienti arruolati presentava livelli positivi di PD-L1. La positività per PD-L1 è stata definita in funzione del livello di espressione di PD-L1 sulla membrana delle cellule tumorali e delle cellule immunitarie associate al tumore, mediante un test anticorpale 22C3, considerando positivo un punteggio $\geq$ 2 (cioè colorazione su> 1% delle cellule). Nello studio l'efficacia è stata dimostrata nell'intera popolazione, a prescindere dai livelli di PD-L1, e nel sottogruppo di pazienti positivi per PD-L1. L'efficacia di pembrolizumab è stata dimostrata alla posologia di 200 mg q3w. La posologia 400 mg q6w è stata oggetto di uno studio di farmacocinetica.

L'associazione **dabrafenib+trametinib** è stata studiata in soli pazienti con melanoma cutaneo allo stadio III in presenza di coinvolgimento linfonodale e in presenza di mutazione BRAF V600E (91%) o V600K (9%). L'analisi di OS non ha raggiunto il livello di significatività statistica previsto all'analisi ad interim e tuttora i dati non sono maturi per l'analisi finale.

Il follow-up più esteso è quello relativo allo studio sulla target therapy, rispetto a quelli degli studi sulle immunoterapie.

In Tabella 3 sono illustrati i principali risultati di efficacia più aggiornati ad oggi.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Tabella 3. Analisi delle evidenze sulle terapie adiuvanti per il melanoma

Farmaci	Indicazione in adiuvante (AIFA)	Innovatività	Studio	Tipo melanoma incluso	Stadio	Endpoint primario	Controllo	Analisi		RFS Farmaco	RFS Controllo	RFS Δ, HR, p	Note/Altri risultati
NIVOLUMAB	Melanoma stadio III/IV	Sì	**CHECKMATE 238**[6,7] RCT fase III, doppio-cieco Follow-up minimo 24 mesi	Cutaneo (85%) Acrale (3,5%) Mucosale (3,2%) Altro (8,6%)	IIIB, IIIC, IV	**RFS**	Ipilimumab	**ITT**	**Mediana, mesi**	52,4	24,1	+28,3 mesi HR 0,71 p=0,0003	Nivolumab studiato a dose 3 mg/kg q2w **DMFS a 48 mesi:** 59,2% vs 53,3%
									% 48 mesi	51,7%	41,2%		
PEMBROLIZUMAB	Melanoma stadio III	Sì	**KEYNOTE-054**[10,11,12] RCT fase III, doppio-cieco Follow-up mediano: 21,6 mesi (ITT) 16,0 mesi (PD-L1+)	Cutaneo (84% PD-L1+)	IIIA*, IIIB, IIIC	**RFS** (ITT e PD-L1+)	Placebo	**ITT**	**% 42 mesi**	59,8%	41,4	HR 0,59 p<0,0001 stratificato	Pembrolizumab studiato a 200 mg q3w **DMFS (follow-up 3 anni), ITT:** HR 0,55; p<0,001
								PD-L1+	**% 42 mesi**	61,4%	44,1%	HR 0,59 p<0,001 stratificato	
DABRAFENIB +TRAMETINIB	Melanoma cutaneo BRAF V600m+ stadio III	Sì	**COMBI-AD**[18,19,20] RCT fase III, doppio-cieco Follow-up mediano >40 mesi	Cutaneo (BRAF V600E o V600K)	IIIA*, IIIB, IIIC	**RFS**	Placebo	**ITT**	**mediana, mesi**	NR	16,6	HR 0,51 (95% IC, 0.42–0.61)	**DMFS a 5 anni:** 65% vs 54% HR 0,55 (95% CI, 0.44 to 0.70) **OS a 3 anni:** 86% vs 77%, HR 0,57 (la significatività statistica non incontra i limiti pre-definiti); i dati non sono ancora del tutto maturi.
									% 48 mesi	55%	38%		
									% 60 mesi	52%	36%		

*con almeno una metastasi linfonodale di dimensioni >1 mm. **DMFS:** sopravvivenza libera da metastasi a distanza; **ITT:** intention to treat; **NR:** non raggiunto; **OS:** sopravvivenza globale; **RFS:** sopravvivenza libera da recidiva

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

2.1.2. Terapie per melanoma avanzato (Tabella 4)

Tutti gli studi disponibili sono stati condotti in pazienti con melanoma avanzato, prevalentemente allo stadio IVM1c e con valori di LDH entro il limite superiore della norma.

Le tre terapie target di associazione hanno tutte dimostrato superiorità vs vemurafenib monoterapia in pazienti con melanoma avanzato con mutazione BRAF V600E o V600K: VEMU+COBI ed ENCO+BINI in termini di PFS e DAB+TRA in termini di OS. VEMU+COBI e DAB+TRA sono stati studiati in I linea, mentre ENCO+BINI è stato studiato in una popolazione in cui la maggioranza dei pazienti (70%) era in I linea. Al confronto indiretto, coi dati pubblicati ad oggi, i valori di efficacia dei diversi bracci di controllo degli studi sulle target therapy sono relativamente in linea tra loro ed ENCO+BINI è la terapia che ha prodotto il valore assoluto di OS più alto, oltre ad avere prodotto il maggior vantaggio di PFS.

Le immunoterapie hanno dimostrato efficacia a prescindere dallo stato mutazionale di BRAF. Sia NIVO in prima linea (CHECKMATE-067) che PEMBRO (KEYNOTE-006: popolazione a maggioranza in I linea e minoranza II linea) hanno dimostrato superiorità in termini di PFS e OS vs IPI.

NIVO, in prima linea, ha inoltre mostrato superiorità in termini di OS (CHECKMATE-66) vs dacarbazina, chemioterapia ormai superata in questo setting (limite trasferibilità).

In linee successive alla prima, dopo IPI, NIVO non ha dimostrato vantaggio di OS (CHECKMATE-037).

Gli studi disponibili su NIVO e PEMBRO sono stati condotti a dosaggi aggiustati per peso corporeo, diversi in ciascun caso dai dosaggi flat attualmente autorizzati (limite trasferibilità) a seguito di nuovi studi di farmacocinetica. Seppur con tutti i limiti di trasferibilità citati, la presenza di due studi disponibili su NIVO in prima linea, entrambi positivi, rafforzano comunque la qualità delle prove a disposizione sul farmaco in questo setting.

Dall'analisi della letteratura risulta che gli studi più idonei a valutare IPI come immunoterapia per il melanoma avanzato sono gli studi CHECKMATE-067 su NIVO e KEYNOTE-006 su PEMBRO, in cui IPI è stato utilizzato come controllo. IPI è stato superato sia da NIVO che da PEMBRO in termini di OS e PFS.

Ad un confronto indiretto tra tutte le terapie, il valore mediano di OS più alto raggiunto in pazienti con melanoma metastatico è circa 36-37 mesi, risultato raggiunto con NIVO in prima linea metastatica nella popolazione generale, a prescindere da mutazioni. Un analogo risultato è ottenuto con PEMBRO nel sottogruppo di pazienti in I linea del rispettivo studio.

Ad oggi, studi di confronto diretto tra le terapie standard attuali sarebbero necessari a meglio definire il place in therapy dei farmaci.

Vedi Tabella 4 per ulteriori confronti indiretti tra le diverse terapie.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Tabella 4. Analisi delle evidenze sui farmaci per il melanoma avanzato

	Farmaco	Studio	Linea di trattamento in studio	Mutazione di BRAF in studio	Endpoint primario	Controllo		OS mediana, mesi			PFS mediana, mesi			Note/Altri risultati	Principali limiti dello studio
								Farmaco	Controllo	delta, HR, p	Farmaco	Controllo	delta, HR, p		
Immunoterapia	NIVO (anti-PD-L1)	CHECKMATE-066 RCT fase III, in doppio cieco	I linea	BRAFwt	OS	DAC	ITT	**37,3**	**11,2**	**+26,1 mesi HR 0,5 (95% CI, 0,40-0,63**	5,1	2,2	**+2,9 mesi HR 0,4 P<0,0001**	**Principali eventi avversi:** fatigue, prurito, nausea, diarrea, rash	Interruzione precoce non pre-pianificata. Controllo non più attuale Dosaggio NIVO pro chilo (diverso dall'attuale). Upgrading in I linea per presenza due studi positivi.
		CHECKMATE-067 RCT fase III, in doppio cieco	I linea	68,5% wt	OS PFS	IPI	ITT	**36,9**	**19,9**	**+17 mesi HR 0,65 p<0·0001**	**6,9**	**2,9**	**+4,0 HR 0,57 p<0,001**		Dosaggio NIVO pro chilo (diverso dall'attuale). Upgrading in I linea per presenza due studi positivi.
		CHECKMATE-037 RCT fase III, in aperto	≥II linea (dopo IPI)	78% wt	OS	ICC	ITT	**15,7**	**14,4**	**HR 0,95 p=ns**	/	/	/		Dosaggio NIVO pro chilo (diverso dall'attuale). Imprecisione stima OS: intervallo confidenza 95.54% contiene valore 1 (0,73-1,24)
	PEMBRO (anti-PD-L1)	KEYNOTE-006 RCT fase III, in aperto	66% I linea 34% II linea	64% wt	PFS OS	IPI	ITT§	**32,7**	**15,9**	**+16,8 mesi HR 0,73 p=0,00049**	**8,4**	**3,4**	**+5,0 mesi HR 0·57 p<0·0001**	**Principali eventi avversi:** fatigue, diarrea, rash, prurito, astenia, nausea, artralgia e vitiligo	Interruzione precoce alla seconda analisi ad interim di OS, effettuata rompendo il cieco. Dopo, aperto il cieco e permesso cross-over (limite disegno) Dosaggio pembrolizumab in studio diverso da quello flat attualmente autorizzato.
							I linea§	38,7	17,1	+21,6 mesi HR 0,73 p=0,0036	11,6	3,7	+7,9 mesi HR 0,54 p<0,0001		
							II linea§	23,5	13,6	+9,9 mesi HR 0,75 95% CI 0,55--1,03	/	/	/		
	IPI (anti-CTLA-4)	Dall'analisi della letteratura risulta che gli studi più idonei a valutare IPI come immunoterapia in pazienti con melanoma avanzato sono gli studi CHECKMATE-067 su NIVO e KEYNOTE-006 su PEMBRO (vedi sopra), in cui IPI. Sia NIVO che PEMBRO hanno dimostrato superiorità vs IPI in termini di OS e PFS.												**Principali eventi avversi:** prurito, diarrea, fatigue, rash	Vedi sopra.
Target therapy	VEMU +COBI	CoBRIM RCT fase III, doppio cieco	I linea	V600E o V600K	PFS	VEMU +PBO	ITT	22,5	17,4	+5,1 mesi HR 0,80 (IC95%: 0,64-0,99)	**12,3**	**7,2**	**+5,4 HR 0,58 95% IC (0,46-0,72)**	**Principali eventi avversi:** Rush, diarrea, fotosensibilità, alterazione enzimi epatici, retinopatia seria, innalzamento tratto Qt, diminuzione frazione eiezione, CPK elevata	Controllo ad oggi non adeguato data la presenza di altre terapie consolidate
	DAB +TRA	COMBI-d RCT fase III, doppio cieco	I linea	V600E o V600K	PFS	DAB+ PBO	ITT	(26,7°)	18,7°°	(+6,4° mesi) HR 0,71°° p=0,0107	**11,0**	**8,8**	**+2,2 HR 0,67 p=0,0004**	**Principali eventi avversi:** piressia, nausea, fatigue, riduzione frazione eiezione, emorragie, corioretinopatia, ipertensione	Controllo ad oggi non adeguato data la presenza di altre terapie standard Upgrading per presenza di due studi a favore con risultati simili.
		COMBI-v RCT fase III, in aperto	I linea	V600E o V600K	OS	VEMU +PBO	ITT	**(26,1°)**	**17,2°°**	(+8,9° mesi) **HR 0,69°° p=0,005**	11,4	7,3	+4,1 HR 0,56 p<0,001		Disegno in aperto (limite mitigato dall'endpoint primario OS). Controllo ad oggi non adeguato data la presenza di altre terapie standard. Interruzione precoce (seppur pre-pianificata). Upgrading per presenza di due studi a favore con risultati simili.
	ENCO +BINI	COLUMBUS RCT fase III, in aperto	≥I linea (70% I linea)	V600E o V600K	PFS	VEMU	ITT	33,6	16,9	+16,7 mesi HR 0,61 p<0·0001	**14,9**	**7,3**	**+7,6 HR 0,54 p<0·0001**	**Principali eventi avversi:** nausea, diarrea, vomito, fatigue, artralgia, aumento CPK ematica, piressia	Controllo ad oggi non adeguato data la presenza di altre terapie standard

°Il dato assoluto di efficacia del braccio sperimentale è stato aggiornato ad un follow-up aggiornato mediano di 22 mesi, successivo all'analisi finale. °°Dato relativo all'analisi finale. §Sono riportate le analisi più aggiornate, in cui per pembrolizumab sono stati combinati i risultati ottenuti nei due bracci (10 mgq2w e 10 mgq3w). **DAB+TRA:** dabrafenib+trametinib; **ENCO+BINI:** encorafenib+binimetinib; **HR:** hazard ratio; **IPI:** ipilimumab; **ITT:** intention to treat; **NIVO:** nivolumab; **PEMBRO:** pembrolizumab; **OS:** sopravvivenza globale; **PFS:** sopravvivenza livera da progressione; **VEMU+COBI:** vemurafenib+cobimetinib

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO POSITIVI MEDICI

2.2. Analisi dei costi del farmaco in valutazione e delle altre strategie terapeutiche ritenute utilizzabili nel contesto assistenziale italiano

Sono state predisposte tabelle comparative che includono il nuovo farmaco e tutte le altre strategie di trattamento identificate dai Clinici esperti: tali tabelle sono state illustrate al Gruppo di lavoro che ne ha tenuto conto ai fini della Raccomandazione.
Poiché gli sconti SSN applicati sono confidenziali, queste tabelle non sono inserite nel presente Documento di Raccomandazione, ma vengono messe a disposizione dei professionisti sanitari presso le Farmacie Ospedaliere.

2.2.1. Melanoma adiuvante
Tutte le terapie adiuvanti possono essere somministrate per un massimo di 12 mesi.
Entrambe le immunoterapie sono somministrate ev e per ciascuna sono previstisi due regimi posologici alternativi, di cui uno a maggior frequenza di somministrazione e uno a frequenza dimezzata in cui la dose di farmaco per infusione raddoppia. Complessivamente, però, essendo la durata massima della terapia sempre di un anno, sia per nivolumab che per pembrolizumab, il consumo annuo di farmaco, e i relativi costi, non variano in funzione del regime adottato. Regimi a frequenza ridotta sono però associati ad un minor numero di accessi ambulatoriali, con conseguente riduzione dei costi di somministrazione.
La target therapy è orale.
Data l'assenza di risultati di efficacia maturi per tutti i farmaci, non sono state effettuate valutazioni farmacoeconomiche.
Il costo totale/anno della target therapy è più alto rispetto a quelli delle immunoterapie, che sono tra loro pressoché allineati.

2.2.2. Melanoma avanzato
Le immunoterapie sono terapie endovena a dose flat, con possibili diverse frequenze di somministrazione. Per uniformare i confronti, sono stati considerati, per tutte le terapie, cicli di 12 settimane, minimo comune multiplo della frequenza di somministrazione di tutte le terapie.
Per poter poi effettuare una analisi farmaco-economica di confronto omogeneo tra tutte le terapie, è stato scelto di calcolare il rapporto tra costo di terapia totale e mediana di OS raggiunta nello studio clinico.
Il rapporto incrementale costo efficacia non è stato calcolato, data la variabilità dei trattamenti di controllo tra i diversi studi sui farmaci in esame.
Le immunoterapie sono endovena e PEMBRO è la terapia che consente la minor frequenza di somministrazione, permettendo di risparmiare sui costi di somministrazione.
Tutte le target therapy sono orali.
NIVO, PEMBRO e target therapy devono essere somministrate fino a progressione. NIVO e PEMBRO mostrano costi/ciclo per farmaco tra loro allineati e più bassi dei costi/ciclo delle target therapy. I costi/ciclo di queste ultime sono tra loro allineati.
IPI presenta il costo/ciclo più alto in assoluto, tuttavia ha una durata limitata ad un massimo di 4 infusioni (un solo ciclo di 12 settimane).
NIVO e PEMBRO presentano il rapporto costo-efficacia (costo/OS) più basso tra tutte le terapie.
ENCO+BINI presenta il rapporto costo-efficacia (costo/OS) più basso tra le target therapy.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FINANZA E DISPOSITIVI MEDICI

3. STIMA DEL NUMERO DEI PAZIENTI

La stima a regime del numero di pazienti è stata calcolata a partire dal dato di incidenza generale della patologia in Regione del Veneto, secondo il modello epidemiologico illustrato, unitamente al place in therapy, in Figura 1.

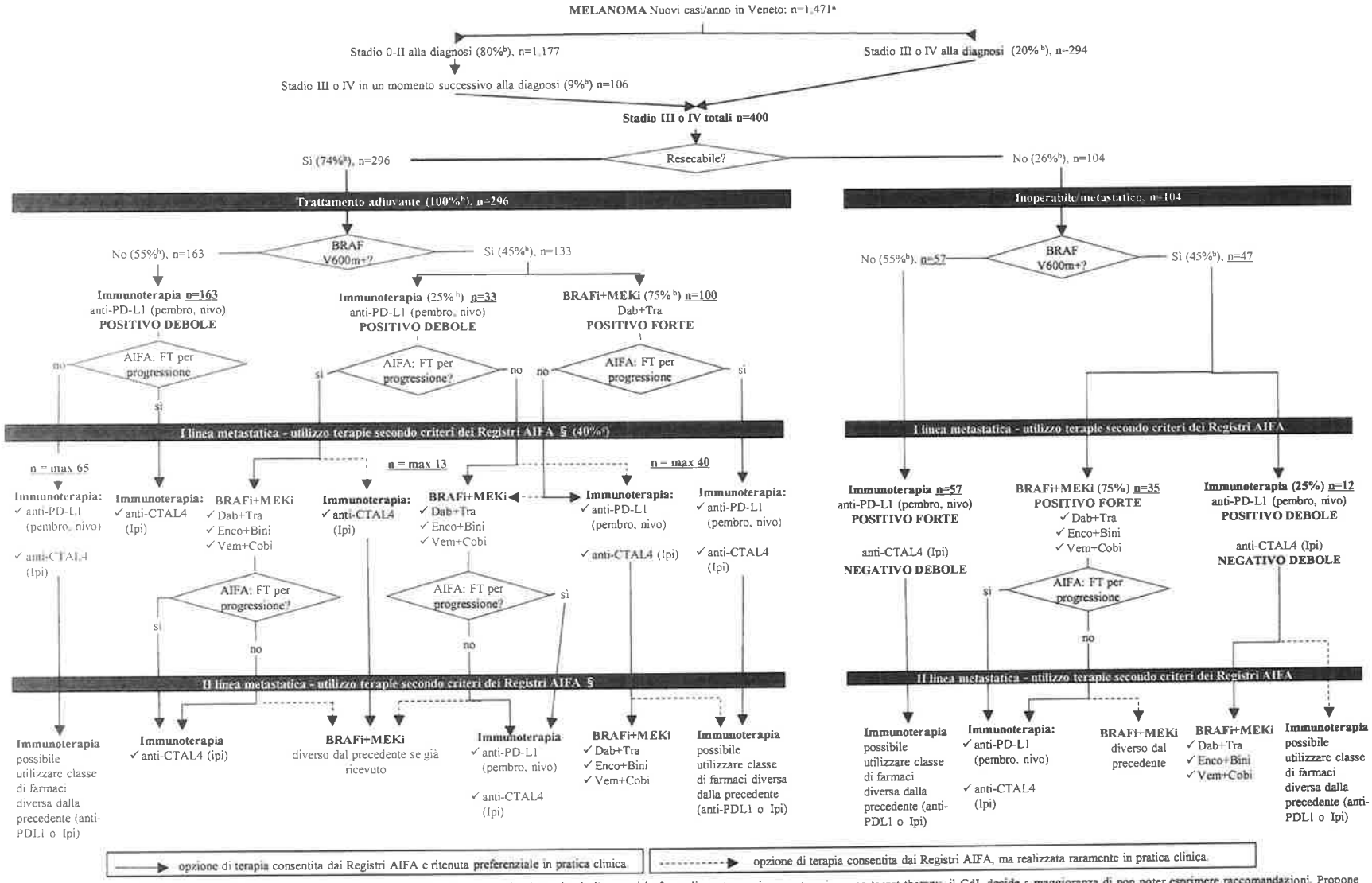
La formulazione delle stime in fase metastatica ha tenuto conto del fatto che ipilimumab oggi rappresenta un'opzione di trattamento secondaria e quindi il suo utilizzo è previsto essere marginale.

Fase di malattia	**Immunoterapie (nivolumab o pembrolizumab)**	**BRAFi+MEKi**
Adiuvante	n=196	n=100 (Solo DAB+TRA)
Metastatica*	n=174	n=48 (DAB+TRA o VEMU+COBI o ENCO+BINI)
Totale farmaci adiuvante + metastatico	n=370	n=148

*Le stime si riferiscono all'utilizzo in I linea metastatica, in quanto l'utilizzo dei farmaci in valutazione è ritenuto preponderante in tale setting.

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Figura 1. Place in therapy e stima del numero dei pazienti



§ A causa della mancanza di evidenze sull'utilizzo dei farmaci in valutazione nel setting metastatico in pazienti già trattati in fase adiuvante con immunoterapia o con target therapy, il GdL decide a maggioranza di non poter esprimere raccomandazioni. Propone tuttavia la sequenza terapeutica che ritiene più idonea, considerando che la scelta del farmaco dovrà essere effettuata sulla base del giudizio clinico per singolo paziente. **FT:** fine trattamento; **Ipi:** ipilimumab; **Nivo:** nivolumab; **Pembro:** pembrolizumab

a. Registro Tumori Veneto; **b.** Stima dei Clinici; **c.** Stima basata sui dati di sopravvivenza libera da metastasi (DMFS) degli studi clinici su BRAF inibitori e immunoterapie

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

4. METODOLOGIA ED ESITI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DI LETTERATURA

4.1. Criteri PICOD di ricerca:

	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + Trametinib	Encorafenib + Binimetinib	Vemurafenib + Cobimetinib
P (popolazione)	(1) Pazienti adulti con melanoma con coinvolgimento dei linfonodi o malattia metastatica che sono stati sottoposti a resezione completa, **trattamento adiuvante** **(2)** Pazienti adulti con melanoma **avanzato** (non resecabile o metastatico)	**(1)** Pazienti adulti con melanoma al III stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa, **trattamento adiuvante** **(2)** Pazienti adulti con melanoma **avanzato** (non resecabile o metastatico)	**(1)** Pazienti adulti con melanoma in stadio III positivo alla mutazione BRAF V600, dopo resezione completa, **trattamento adiuvante** **(2)** Pazienti adulti con melanoma inoperabile o **metastatico** con mutazione BRAF V600	Pazienti adulti con melanoma inoperabile o **metastatico** con mutazione BRAF V600	Pazienti adulti con melanoma inoperabile o **metastatico** con mutazione BRAF V600
I (intervento)	**(1) terapia adiuvante:** NIVOLUMAB monoterapia **(2)** NIVOLUMAB monoterapia	**(1) terapia adiuvante:** PEMBROLIZUMAB monoterapia **(2)** PEMBROLIZUMAB monoterapia	**(1) terapia adiuvante:** DABRAFENIB +TRAMETINIB **(2)** DABRAFENIB + TRAMETINIB	ENCORAFENIB + BINIMETINIB	VEMURAFENIB + COBIMETINIB
C (competitor)	**(1)** PEMBRO, DAB+TRA **(2)** PEMBRO, DAB+TRA, ENCO+BINI, VEMU+COBI	**(1)** NIVO, DAB+TRA **(2)** NIVO, DAB+TRA, ENCO+BINI, VEMU+COBI	**(1)** NIVO, PEMBRO **(2)** NIVO, PEMBRO, ENCO+BINI, VEMU+COBI	NIVO, PEMBRO, DAB+TRA, VEMU+COBI	NIVO, PEMBRO, DAB+TRA, ENCO+BINI
O (outcome)	Efficacia (OS e PFS); Sicurezza; Qualità della vita				
D (disegno)	Studio randomizzato e controllato (RCT)				

4.2. Ricerca dei sinonimi e codici associati ai farmaci più recenti:

Per i farmaci di nuova commercializzazione, la ricerca è stata effettuata considerando, oltre al nome principio attivo, anche i rispettivi "entry term(s)" nel dizionario Medical Subject Headings (MESH).

4.3. Revisione sistematica della letteratura:

- **banche dati consultate:**
  PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed);
  EMBASE via Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) in The Cochrane Library (http://cochranelibrary-wiley.com/cochranelibrary/search/advanced): solo pubblicazioni su Trials;
- **criteri di selezione delle pubblicazioni:**
  per ciascun farmaco, sono state selezionate le pubblicazioni in extenso relative agli studi clinici rispondenti ai criteri del PICOD, mediante analisi del titolo, dell'abstract e, se necessario, del full-text di tutti i record risultanti dalla ricerca;
- **strategia di ricerca ed esiti:**
  vedi Tabella 5.

I codici degli studi selezionati sono stati reperiti/verificati attraverso la consultazione del registro americano degli studi clinici "ClinicalTrials.gov" e del registro degli studi clinici in EU "EUDraCT".

Gli esiti della revisione sistematica della letteratura sono illustrati in Tabella 5.

Data aggiornamento revisione sistematica letteratura: 18/08/2021

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

Tabella 5. Strategia di ricerca ed esiti della revisione sistematica della letteratura

	Banca dati	Strategia di ricerca	Record totali (n)	Pubblicazioni selezionate (n)
NIVOLUMAB	PubMed	(Nivolumab OR "ONO-4538" OR "ONO 4538" OR "ONO4538" OR "MDX-1106" OR "MDX 1106" OR "MDX1106" OR "BMS-936558" OR "BMS 936558" OR "BMS9365582" OR Opdivo) AND adjuvant AND melanoma AND (study or trial)	121	**(1) Trattamento melanoma adiuvante:** **CHECKMATE 238** (NCT02388906; 2014-002351-26 CA209-238, 2 pubblicazioni[6,7])
	Embase via Cochrane		74	
	PubMed	(Nivolumab OR "ONO-4538" OR "ONO 4538" OR "ONO4538" OR "MDX-1106" OR "MDX 1106" OR "MDX1106" OR "BMS-936558" OR "BMS 936558" OR "BMS9365582" OR Opdivo) AND ((advanced melanoma) OR (metastatic melanoma) OR (inoperable melanoma)) AND (study or trial)	844	**(2) Trattamento melanoma avanzato:** **CHECKMATE 066** (NCT01721772; 2012-003718-16 CA209-066, 3 pubblicazioni[22,23,24]) **CHECKMATE 067** (NCT01844505; 2012-005371-13 CA209-067, 4 pubblicazioni[25,26,27,28]) **Chekmate 037** (NCT01721746; 2012-001828-35 CA209-037, 2 pubblicazioni[29,30])
	Embase via Cochrane		232	
PEMBROLIZUMAB	PubMed	(Pembrolizumab OR "SCH-900475" OR "MK-3475" OR Keytruda OR lambrolizumab) AND adjuvant AND melanoma AND (study or trial)	112	**(1) Trattamento melanoma adiuvante:** **KEYNOTE-054** (o EORTC 1325) (NCT02362594; 2014-004944-37 MK-3475-054-04, 5 pubblicazioni[10,11,12,13,14])
	Embase via Cochrane		42	
	PubMed	(Pembrolizumab OR "SCH-900475" OR "MK-3475" OR Keytruda) AND ((advanced melanoma) OR (metastatic melanoma) OR (inoperable melanoma)) AND (study or trial)	757	**(2) Trattamento melanoma avanzato:** **KEYNOTE 006** (NCT01866319; 2012-004907-10 MK-3475-006, 3 pubblicazioni[31,32,33])
	Embase via Cochrane		193	
DABRAFENIB + TRAMETINIB	PubMed	(Dabrafenib OR "GSK 2118436" OR "GSK2118436" OR "GSK-2118436" OR Tafinlar) AND (Trametinib OR "JTP 74057" OR "JTP74057" OR "JTP-74057" OR "GSK 1120212" OR "GSK1120212" OR "GSK-1120212" OR Mekinist) AND adjuvant AND melanoma AND (study or trial)	53	**(1) Trattamento melanoma adiuvante:** **COMBI-AD** (NCT01682083; 2012-001266-15 BRF115532, 4 pubblicazioni[18,19,20,21])
	Embase via Cochrane		33	
	PubMed	(Dabrafenib OR "GSK 2118436" OR "GSK2118436" OR "GSK-2118436" OR Tafinlar) AND (Trametinib OR "JTP 74057" OR "JTP74057" OR "JTP-74057" OR "GSK 1120212" OR "GSK1120212" OR "GSK-1120212" OR Mekinist) AND ((advanced melanoma) OR (metastatic melanoma) OR (inoperable melanoma)) AND (study or trial)	285	**(2) Trattamento melanoma avanzato:** **COMBI-d** (NCT01584648; 2011-006087-49 MEK115306, 4 pubblicazioni[39,40,41,42]) **COMBI-v** (NCT01597908; 2011-006088-23 MEK116513, 3 pubblicazioni[43,44,45])
	Embase via Cochrane		101	
VEMURAFENIB + COBIMETINIB	PubMed	(Vemurafenib OR "PLX4032" OR "PLX 4032" OR "RG7204" OR "RG-7204" OR "RG 7204" OR "R05185426" OR Zelboraf) AND (Cobimetinib OR "GDC-0973" OR "XL518" OR Cotellic) AND ((advanced melanoma) OR (metastatic melanoma) OR (inoperable melanoma)) AND (study or trial)	109	**Trattamento melanoma avanzato:** **CoBRIM** (NCT01689519; 2012-003008-11; GO28141, 5 pubblicazioni[34,35,36,37,38])
	Embase via Cochrane		46	
ENCORAFENIB + BINIMETINIB	PubMed	(Encorafenib OR "LGX818" OR Braftovi) AND (Binimetinib OR "MEK162" OR Mektovi) AND ((advanced melanoma) OR (metastatic melanoma) OR (inoperable melanoma)) AND (study or trial)	55	**Trattamento melanoma avanzato:** **COLUMBUS** (NCT01909453; 2013-001176-38 CMEK162B2301, 5 pubblicazioni[46,47,48,49,50])
	Embase via Cochrane		29	

ALLEGATO – Valutazioni integrali contenute nei report di valutazione innovatività di AIFA
(link: https://www.aifa.gov.it/web/guest/farmaci-innovativi)

NIVOLUMAB, Melanoma adiuvante

- ***Bisogno terapeutico***

L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi ***importante****.*

- ***Valore terapeutico aggiunto***

Nivolumab ha dimostrato un vantaggio rispetto a ipilimumab in termini di Relapse Free Survival, con una mRFS di 30,75 mesi rispetto ai 24,08 mesi (HR:0,66, 95%CI: 0,54-0,81) ad un follow-up minimo di 24 mesi. Non sono disponibili dati di OS sufficientemente maturi. Poiché la RFS può essere considerato un endpoint surrogato dell'Overall Survival, sulla base delle evidenze attualmente disponibili il valore terapeutico aggiunto di Opdivo in questa indicazione può essere considerato ***moderato****.*

- ***Qualità delle prove***

CHECKMATE 238 è un trial randomizzato cui non viene applicato alcun downgrading. La qualità delle prove è considerata ***alta****.*

PEMBROLIZUMAB, Melanoma adiuvante

- ***Bisogno terapeutico***

L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi ***importante****.*

- ***Valore terapeutico aggiunto***

Keytruda ha dimostrato un vantaggio rispetto a placebo in termini di Relapse Free Survival. Dopo un follow-up mediano di 21.6 mesi, il tasso di sopravvivenza libera da recidiva ad un anno è risultato del 75,6% (IC al 95% 71,6-79,1) nel braccio pembrolizumab contro 60,8% (IC al 95% 56,3- 64,9) nel braccio placebo (HR, 0,56; IC al 98,4% 0,44-0,72; P < 0,0001). L'RFS a 24 mesi è risultata del 67,1% (IC al 95% 62,5-71,4) nel gruppo assegnato a pembrolizumab verso 48,8% nel gruppo di controllo (IC al 95% 44,1-53,4).
Non sono disponibili dati riguardanti l'Overall Survival. Poiché la mediana di RFS non è stata ancora raggiunta nel braccio attivo, il valore terapeutico aggiunto di Keytruda in questa indicazione risulta di incerta entità e può essere, quindi, considerato ***moderato****.*

- ***Qualità delle prove***

CHECKMATE 238 è un trial randomizzato al quale non viene applicato alcun downgrading. La qualità delle prove è considerata ***alta****.*

DABRAFENIB + TRAMETINIB, Melanoma adiuvante

- ***Bisogno terapeutico***

L'unica opzione terapeutica attualmente disponibile per questo tipo di pazienti è l'interferone a basso o alto dosaggio, con scarsi risultati in termini di efficacia e con un non ottimale profilo di sicurezza. Per tale ragione il bisogno terapeutico è da definirsi ***importante****.*

- ***Valore terapeutico aggiunto***

Tafinlar in combinazione con Mekinist ha dimostrato rispetto al placebo un vantaggio in termini di Relapse Free Survival, con una mRFS non raggiunta (95% CI, 46.9 mesi-NR) rispetto ai 16,6 mesi (95% CI, 12.7-22,1 mesi) con il placebo (HR, 0.49; 95% CI, 0.40 to 0.59). I tassi di RFS a 3 e 4 anni sono stati del 59% (95% CI, 55%- 64%) e 54% (95% CI, 49%-59%) nel gruppo trattato con la combinazione e del 40% (95% CI, 35% to 45%) e 38% (95%CI, 34%44%) nel gruppo placebo. In considerazione dell'entità del vantaggio in termini di RFS, della disponibilità di un follow-up a lungo termine (mediana di 44 mesi) e del fatto che la

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICO-PROTESICA DISPOSITIVI MEDICI

combinazione ha mostrato un vantaggio in OS a 3 anni con un HR di 0,57 (0,42-0,79), il valore terapeutico aggiunto della combinazione Tafinlar/Mekinist in questa indicazione può essere considerato ***importante****.*

- ***Qualità delle prove***

Lo studio COMBI-AD è un trial randomizzato a cui non viene applicato alcun downgrading. La qualità delle prove è considerata ***alta****.*

ENCORAFENIB + BINIMETINIB, Melanoma avanzato

- ***Bisogno terapeutico***

Il trattamento di combinazione con BRAF+MEK inibitori ha dimostrato in tre studi randomizzati (coBRIM, COMBI-v e COMBI-d) un'efficacia superiore alla monoterapia con il solo BRAF inibitore o MEK inibitore, con incremento della Sopravvivenza Globale. Attualmente permane un bisogno terapeutico in termini di nuove opzioni che possano ulteriormente incrementare la Sopravvivenza Globale. Il bisogno terapeutico è definito ***moderato****.*

- ***Valore terapeutico aggiunto***

Il valore terapeutico aggiunto va considerato rispetto alle attuali combinazioni BRAF/MEK inibitori attualmente standard of care in questo setting. Sulla base di confronti indiretti, con tutti i limiti legati a tale metodologia, il beneficio in termini di PFS (endpoint surrogato) è da considerarsi di entità scarsa sia rispetto a dabrafenib/trametinib che rispetto a vemurafenib/cobimetinib. L'apparente vantaggio in Overall Survival non risulta invece dimostrato con certezza. Si rileva, inoltre, la necessità di dover assumere 12 compresse al giorno. Per tali ragioni il valore terapeutico aggiunto può essere considerato al massimo come ***scarso****.*

- ***Qualità delle prove***

COLUMBUS è un trial randomizzato, cui viene applicato un downgrading in considerazione della scelta del comparatore. La qualità delle prove è considerata ***moderata****.*

REGIONE DEL VENETO giunta regionale DIREZIONE FARMACEUTICA DISPOSITIVI MEDICI

BIBLIOGRAFIA

[1] Linee guida AIOM. Melanoma. 2019

[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] Nivolumab (Opdivo). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

[5] Pembrolizumab (Keytruda). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

[6] Weber J et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824-35

[7] Ascierto PA et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2020 (11):1465-1477.

[8] Zhao X et al. Assessment of nivolumab benefit–risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. Ann Oncol 2017; 28: 2002–2008

[9] Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. Ann Oncol 2018; 29: 2208–2213

[10] Eggermont AMM et al. Weber J et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018;378:1789-801

[11] Keytruda-H-C-3820-II-0047 : EPAR - Assessment Report – Variation. EMA/800978/2018

[12] Eggermont AMM. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results. J Clin Oncol 2020; 38:3925-3936
From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial

[13] Eggermont AMM et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22: 643–54

[14] Bottomley A et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22: 655–64

[15] Lala M et al. A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. Eur J Cancer 2020; 131, 68-75

[16] Dabrafenib (Tafinlar). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

[17] Trametinib (Mekinist). Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

[18] Long GV et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2017; 377:1813-23

[19] Hauschild A et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. J Clin Oncol 2018; 36:3441-3449.

[20] Dummer R et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med 2020;383:1139-48

[21] Schadendorf D et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019, http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30940-9

[22] Robert C et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372:320-30.

[23] Robert C et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. J Clin Oncol 2020; 38:3937-3946

[24] 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.

[25] Larkin J et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373:23-34.

[26] Wolchok JD et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2017;377:1345-56.

[27] Hodi FS et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(11): 1480-1492

[28] Schadendorf D et al. Health-related quality of life results from the phase III CheckMate 067 study. European Journal of Cancer 2017; 82:80-91

[29] 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.
[30] Larkin J et al. Overall Survival in Patients With Advanced Melanoma Who Received Nivolumab Versus Investigator's Choice Chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. J Clin Oncol 2018;36(4):383-390
[31] Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2521-2532
[32] Schachter J et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). Lancet 2017; 390(10105):1853-1862
[33] Robert C et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. The Lancet Oncology 2019; 20(9):1239-1251
[34] Larkin J et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in braf-mutated melanoma. N Engl J Med 2014;371:1867-76
[35] 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.
[36] Ascierto PA et al. 5-Year Outcomes with Cobimetinib plus Vemurafenib in BRAFV600 Mutation–Positive Advanced Melanoma: Extended Follow-up of the coBRIM Study. Clin Cancer Res doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0809
[37] Dréno B et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. Br J Cancer 2018;118(6):777-784
[38] Dréno B et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. Annals of Oncology 28: 1137–1144, 2017
[39] Long GV et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. N Engl J Med 2014;371:1877-88
[40] 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
[41] Schadendorf D et al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. European Journal of Cancer 2017; 82: 45e55
[42] 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
[43] Robert C et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 2015;372:30-9
[44] 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.
[45] Robert C et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019;381:626-36
[46] Dummer R et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6
[47] Dummer R et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30497-2
[48] Ascierto PA et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600emutant melanoma. European Journal of Cancer 2020; 126:33-44
[49] Gogas H et al. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). European Journal of Cancer 152 (2021) 116e128
[50] Gogas HJ et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. European Journal of Cancer 2019; 119:97-106