QUADERNI dell' ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

QIJPH - 2014, Volume 3, Number 5

Dabrafenib: valutazione delle conseguenze cliniche ed economiche della sua introduzione sul mercato per la cura del melanoma in stadio avanzato

Progetto a cura di:

Ascierto Paolo Antonio
Direttore Unità di Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative dell'Istituto dei Tumori Fondazione "G.Pascale" di Napoli

Boccia Stefania
Istituto di Sanità Pubblica, Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Freguglia Veronica
Direzione Payer and Evidence Solutions, GlaxoSmithKline Spa, Verona

Pradelli Lorenzo e collaboratori
AdRes. Health Economics & Outcomes Research, Torino

Sottana Federica
Direzione Medica Oncologia, GlaxoSmithKline Spa, Verona

Indice

INTRODUZIONE

INTRODUZIONE 1

1. CAPITOLO 1

EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA NEL MONDO E IN ITALIA 3

2. CAPITOLO 2

DIAGNOSI DEL MELANOMA E IMPOSTAZIONE DEL PERCORSO DI CURA: IDENTIFICAZIONE DEL RUOLO IN TERAPIA DI DABRAFENIB 11

3. CAPITOLO 3

EVIDENZE CLINICHE DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DI DABRAFENIB NELLA CURA DEL MELANOMA AVANZATO 23

4. CAPITOLO 4

COSTO DI MALATTIA: RISORSE SANITARIE E ONERE ORGANIZZATIVO A CARICO DEL SSN PER LA GESTIONE DEL MELANOMA DI STADIO AVANZATO 33

5. CAPITOLO 5

VALUTAZIONE ECONOMICA DI DABRAFENIB 40

CONCLUSIONI

CONCLUSIONI 57

INTRODUZIONE

La gestione e la cura del paziente con melanoma in Italia è in rapida evoluzione sotto almeno tre aspetti. Innanzitutto, negli ultimi anni istituzioni regionali, società scientifiche, Ministero della Salute e altri organi hanno pianificato, e in parte intrapreso, numerose attività di prevenzione, dalla definizione (e divulgazione) dei profili ad alto rischio, alla sensibilizzazione sull'importanza dell'autoesame della cute e del mapping dei nevi, e di sorveglianza epidemiologica, come l'istituzione del Registro Clinico Nazionale sul Melanoma (CNMR) avvenuta nel 2011.

Inoltre, anni di ricerca hanno permesso il miglioramento delle tecnologie utilizzate per la diagnostica: a oggi solo in rare occasioni il controllo della cute, sia esso routinario o specifico per la presenza di nevi atipici, è svolto unicamente mediante l'esame clinico; la dermatoscopia ha preso piede e la sua diffusione sta portando a un incremento della sensibilità diagnostica. L'uso di apparecchiature innovative sta, di conseguenza, creando la necessità di una sempre maggior specializzazione e di una preparazione di altissimo livello tecnico per gli addetti ai lavori.

Nella pratica clinica, sta assumendo crescente importanza la diagnosi istopatologica e molecolare, anche per l'aumentata attenzione rivolta all'individuazione di sottogruppi di pazienti con determinate caratteristiche e, conseguentemente, di terapie a bersaglio molecolare.

È questo il terzo ambito in cui la gestione del melanoma sta evolvendo: recentemente sono stati approvati farmaci mirati verso mutazioni oncogene (BRAF, MEK) che, insieme all'avvento dei nuovi farmaci immunomodulanti, hanno riacceso le speranze di controllo del melanoma in stadio avanzato; prima del loro avvento, l'offerta farmacologica per il trattamento di pazienti non operabili e/o con metastasi era pressoché nulla in termini di efficacia.

Il buon tasso di risposta associato a queste terapie, sebbene ancora distante dall'essere risolutivo, ha sortito sia il beneficio istantaneo di una migliore efficacia clinica, sia l'effetto di incentivare lo studio dei sottotipi molecolari e di combinazioni o sequenze farmacologiche che possano diversificare le strategie di aggressione della patologia, ricercando eventuali effetti sinergici.

Dabrafenib rappresenta uno di questi nuovi principi attivi. Secondo della classe dei B-RAF inibitori ad essere approvato, condivide indicazioni cliniche, linea terapeutica e modalità di dispensazione con il capostipite, vemurafenib. Essi rappresentano la terapia di prima scelta per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico in pazienti con mutazione BRAF V600.

Ciò premesso appare evidente che le figure coinvolte nella gestione della patologia, dai pazienti ai medici specialisti, dalle strutture sanitarie regionali e nazionali fino alle aziende produttrici, stanno vivendo una fase di incertezza e instabilità. Appare pertanto necessario "fare il punto" sul trattamento del melanoma in stato avanzato, racchiudendo in questo documento le principali evidenze relative, in primis, all'efficacia e al profilo di sicurezza di dabrafenib, al fine di fissarne alcuni tratti peculiari, rispetto ad altre strategie e, soprattutto, rispetto al suo diretto competitor.

Un aspetto critico che emerge quasi sempre in seguito all'ingresso sul mercato di terapie innovative è quello economico e organizzativo.

Quando si parla di patologie tumorali, si fa fatica ad associare l'argomento "limitazioni di spesa", e, ancora più ad accettare che alcuni aspetti organizzativi possano rallentare l'impiego di una strategia che può migliorare la prognosi. Sebbene questo aspetto sia comune nei confronti della maggior parte delle patologie, in campo oncologico esso diventa trasversale, quasi unanime, per i forti risvolti emotivi che ancor oggi la patologia oncologica evoca. Eppure le apparecchiature diagnostico-terapeutiche high-tech necessarie durante il percorso di cura, gli elevati costi di ricerca e di produzione dei farmaci oncologici, il frequente coinvolgimento multi-organo, l'invecchiamento della popolazione e la diffusione dei fattori di rischio che ne incrementano l'incidenza, fanno delle patologie tumorali uno dei più alti capitoli di spesa sanitaria pubblica, detenendo

il primo posto, insieme ai disturbi circolatori, in termini di consumo di risorse ospedaliere e il secondo come spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Italiano [1]. In questa situazione è chiaro che il discorso economico acquista importanza, incrociando quello etico e appoggiandosi a quello strettamente clinico, con il fine precipuo e ultimo di evitare gli sprechi per ottimizzare l'efficienza e, sulla base del budget disponibile, garantire ad ognuno la cura più appropriata.

Alla luce di queste considerazioni, nel presente lavoro abbiamo focalizzato l'attenzione, oltre che sui benefici clinici di dabrafenib, sulla sua performance economica; tale scelta è stata fatta anche nel tentativo di colmare, almeno in parte, la carenza di valutazioni di costo-efficacia riscontrata in Italia per la maggior parte dei trattamenti raccomandati per il melanoma.

Questi due temi cruciali della valutazione saranno introdotti e accompagnati da argomenti collaterali sviluppati al fine di inquadrare l'ambito di azione del nuovo farmaco, in special modo caratterizzandone l'epidemiologia, i nodi sui quali si sviluppa il percorso diagnostico-terapeutico del paziente e il costo globale di malattia, con speciale riguardo agli stadi avanzati e metastatici.

Nel complesso, questo documento cercherà di rispondere alle domande: quanto è diffuso il melanoma nel nostro Paese, come viene affrontato e quanto costa affrontarlo?

Per poi arrivare al nocciolo della questione in oggetto: la scelta di somministrare dabrafenib nei pazienti eleggibili al suo utilizzo implica benefici clinici uguali o superiori alle alternative? E se sì, che impatto ha in termini di costo?

La metodologia con cui abbiamo cercato le risposte a queste domande è quella della revisione critica della letteratura, seguita da sintesi delle evidenze e confronto con clinici esperti nella gestione del paziente con melanoma ed epidemiologi, commento dei dati e loro inserimento all'interno delle specifiche aree tematiche, suddividendo gli argomenti, ove possibile, in micro-sezioni per agevolarne la lettura.

L'identificazione delle "migliori" evidenze è avvenuta sulla base di criteri dettati dalla nostra esperienza e convinzione: la loro applicabilità alla realtà Italiana e al periodo socio-sanitario in cui ci troviamo, la chiarezza nella descrizione dei metodi, l'assenza di reporting bias e l'avallo di società e istituti scientifici attivi sul campo e tradizionalmente fautori di ricerche accurate e scrupolose.

Nella sezione dedicata all'impatto clinico del farmaco saranno riportati e commentati anche i risultati associati a utilizzi di dabrafenib ancora in via sperimentale, come la combinazione con classi terapeutiche diverse; inoltre questi risultati sono stati inglobati come input per l'alimentazione dei modelli di costo-efficacia e di budget impact e, quindi, compariranno anche nella parte economica.

Questa scelta è stata fatta nel tentativo di comprendere e stimare gli effetti che gli sviluppi futuri della gestione del melanoma sapranno dare. Pur essendo solo previsioni, è importante a nostro avviso fornire una base di partenza non troppo rigida, che, quindi, tenga già in conto le potenzialità terapeutiche non ancora completamente comprovate o ufficialmente riconosciute, per non negare l'evidente dinamicità dello scenario della cura del melanoma, in fase, come ricordato, di evoluzione rapida e profonda; questo anche per evitare di offrire dati validi esclusivamente per un lasso brevissimo di tempo, bensì utili in più contesti e confrontabili facilmente con quelli reali man mano che saranno disponibili.

Bibliografia

[1] OsMed - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Gennaio-Settembre 2013. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_genset2013.pdf

EPIDEMIOLOGIA DEL MELANOMA NEL MONDO E IN ITALIA

FATTORI DI RISCHIO

Fin dagli anni '80, l'esposizione alle radiazioni solari (raggi ultravioletti) è stata identificata in molti studi epidemiologici come il principale fattore di rischio per il melanoma: oltre il 90% dei casi è attribuibile all'esposizione al sole. Oggi è riconosciuto un effetto maggiore all'esposizione intermittente rispetto a quella cronica e alle scottature avvenute nell'infanzia/adolescenza rispetto a quelle in età matura. Il ruolo protettivo delle creme a schermo solare è ancora sotto dibattito sia per il lungo follow-up che sarebbe necessario per studiarne gli effetti, sia per la tendenza ad aumentare l'esposizione solare in coloro che ne fanno uso [1].

Tra i fattori di rischio esogeni associati allo sviluppo di melanoma è da ricordare il ricorso a lettini abbronzanti: diversi studi hanno evidenziato un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che ne fanno uso, soprattutto in giovane età [2-5]. Questo fattore di rischio sembra essere legato in particolar modo allo sviluppo di melanomi nella regione di testa e collo.

Al contrario alcuni alimenti sembrano utili a scopo preventivo, come ad esempio i licopeni dei pomodori, i sulforafani dei fiori di broccolo e gli estratti del tè verde, sebbene non vi siano evidenze conclusive [1,6].

Come per la maggior parte delle neoplasie, la storia familiare influenza il rischio di sviluppare melanoma, indipendentemente dall'esposizione alle radiazioni solari. La mutazione ereditaria nel gene oncosoppressore CDKN2A, una serie di alterazioni genetiche in grado di determinare una minor attività dei fattori oncosoppressori legati al gene RB o alla produzione di melanina e un aumento di segnale del gene RAS e BRAF sono i fattori genetici chiamati in causa negli ultimi decenni. Anche la presenza di un numero elevato di nevi comuni, atipici o multipli aumenta la tendenza a sviluppare la patologia, soprattutto a livello del tronco.

Fra i fattori fenotipici, robuste evidenze scientifiche hanno dimostrato che i soggetti con pelle, occhi e capelli chiari e con foto-tipo I/II hanno un rischio di melanoma doppio rispetto ai soggetti con pelle scura/olivastra, occhi e capelli scuri/neri e foto-tipo IV [7].

Le linee guida AIOM, riassumono i fattori di rischio comprovati per lo sviluppo di melanoma e per ognuno riportano l'odds ratio associato alla sua presenza (Tabella 1).

EPIDEMIOLOGIA IN ITALIA

Incidenza e prevalenza

Secondo il rapporto 2013 "I numeri del cancro", frutto della consolidata collaborazione tra AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) e AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) nella raccolta e nell'elaborazione dei dati epidemiologici sulle neoplasie in Italia, un uomo su 68 e una donna su 81 sono destinati a sviluppare un melanoma nel corso della vita (0-84 anni), con un numero di nuovi casi attesi per il 2013 pari a 10.500 [9].

L'incidenza del melanoma appare da anni in costante ascesa sia fra gli uomini (+3,5% per anno) che fra le donne (+3,6% per anno); in generale, l'aumento del numero di diagnosi di tumore è un fenomeno complesso attribuibile a molteplici fattori, riconducibili macroscopicamente a due circostanze: l'aumentata esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore e l'anticipazione della diagnosi grazie a campagne di prevenzione secondaria e metodi diagnostici più accurati. Nel caso del melanoma, fortunatamente, sembra essere soprattutto l'aumentata capacità diagnostica a spiegare la crescita dei tassi di incidenza.

Il rapporto stima che in Italia circa 34 mila uomini e quasi 47 mila donne convivono con una pregressa diagnosi di melanoma cutaneo (dati relativi al 2010): di questi il 18% ha

TABELLA 1

FATTORI DI RISCHIO STABILITI PER IL MELANOMA (MODIFICATA DA [8])

Fattore di rischio	Odds Ratio	Commento
11-50 Nevi comuni > 2mm	1,7-1,9	Il rischio di melanoma incrementa con il numero di nevi
51-100 Nevi comuni > 2 mm	3,2-3,7	
> 100 Nevi comuni > 2mm	7,6-7,7	
Storia familiare di melanoma	1,8	Melanoma in un parente di primo grado
Precedente storia di melanoma		Ratio di incidenza 4,5-25,6
Presenza di 1-4 nevi atipici	1,6-7,3	
Colore rosso o chiaro di capelli	1,4-3,5	
Presenza di lentiggini attiniche	1,9-3,5	
Presenza di nevi melanocitici congeniti > 20 cm di diametro		Rischio fra il 3 e il 15% circa di sviluppare melanoma cutaneo ed extracutaneo
Esposizione solare elevata inusuale	2,6	
Accrescimento dimensionale di un nevo	2,3	
Occhi chiari	1,55-1,60	
Pelle chiara	1,40-1,42	
Sesso femminile		Ratio incidenza età-standardizzata femmine:maschi 1,3:1,0
Età		Raro nei bambini e adolescenti con incidenza in accrescimento dall'adolescenza all'età avanzata

scoperto di avere la patologia nei due anni precedenti, il 22% tra i due e i cinque anni precedenti, il 26% tra i 5 e i 10 e il 35% da un periodo ancora più lungo.

Queste cifre equivalgono al 4% del totale dei tumori, ma la quota si alza notevolmente se si considerano i pazienti con età inferiore ai 50 anni, fra i quali il melanoma costituisce il terzo tumore più frequente, in entrambi i sessi [9].

Mortalità e sopravvivenza

Dai dati AIRTUM in pool per gli anni 2006-2009 emerge che i decessi per melanoma maligno costituiscono l'1% di tutte le morti per tumore [9]. La probabilità assoluta di morte risulta quindi abbastanza bassa, verificandosi ogni 288 maschi e 531 femmine seguiti per tutta la vita.

Nonostante un lieve incremento della mortalità fra i maschi (+2,3% all'anno), il tasso di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentato nel corso degli ultimi due decenni: esso, pari al 70% fra gli uomini con diagnosi posta nel 1990-92, è ora dell'84%; fra le donne, nello stesso arco temporale, è passato dall'83% all'89%. Anche la sopravvivenza "a lungo termine" associata a melanoma è buona: i pazienti che sopravvivono 5 anni dopo la diagnosi, hanno prospettive di sopravvivenza che si avvicinano a quelle della popolazione generale in assenza di neoplasia [9].

Questi dati sono incoraggianti, tuttavia occorre evidenziare che l'aumento di sopravvivenza appare legato più alla diagnosi precoce che al miglioramento dell'efficacia delle cure adottate; a parziale conferma di tale ipotesi, si nota che la prospettiva cambia notevolmente quando si restringe il campo ai casi di melanoma avanzato: nel 2008 Edward Korn ha pubblicato una meta-analisi eseguita su 42 diversi studi di fase II per un totale di 2.100 pazienti con melanoma di stadio III e IV evidenziando una sopravvivenza mediana di 6.2 mesi, con un solo quarto dei pazienti vivo ad un anno dopo l'inizio del trattamento per la malattia in stadio avanzato [10].

Questi dati non tengono conto, tuttavia, dell'ingresso nella pratica clinica delle nuove terapie approvate di recente per il trattamento della patologia in stadi avanzati e metastatici.

Variazioni intra e internazionali

Nel mondo, il melanoma cutaneo è al 16° posto tra i tumori più frequenti negli uomini

e al 17° nelle donne e rappresenta l'1,5-1,6% del totale dei casi incidenti. Nel 2008 sono stati diagnosticati 230.000 nuovi casi di melanoma cutaneo [1]. Circa l'85% dei melanomi che insorgono ogni anno interessa le aree a popolazione caucasica [11], con l'Australia al primo posto come tasso di incidenza (circa 40/100.000) [1].

La variabilità fra nazioni dipende da un complesso bilancio fra suscettibilità genetica, esposizione a fattori di rischio individuali, ambientali, professionali e diffusione di attività informative e di screening per la diagnosi precoce. La mortalità è inoltre associata alla disponibilità e all'applicazione di appropriati protocolli terapeutici.

In Figura 1 sono confrontati i tassi di incidenza di alcuni paesi europei, tra cui l'Italia, ed extraeuropei relativi a tumori a elevata prevalenza. Come si osserva nel grafico, l'Italia presenta un'incidenza di melanoma leggermente inferiore rispetto alle altre realtà, dato in controtendenza rispetto ad altre forme tumorali.

Lo stesso confronto è stato effettuato sulle stime di sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi (Tabella 2); in questo caso, fra gli uomini, il tasso di sopravvivenza è abbastanza allineato in Europa, mentre USA e Australia presentano tassi più alti. Fra le donne, la sopravvivenza risulta simile nelle diverse aree, con la frazione di pazienti vivi a 5 anni dalla diagnosi variabile in un range abbastanza ristretto (87-94%) [9].

In Italia l'incidenza del melanoma presenta una variabilità più forte rispetto a quello che è stato evidenziato nel confronto internazionale (Tabella 3) [9]: il numero di casi diagnosticati, in linea con la maggior parte delle neoplasie, segue un gradiente geografico con valori che aumentano nettamente da Sud a Nord, per entrambi i sessi. Il fenomeno può dipendere da vari fattori; per il melanoma le cause imputate a spiegare questo trend sono, in primis, le differenze di fototipo e la minor diffusione di campagne di sensibilizzazione o di programmi di screening.

FIGURA 1

TASSI DI INCIDENZA, STANDARDIZZATI PER ETÀ, DI TUMORI A ELEVATA PREVALENZA IN DIVERSI PAESI

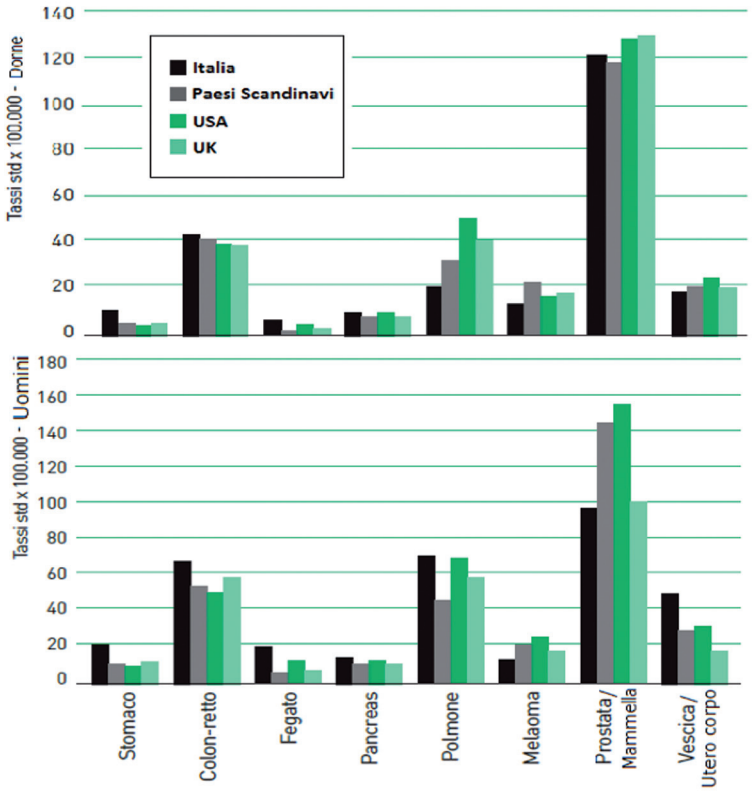


TABELLA 2

CONFRONTO FRA LA SOPRAVVIVENZA A 5 ANNI IN ITALIA, NEGLI STATI UNITI, IN AUSTRALIA E IN ALCUNI PAESI EUROPEI

	Italia*	USA	UK	Danimarca	Finlandia	Norvegia	Svezia	Australia
Uomini (%)	81,1	87,1	77,7	81	81	77	87	89,7
Donne (%)	88,4	92,5	87,2	90	88	87	91	94,1

*i dati italiani sono lievemente diversi rispetto a quanto riportato nel testo (paragrafo 3) in quanto tratti dal Rapporto 2011

TABELLA 3

TASSI STANDARDIZZATI DI INCIDENZA DEL MELANOMA PER AREA GEOGRAFICA E SESSO.

	Nord	Centro	Sud/isole
Uomini (x 100.000 abitanti)	14,7	11,6	7,0
Donne (x 100.000 abitanti)	14,2	11,9	6,3

TABELLA 4

SOPRAVVIVENZA STANDARDIZZATA A 5 ANNI DOPO LA DIAGNOSI DI MELANOMA PER AREA GEOGRAFICA E SESSO

	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud/isole
Uomini (%)	84	82	82	73
Donne (%)	90	89	88	82

In Tabella 4 è riportata la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di soggetti diagnosticati nel periodo che va dal 2000 al 2004 in quattro aree geografiche del nostro Paese [9]. L'andamento registrato in questo caso potrebbe ragionevolmente confermare l'ipotesi che la diagnosi al sud avvenga in stadi più avanzati rispetto a quanto accade in settentrione, portando a un minor tasso di sopravvivenza.

Nonostante la miglior sopravvivenza, l'incidenza nel Nord del Paese è talmente più elevata che gli indici di mortalità continuano a essere più alti rispetto al Sud-Italia, con un tasso annuale standardizzato, risultante dal pool di dati 2006-2009, di 2,8 vs 2,0 ogni 100.000 uomini e 1,5 vs 1,1 ogni 100.000 donne.

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON MELANOMA IN ITALIA

Pazienti prevalenti

L'Osservatorio ARNO è un Data Warehouse attivo dal 1987 costituito da una rete di 31 ASL sparse sul territorio nazionale con dati di oltre 11 milioni di abitanti. Oggi in Italia rappresenta il database più consolidato e più vasto su cui è possibile integrare le differenti variabili (ricette di prescrizione farmaceutica, Schede di Dimissione Ospedaliera, specialistica ambulatoriale, ecc...) al fine principale di analizzare le caratteristiche e il percorso di cura di varie categorie di pazienti (es. diabetici, neoplastici, cardiovascolari) e di definirne il costo reale di patologia.

Recentemente quest'organo ha condotto uno studio focalizzato sui pazienti con melanoma con l'obiettivo di analizzarne il profilo assistenziale, descrivendo le caratteristiche della popolazione analizzata, il tipo di trattamento e il suo costo complessivo. Per questo studio, la coorte di pazienti è stata estratta partendo da un campione di circa 3 milioni di abitanti, per cui erano disponibili i flussi SDO e prescrittivi per gli anni 2008-2010, e selezionando tutti coloro che avevano avuto almeno un ricovero con diagnosi principale o secondaria di melanoma nel corso del 2009. Il bacino di pazienti così ottenuto conta 594 soggetti. In Tabella 5 sono riportate le caratteristiche demografiche di questi pazienti,

TABELLA 5

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI CON MELANOMA IN ITALIA NEL 2009 E PREVALENZA (X 100.000 ABITANTI) PER FASCE D'ETÀ (DATI ARNO)

Fasce d'età	Femmine			Maschi			Totale		
	n	%	Prevalenza*	n	%	Prevalenza *	n	%	Prevalenza*
0-19	3	1%	1,1	2	1%	0,7	5	1%	0,9
20-34	23	8%	9	17	5%	6,7	40	7%	7,9
35-49	71	26%	20	54	17%	15,3	125	21%	17,7
50-64	64	23%	21,9	93	29%	33,4	157	26%	27,5
65-79	71	26%	30	114	36%	57,5	185	31%	42,5
≥ 80	45	16%	36,4	37	12%	56	82	14%	43,2
TOTALE	277	100%	18,1	317	100%	22,1	594	100%	20

* Per 100.000 abitanti

mediante le quali è stato possibile stimare la prevalenza per fascia d'età [12].

Applicando questi tassi alla popolazione italiana si stima un numero complessivo di pazienti con melanoma residenti in Italia pari a circa 12 mila. Questa cifra è circa 7 volte minore rispetto al totale dei pazienti prevalenti con melanoma stimati da AIRTUM: il motivo è da ricercare nel fatto che i pazienti ARNO rappresentano solo una parte dei pazienti "generali" e cioè, secondo il criterio di selezione utilizzato dall'osservatorio, coloro che avevano avuto un ricovero per melanoma nel 2009. Essi, con ogni probabilità, corrispondono a pazienti diagnosticati quello stesso anno (incidenti) o che in quell'anno hanno sviluppato recidiva o, comunque, sono stati ricoverati per trattamenti chirurgici/chemioterapici. A conferma di queste supposizioni, si noti che l'88% dei pazienti arruolati nello studio non presenta una diagnosi di ricovero per melanoma nel 2008, anno precedente al periodo di accrual.

Lo studio ARNO ha analizzato anche la prevalenza delle co-morbilità: circa il 43% dei pazienti affetti da melanoma presenta almeno una patologia cronica concomitante, che nel 15% dei casi è l'ipertensione, seguita da dislipidemia nel 3,0% dei casi [12].

Nel 2011 l'Intergruppo Melanoma Italiano (IMI) ha dato inizio alla realizzazione di uno specifico Registro Nazionale sul Melanoma, con il fine di raccogliere i dati relativi ai pazienti affetti dalla patologia, ai trattamenti correnti e alle loro conseguenze [13].

Il progetto è nato con l'obiettivo di coinvolgere almeno 35 centri (ospedali, case di cura, centri oncologici) distribuiti in maniera omogenea sul territorio nazionale che, secondo precedenti studi osservazionali, dovrebbero coprire la quasi totalità dei casi trattati in Italia. Il paziente con una diagnosi di melanoma maligno (cutaneo, oculare o delle mucose) afferente a uno qualsiasi di tali centri è seguito per un periodo di 3 anni, con registrazione di età, sesso, data e stadio della malattia alla prima diagnosi, eventuale recidiva, sede del tumore primario e delle metastasi, stato della performance, casi di melanoma nella storia familiare, terapia intrapresa, esiti, arruolamento in studi clinici e risorse consumate, suddivise per tipologia.

A tutto il 2012 i centri coinvolti, con almeno 1 soggetto arruolato, sono stati 38, per un totale di 3.463 pazienti iscritti, 464 nel 2011 e 2.252 nel 2012. Riportiamo in Tabella 6 la distribuzione di questi pazienti per stadio di malattia. Quasi la totalità dei pazienti per cui è disponibile il dato è in stadio I e II, con quasi il 3% dei pazienti in stadio IV e una bassissima quota di pazienti in stadio III.

Questa distribuzione fra stadi non è rappresentativa dell'intera coorte di pazienti prevalenti in Italia; il motivo è di natura pratica: il registro è stato compilato in special modo dagli specialisti dermatologi che, in generale, hanno in cura i pazienti in stadi meno gravi, rispetto agli oncologi.

Caratteristiche alla diagnosi

Oggi, circa il 75% delle diagnosi è posto in fase precoce, con un rischio di recidiva o di diffusione modesto e legato a caratteristiche

TABELLA 6

DISTRIBUZIONE PER STADIO DI MALATTIA DEI PAZIENTI ISCRITTI NEL REGISTRO IMI NEL 2012

Stadio	n	%
I/II	1387	96,79%
IA	715	49,90%
IB	307	21,42%
IIA	244	17,03%
IIB	121	8,44%
III (A, B, C)	7	0,49%
IV	39	2,72%
IVA	23	1,61%
IVB	7	0,49%
IVC	9	0,63%
Totale	1433*	100%

* pazienti di cui è disponibile il dato

TABELLA 7

NUMERO DI CASI INCIDENTI DI MELANOMA IN ITALIA DISTINTI PER STADIO SULLA BASE DEI DATI KANTAR HEALTH 2012

I	6.870	0,5%
II	1.650	0,5%
III	630	0,5%
a, b	470	0,6%
c	160	0,6%
IV	530	0,4%

biologiche, quindi non modificabili da un anticipo diagnostico. Il 15-20% dei casi è diagnosticato in stadio III con presenza di metastasi linfonodali microscopiche o macroscopiche; il rimanente 5% si presenta in stadio già metastatico a causa di un primitivo occulto con impossibilità di diagnosi più tempestiva o di un ritardo/difficoltà diagnostiche di altro tipo [14].

I dati del database epidemiologico Kantar Health hanno stimato per l'anno 2012 più di 9.500 casi incidenti, di cui il 12% in stadio III e IV (Tabella 7) [15].

Risultati in linea con quelli del Kantar Health si ottengono dall'elaborazione dei dati IMS: tramite raccolta delle schede paziente, con proiezione a medio termine dei dati emergenti, si stimano per il 2014 circa 580 casi incidenti in stadio IV e 780 in stadio III.

Le recidive in stadio IV sono stimate, sempre tramite elaborazione da dati IMS, pari a circa 1000 casi/anno, portando a un totale di pazienti in stadio avanzato, IV e IIIC non operabile, previsto per il 2014 pari a 1600-1700 pazienti [16].

Per quanto riguarda le alterazioni genetiche associate al melanoma, secondo varie fonti, quasi la metà dei casi presenta mutazioni a carico del gene BRAF [17-19], che codifica per le chinasi B-Raf coinvolte in un complesso percorso di trasmissione del segnale, risultante nel controllo della mitosi, dell'organizzazione cito-scheletrica, della regolazione metabolica e dell'apoptosi.

Una review svedese che ha analizzato le pubblicazioni ante-2008 in cui veniva riportata la frequenza delle mutazioni BRAF (e NRAS) nel melanoma conferma la loro alta diffusione: dal pooling di dati raccolti emerge che il 40% dei melanomi primari e il 51% di quelli metastatici è BRAF mutato [20].

Le mutazioni BRAF possono essere di almeno 40 varianti differenti, delle quali la V600E, in cui una valina viene sostituita con l'acido glutammico a livello del codone 600, rappresenta circa il 90% (88-92%) [20]. Le mutazioni V600K e V600G/R sono meno comuni: un'analisi prospettica condotta su 197 pazienti australiani con melanoma metastatico ha rilevato una presenza di mutazioni BRAF del 48%, di cui il 74% costituito da V600E, il 20% da V600K e circa il 6% da altri genotipi [21].

I melanomi associati alla mutazione V600E si manifestano in età più giovanile (<55 anni), in pazienti con elevato numero di nevi melanocitici e in distretti in cui l'esposizione solare è intermittente come arti e tronco. La mutazione V600K è invece più frequente nei melanomi insorti in pazienti di età avanzata, con prevalenza nella regione testa-collo, cronicamente esposti al sole [8].

Anche le mutazioni a carico del gene NRAS, che codifica per il sottotipo N delle proteine RAS (anch'esse coinvolte nella trasmissione di segnali che conducono a crescita e divisione cellulare), sono state identificate con alta frequenza in melanomi cutanei [8]; di queste la più diffusa è la mutazione a livello del codone 61. Secondo i dati in pool raccolti dalla review svedese suindicata, le mutazioni NRAS interessano il 21% di tutti i melanomi primari e il 26% dei metastatici [20].

I due tipi di mutazioni, a parte rari casi, sono risultate mutualmente esclusive [8].

Le mutazioni di cKIT si verificano in circa l'1% dei melanomi osservati in Nord America, Europa e Australia. Le più importanti

TABELLA 8

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DEI PAZIENTI CON MELANOMA METASTATICO IN ITALIA NEL 2009 E DISTRIBUZIONE PER FASCE D'ETÀ (DATI ARNO)

Fasce d'età	Femmine			Maschi			Totale		
	n	%	Prevalenza*	n	%	Prevalenza *	n	%	Prevalenza*
0-19	0	0%	0	0	0%	0	0	0%	0
20-34	3	4%	1,18	5	5%	1,98	8	4%	1,58
35-49	10	15%	2,81	14	13%	3,98	24	14%	3,39
50-64	20	29%	6,85	33	31%	11,85	53	30%	9,29
65-79	23	34%	9,72	42	39%	21,19	65	37%	14,94
≥ 80	12	18%	9,7	14	12%	21,21	26	15%	13,7
TOTALE	68	100%	4,43	108	100%	7,53	176	100%	5,93

* Per 100.000 abitanti

mutazioni sono quelle a livello dell'esone 11 (L576P), dell'esone 13 (K642E, K642X, V654A), e dell'esone 17 (Y822D, Y823D).

Pazienti in stadio avanzato

Il 30% dei pazienti arruolati nello studio ARNO descritto in precedenza erano pazienti in stadio metastatico. Questo sottogruppo è stato identificato mediante selezione dei pazienti ricoverati con diagnosi di melanoma che avevano come diagnosi (principale o secondaria) anche quella di neoplasia maligna secondaria o somministrazione di radioterapia/chemioterapia antineoplastica/immunoterapia oppure come intervento ambulatoriale l'infusione di sostanze chemioterapiche per tumore/radioterapia/altre sostanze terapeutiche.

Naturalmente una quota così elevata di pazienti in stadio metastatico non è rappresentativa della realtà clinica, in cui, fortunatamente, solo una piccola parte dei casi incidenti è di stadio IV [8] e la sopravvivenza in questo stadio è, purtroppo, in media molto breve; ancora una volta la motivazione è da ricercare nel criterio di selezione dei pazienti, i quali, avranno una tendenza maggiore ad essere ricoverati in ospedale in caso di metastasi.

Questo sottogruppo di pazienti è caratterizzato dall'età più avanzata rispetto al gruppo generale: l'82% dei pazienti ha infatti almeno 50 anni (Tabella 8). Anche la distribuzione fra sessi non è equilibrata, con una maggior prevalenza maschile rispetto a quella femminile (4,4 casi ogni 100.000 femmine rispetto a 7,5 casi ogni 100.000 maschi), diversamente da quanto atteso secondo il rapporto di rischio riportato dalle linee guida (Tabella 1) [12].

Bibliografia

[1] Boffetta P, Boccia S, La Vecchia C. A Quick Guide to Cancer Epidemiology. 2014. SpringerBriefs in Cancer Research.

[2] Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:562-6.

[3] International agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. int J Cancer 2007; 120:1116-22.

[4] Lazovich D, Vogel Ri, Berwickm, Weinstockma, Anderson KE, Warshaw Em. indoor tanning and risk ofmelanoma: a case-control study in a highly exposed population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19:1557-68.

[5] El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V. WHo international agency for Research on Cancer monograph Working Group. a review of

human carcinogens-part D: radiation. Lancet oncol 2009; 10:751-2.

[6] Grimaldi AM, Cassidy PB, Leachmann S, Ascierto PA. Novel approaches in melanoma prevention and therapy. Cancer Treat Res. 2014;159:443-55.

[7] Alleanza contro il cancro. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per il Melanoma cutaneo. Febbraio 2012. Sito web: www.alleanzacontroilcancro.it

[8] AIOM – Associazione Italiana di oncologia medica. Linee guida melanoma 2013.

[9] AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013. Intermedia editore, 2013. Disponibile al sito: http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2013/I_numeri_del_cancro_2013.pdf

[10] Korn EL, Liu PY, Lee SJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008. 1; 26(4):527-34.

[11] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2010; http://globocan.iarc.fr

[12] Ascierto P, Bernardi D, Rielli R, Rossi E, Martini N, per il gruppo di lavoro ARNO. I percorsi assistenziali della popolazione con melanoma. Journal of ARNO.

[13] IMI - Intergruppo Italiano Melanoma. CNMR "Realizzazione Registro Clinico Nazionale sul Melanoma (CNMR)" Luglio 2013. http://www.registritumori.it

[14] Agenas (Agenzia Nazionale Per I Servizi Sanitari Regionali). Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo. Linee guida nazionali di riferimento. Luglio 2012.

[15] Ricerca di mercato di Kantar Health, Aprile 2012

[16] Ricerca di mercato IMS, servizio Onco3 2010

[17] Davies H, Bignell G.R, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002;417:949-954.

[18] Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. Cancer. 2011 Dec 16.

[19] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. N Engl J Med 2005; 353: 2135–47.

[20] Platz A, Egyhazi S, Ringborg U, Hansson J. Human cutaneous melanoma; a review of NRAS and BRAF mutation frequencies in relation to histogenetic subclass and body site. Molecular Oncology. 2008; 395-405.

[21] Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.

*

DIAGNOSI DEL MELANOMA E IMPOSTAZIONE DEL PERCORSO DI CURA: IDENTIFICAZIONE DEL RUOLO IN TERAPIA DI DABRAFENIB

PREVENZIONE E DIAGNOSI CLINICA

Recentemente, il Melanoma Treatment Pathway, progetto nato con l'obiettivo di scattare una fotografia dettagliata della gestione attuale della patologia sul territorio italiano, ha invitato un panel di esperti italiani con competenze multidisciplinari a confrontarsi sui punti fondamentali del percorso diagnostico-terapeutico di un paziente con melanoma. Ciò che è emerso da questa iniziativa è una conferma della centralità di diagnosi e prevenzione come step del percorso clinico e come nodo decisionale, su cui puntare per migliorare gli esiti clinici e alleviare il carico sociale.

La migliore comprensione dei pattern di riconoscimento e l'attività di educazione sanitaria e di screening selettivo sono candidati ad essere, al momento attuale, passi cruciali per il miglioramento del tasso di sopravvivenza. È infatti accettato dalla comunità scientifica il fatto che la sorveglianza clinica dei pazienti, soprattutto quelli con fattori di rischio specifici, aumenta le probabilità di cura definitiva [1] e rappresenta un intervento costo-efficace [2].

Nel 2008 è stata condotta in Italia una survey al fine di delineare un quadro informativo dell'organizzazione del servizio di prevenzione e diagnosi (e trattamento) del melanoma, soprattutto alla luce delle innovazioni introdotte nel campo [3].

Lo studio è stato effettuato mediante intervista, basate su questionari preparati ad hoc, al personale (2-3 clinici per centro), responsabile della fase di diagnosi, di terapia o di follow-up del melanoma, attivo in 120 ospedali italiani con almeno 200 posti-letto, distribuiti secondo l'ubicazione territoriale e le dimensioni in modo da costituire un campione rappresentativo della realtà italiana.

Le strutture arruolate sono state divise in centri ad alta e a bassa frequenza, sulla base di un cut-off pari a una mediana di 25 nuove diagnosi all'anno.

In ambito di prevenzione, uno dei punti su cui si è focalizzata questa survey è la gestione clinica di nevi congeniti, potenziali precursori di melanoma: quelli grandi/giganti (> 20 cm) sono generalmente asportati subito e completamente, mentre la scelta sulla gestione di piccoli (diametro < 1,5 cm) e medi (1,5-20 cm) è ancora controversa.

In caso di SCN (nevo congenito piccolo) in pazienti pediatrici, l'11% degli ospedali italiani coinvolti nel progetto effettua l'escissione preventiva, mentre il rimanente 89% propone monitoraggio clinico periodico con frequenza variabile fra 6 mesi (60% degli ospedali a bassa frequenza vs 25% in quelli ad alta frequenza) e due anni (4% vs 20%).

Per i nevi di dimensioni intermedie l'escissione preventiva è effettuata nel 22% dei casi; la frequenza del monitoraggio proposta in caso contrario è sovrapponibile a quella proposta per i nevi di piccole dimensioni, con una generale tendenza a diminuire il tempo intercorso fra una visita e l'altra. La tecnica utilizzata normalmente è quella dell'intervento chirurgico dermatologico tradizionale.

Se il paziente è adulto, secondo lo studio italiano, vi è una maggior tendenza all'asportazione preventiva: il 24% e il 41% degli ospedali operano in caso di nevo, rispettivamente, di piccole e di medie dimensioni. Il monitoraggio ha caratteristiche simili a quelle emerse per la gestione pediatrica [4].

Dal punto di vista strettamente diagnostico l'obiettivo è quello di migliorare la sensibilità e la specificità dell'identificazione, al cui fine numerose metodiche sono state introdotte, come la diagnosi computer-assistita e la microscopia laser confocale. Oggi lo standard diagnostico

è rappresentato dalla valutazione integrata clinica e dermoscopica. È quindi necessario che lo specialista esegua un'accurata analisi della superficie cutanea con un buon sistema di illuminazione e un esame dermoscopico, utilizzando la regola ABCDE (Asimmetria, Bordo irregolare, variazione di Colore, Diametro > 6 mm, Evoluzione) come base per definire le caratteristiche della lesione. Un altro indicatore clinico utile nell'identificazione dei melanomi è il segno del "brutto anatroccolo", basato sul fatto che in un determinato individuo i nevi hanno normalmente caratteristiche sovrapponibili e la presenza di una lesione con caratteristiche diverse deve aumentare fortemente il sospetto. Questo indicatore ha dimostrato buona sensibilità (0,85), specificità (0,83) ed accuratezza diagnostica (0,87) [5].

In caso di melanoma nodulare, che può sfuggire alla regola dell'ABCD e la cui diagnosi precoce è fondamentale visto il comportamento biologico aggressivo e la prognosi infausta, i parametri di valutazione cambiano e sono rappresentati dagli acronimi EFG (elevazione; consistenza dura, rapida crescita) [6] e 3C (Colore, Contorni e Cambiamento irregolari) [7].

L'esame dermoscopico (chiamato anche microscopia in epiluminescenza) è stato recentemente innovato con l'uso del digitale che, attraverso la valutazione e la conservazione delle immagini delle lesioni, permette di monitorare variazioni geometriche, cromatiche e strutturali.

Dalla survey condotta in 120 centri italiani illustrata in precedenza è emerso che quasi l'interezza del campione analizzato (99%) effettua la valutazione clinica del melanoma e delle lesioni cutanee pigmentate e fornisce questa prestazione nel reparto di dermatologia (91%). In tutti gli ospedali ad alta frequenza è prassi effettuare l'esame clinico e strumentale alla prima o alla seconda visita, mentre ciò avviene solo nell'89% dei centri a bassa frequenza.

In generale, il 65% dei centri ha una unità specifica dedicata alla diagnosi precoce del melanoma; tuttavia, di queste, il 22% in alta frequenza e il 48% in bassa non eseguono l'esame dermoscopico al primo incontro. Un dato incoraggiante è che nel 75% dei centri (con prevalenza maggiore fra quelli ad alta frequenza) è disponibile il servizio di videodermoscopia [8].

La Tabella 1 mostra la prevalenza delle procedure diagnostiche impiegate nei centri coinvolti nello studio.

Il monitoraggio digitale, più conosciuto con il termine di mappatura, è utile per l'identificazione di melanomi in stadio iniziale che si presentano come lesioni atipiche senza soddisfare i criteri stringenti per la diagnosi del melanoma.

Il confronto deve avvenire generalmente a breve termine (3-6 mesi); follow-up più lunghi sono utili in caso di nevi atipici multipli e pazienti ad alto rischio.

Non ci sono regole precise e inequivocabili per definire quali lesioni richiedono un follow-up, tuttavia l'iper o l'ipopigmentazione eccentrica o multifocale o la presenza di un pattern omogeneo nero (senza lamella cornea) sono campanelli d'allarme di rischio [9-10].

In Italia la mappatura digitale di singole lesioni atipiche è effettuata nell'82% degli ospedali, mentre negli altri casi viene preferita la resezione chirurgica preventiva. Solitamente il confronto viene effettuato dopo 4/5 mesi dal primo incontro. Nei casi di lesioni atipiche multiple, sono emersi due tipi di approccio: nella maggior parte degli ospedali ad alta frequenza (60%) viene preferita la mappatura digitale mentre i centri a frequenza bassa optano prevalentemente per l'intervento precoce (61%) [11].

TABELLA 1

PROCEDURE DIAGNOSTICHE MESSE IN ATTO AL PRIMO INCONTRO IN ITALIA (ANNO DI RIFERIMENTO 2008)

Prestazione	Tipi di centro		
	Ad alta frequenza	A bassa frequenza	Tutti
Visita specialistica generale	20%*	34%	27%
Visita specialistica generale + dermoscopia manuale	55%	47%	51%
Visita specialistica generale + dermoscopia manuale e digitale	25%	19%	22%

*p<0,02

BIOPSIA E DIAGNOSI ISTOPATOLOGICA

Di fronte ad una lesione per la quale si sospetta malignità l'indicazione è di effettuare la biopsia, che può essere in escissione completa, incisionale o con esame citologico [9,12]. Il metodo di prima scelta è la biopsia escissionale cioè l'asportazione completa della lesione con circa 2 mm di cute sana circostante e del grasso sottocutaneo, al fine di poter effettuare un'accurata diagnosi istopatologica e molecolare.

La biopsia incisionale presenta notevoli svantaggi legati soprattutto alla mancanza di accuratezza nel determinare l'infiltrazione linfatica e la regressione (presenza di fibrosi con interruzione segmentaria della crescita tumorale, scarso infiltrato infiammatorio e presenza di melanofagi). La biopsia tipo punch, pur permettendo di valutare l'invasione in profondità, non è sufficientemente larga quindi porta a un alto tasso di errori; la biopsia tipo "shaving", sia superficiale che profonda, non è invece consigliabile perché non permette una corretta valutazione dello spessore di Breslow. In generale, la tecnica incisionale può risultare utile nel caso di lesioni di ampie dimensioni o localizzate, come nel caso della lentigo maligna, in un'area anatomica di grande impatto estetico. Essa non è peraltro associata a un rischio più elevato di disseminazione delle cellule tumorali (metastatizzazione).

L'esame citologico è sempre inappropriato per lesioni primitive, ma può essere effettuato in caso, ad esempio, di sospette metastasi linfonodali.

L'analisi della frequenza con cui negli ospedali italiani vengono utilizzate queste tecniche è stato uno degli obiettivi della survey suindicata [3]. La metà degli ospedali coinvolti effettua sempre la biopsia escissionale, mentre nel rimanente dei casi essa è impiegata "quando possibile". I margini di escissione rappresentano un punto sul quale i chirurghi italiani non sono allineati: la maggior parte (58%) dei centri ad alta frequenza mantengono margini di 1-2 mm, mentre i centri a bassa frequenza optano per margini più ampi (5 mm nel 42% dei casi e 1 cm nel 23%). In caso di rimozione di melanoma clinicamente evidente la larghezza dei margini cambia: in questo caso il 60% dei centri intervistati, indipendentemente dalla classificazione per frequenza, intende "completa" la rimozione che includa margini di almeno 1 cm.

La biopsia incisionale è effettuata soprattutto in caso di lentigo del volto. Il 64% degli ospedali non effettua la "shaving" biopsia; negli altri centri essa è utilizzata in casi speciali, per lesioni molto ampie o per confermare la diagnosi [13].

Giunto al laboratorio di Anatomia Patologica, il tessuto deve essere sottoposto ad analisi macroscopica, con valutazione delle dimensioni della losanga e della lesione, delle caratteristiche della lesione e del margine minimo. Ad essa segue l'analisi microscopica basata sulla valutazione di molteplici parametri architetturali e citologici che comprendono le dimensioni della lesione, l'asimmetria nella distribuzione dei melanociti, la circoscrizione, la modalità in singolo o in teca della proliferazione dei melanociti, l'asimmetria nella pigmentazione, la formazione di aggregati di melanociti, il profilo infiltrante del fronte profondo di crescita, la risalita delle cellule al di sopra della giunzione dermoepidermica, l'atrofia dell'epidermide, la citologia dei melanociti, l'assenza di maturazione, la presenza di una forte attività mitotica nelle porzioni profonde.

Sulla base di questi parametri, il patologo pone diagnosi di melanoma e ne individua il sottotipo istologico. La classificazione di riferimento è quella del WHO 2006 (Tabella 2); i quattro tipi più diffusi di melanoma sono:

- Melanoma a diffusione superficiale: sottotipo di melanoma più frequente, caratterizzato generalmente da una lesione pigmentata, asimmetrica a margini irregolari spesso con aree di pigmentazione differente. Spesso il cambiamento avviene in un periodo di tempo che va da pochi mesi ad anni.
- Melanoma nodulare: secondo in ordine di incidenza, è caratterizzato da una lesione pigmentata a rapida crescita (anche di poche settimane), spesso accompagnata da ulcerazione e sanguinamento.
- Lentigo maligna: lesione pigmentata a margini irregolari di aspetto piano, si localizza generalmente nelle aree fotoesposte del volto e del collo ed ha un accrescimento lento con lunga fase di melanoma in situ.
- Melanoma acrale-lentigginoso: lesione pigmentata piuttosto rara che si presenta a livello del palmo delle mani/pianta dei piedi o nel letto ungueale.

TABELLA 2

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA WHO DEI TUMORI MELANOCITARI MALIGNI
Melanoma Maligno
Melanoma a diffusione superficiale
Melanoma nodulare
Lentigo maligna
Melanoma acrale-lentigginoso
Melanoma desmoplastico
Melanoma su nevo blu
Melanoma su nevo congenito gigante
Melanoma dell'infanzia
Melanoma nevoide
Melanoma persistente e metastatico

Oltre alle varianti sopra elencate, il melanoma può presentarsi all'esame istopatologico in forma di istotipi rari. Il sottotipo istologico non è comunque considerato un fattore determinante il peggioramento della prognosi: al limite può influenzare il tipo di recidiva attesa [12].

In ambito di fattori che influenzano la prognosi, quelli riconosciuti come i più importanti sono la fase di crescita, verticale rispetto a radiale, lo spessore di Breslow, il livello di invasione Clark, la presenza di ulcerazione, l'indice mitotico, l'assenza di linfociti che infiltrano il tumore.

Oltre a questi fattori prognostici, più tradizionalmente studiati, negli ultimi dieci anni l'attenzione della comunità scientifica è stata catturata da numerose alterazioni molecolari associate al melanoma, soprattutto legate a geni che codificano per chinasi coinvolte nella via di trasmissione del segnale RAS/RAF/MEK/ERK, complessivamente riferite come Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK). Questa catena è responsabile della regolazione dei processi di proliferazione e differenziazione cellulare e sembra svolgere un ruolo cruciale nella patogenesi del melanoma. La conoscenza di tali alterazioni geniche ha portato alla definizione di una nuova "classificazione molecolare" del melanoma al fine di identificare sottogruppi di pazienti e aumentare la specificità del trattamento.

Esistono tre isoforme della chinasi Raf: C-Raf (tutti i tipi di tessuto), Raf-A (organi viscerali come il rene), B-Raf (sistema nervoso e nelle cellule del midollo osseo); le mutazioni a carico del gene che codifica per la proteina B-Raf (BRAF) sono le più diffuse (ved. Cap 1, paragrafo 4.2). La correlazione fra istotipo e alterazione molecolare non è ad oggi completamente chiarita, tuttavia è dimostrato che i melanomi con mutazioni BRAF sono associati a una marcata diffusione intraepidermica pagetoide, una tendenza a formare teche, e ad avere una netta circoscrizione; sono iperpigmentati, presentano un citotipo epitelioide rotondocellulare e insorgono prevalentemente su cute priva di significativa elastosi solare [12]. Secondo alcune evidenze, la mutazione BRAF si assocerebbe a una prognosi più sfavorevole nei pazienti con melanoma metastatico, anche se si tratta di valutazioni retrospettive con tutte le limitazioni che comportano.

Lo studio di Long e colleghi ha analizzato su una coorte prospettica di pazienti con melanoma metastatico la correlazione fra la presenza di mutazione BRAF e sia le caratteristiche del melanoma primario che l'esito clinico dello stadio metastatico [14]. Mentre non è emersa una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi BRAF-mutato e wild type (senza mutazione BRAF) come tempo intercorso fra la diagnosi di melanoma e quella di metastasi a distanza (o di recidiva locoregionale non resecabile), i due valori mediani di sopravvivenza complessiva successiva alla diagnosi di metastasi presentano differenze nette: 11 mesi fra i pazienti BRAF mutati (non trattati con BRAF inibitori) e 46 fra quelli wild-type.

Secondo gli autori, queste durate risultano molto più elevate della media riscontrata normalmente negli RCT a causa del tipo di arruolamento che, essendo consecutivo, ha portato a una preponderanza di pazienti lungo-sopravviventi (che effettuano visite di controllo a intervalli regolari). Restringendo l'analisi ai dati relativi alle nuove diagnosi di metastasi, si ottengono valori più "normali", con tempi di sopravvivenza pari a 8,5 mesi per i pazienti BRAF wild-type e a 5,7 mesi per i pazienti con mutazione non trattati con un inibitore di BRAF; fra i trattati la mediana non era ancora raggiunta al tempo dell'analisi dei dati.

Sulla base della frequenza delle mutazioni e degli obiettivi terapeutici, un corretto percorso diagnostico-terapeutico impone in prima battuta l'individuazione delle mutazione BRAF in pazienti con melanoma non resecabile o metastatico che possono beneficiare, in presenza di mutazione V600, del trattamento

con inibitori di BRAF. Al momento, nel caso in cui si preveda l'inclusione del paziente in uno studio clinico di terapia adiuvante si può considerare l'analisi dello stato mutazionale di BRAF anche in pazienti operabili.

Attualmente nei laboratori distribuiti nel territorio italiano, vengono utilizzate diverse metodologie per l'analisi delle mutazioni del gene BRAF: sequenziamento diretto del prodotto della PCR, il piro-sequenziamento, la RealTime PCR e l'ibridazione molecolare su filtro, per le quali sono stati sviluppati diversi kit commerciali specifici. L'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) e la Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia diagnostica (SIAPEC) hanno condotto nel corso del 2012 un controllo di qualità in 80 centri italiani sulla determinazione dello stato mutazionale di BRAF, riportando l'idoneità per 72 laboratori di biologia molecolare [15].

STADIAZIONE E TRATTAMENTO STANDARD

In caso di confermata diagnosi di melanoma da parte del patologo vengono avviati gli esami necessari al fine di effettuare la stadiazione della malattia e impostare la strategia terapeutica.

Nel 2002 e, successivamente, nel 2009, sulla base dei dati relativi a 17.600 pazienti provenienti da 13 diversi centri di ricerca sul cancro, l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) e l'Unione Internazionale per la Ricerca sul Cancro (UICC) hanno rivisitato il sistema di classificazione e stadiazione del melanoma [9]. Fra le novità più sostanziali vi è l'introduzione del numero dei linfonodi metastatici, sia clinicamente occulti che evidenti, come parametro per la classificazione N e la presenza di ulcerazione per meglio inquadrare il tumore primitivo; inoltre per la categoria delle metastasi a distanza, è stato definitivamente stabilito che le metastasi non viscerali sono associate a una migliore sopravvivenza rispetto a quelle d'organo.

In Tabella 3 è schematizzata la classificazione TNM del melanoma cutaneo secondo AJCC 2009, VII edizione [9].

In caso di melanoma primitivo localizzato viene completato, se necessario, il trattamento chirurgico con l'ampliamento dell'escissione in base allo spessore istologico della lesione. Un'escissione con 5 mm di margine è ritenuta obbligatoria e sufficiente per il melanoma in situ (con conferma istopatologica di margini indenni), mentre un'escissione a cm 1 è raccomandata per gli altri stadi con misura dei margini in base allo spessore.

Passaggio cruciale a questo punto del percorso clinico, sia per la stadiazione che per la prognosi, è la ricerca del linfonodo sentinella. Essa è raccomandata per tutti i pazienti con stadio > di TIa.

A questo proposito, in Italia sono state registrate alcune differenze a seconda del tipo di centro analizzato: il 91% degli ospedali ad alta frequenza effettua di routine la ricerca del linfonodo sentinella, mentre fra i centri a bassa frequenza solo il 56% è in linea con le raccomandazioni. Inoltre, fra i centri che non effettuano quest'indagine, quelli ad alta frequenza sono "convenzionati" con centri di riferimento per questa prestazione, mentre in un quinto dei rimanenti i pazienti devono autonomamente cercare la struttura adeguata [16].

Se il linfonodo sentinella è istologicamente positivo o vi è la presenza di metastasi linfonodali clinicamente evidenti la dissezione linfonodale completa rappresenta il trattamento standard.

Per quanto riguarda la terapia adiuvante in pazienti con alto rischio di recidiva, due metanalisi, di Wheatley e colleghi del 2007 e di Mocellin e colleghi del 2010, possono essere considerate le fonti più aggiornate ed esaustive [12]. In sintesi esse hanno evidenziato che il trattamento adiuvante con interferone-alfa (IFN-α) procura un beneficio assoluto in termini di sopravvivenza del 3% circa, con una riduzione del 18% del rischio di progressione e dell'11% del rischio di decesso. Dato l'allineamento fra questi benefici (soprattutto in termini assoluti) e quelli ottenuti dai principali trattamenti adiuvanti impiegati per la cura di altre neoplasie (con differenze di significatività correlabili a diversa numerosità o selezione dei pazienti) IFN-α è considerato, dalle linee guida italiane, una valida opzione, al di fuori delle sperimentazioni cliniche, per pazienti ad alto rischio di recidiva con qualità di evidenze moderata, ma forza di raccomandazione debole [12]. IFN-α ricombinante è registrato e rimborsato in Italia a bassa dose (3 milioni UI 3 volte/settimana SC per 12-18 mesi) nei pazienti con melanoma primario maggiore di 1,5 mm e nessun interessamento metastatico dei linfonodi e ad alta dose (20 milioni UI/m^2 EV per 5 giorni/settimana per 4 settimane e 10 milioni UI/m2 SC 3 volte/settimana per 11 mesi) in pazienti con tumore primario maggiore di 4

TABELLA 3

STADIAZIONE DEL MELANOMA CUTANEO SECONDO AJCC 2009			
Stadio	Tumore primario (pT)	Linfonodi (N)	Metastasi (M)
IA	< 1 mm, no ulcerazione, mitosi < 1 mm²		
IB	< 1 mm, con ulcerazione o mitosi > = 1 mm²		
IIA	1.01–2 mm, con ulcerazione 2.01–4 mm, no ulcerazione		
IIB	2.01–4 mm, con ulcerazione > 4 mm, no ulcerazione		
IIC	> 4 mm, con ulcerazione		
IIIA	Qualsiasi spessore di Breslow, no ulcerazione	Micrometastasi 1–3 linfonodi	
IIIB	Qualsiasi spessore di Breslow, con ulcerazione	Micrometastasi 1–3 linfonodi	
IIIB	Qualsiasi spessore di Breslow, no ulcerazione	1–3 metastasi linfonodali palpabili	
IIIB	Qualsiasi spessore di Breslow, no ulcerazione	No linfonodi, ma con metastasi intransit o satelliti	
IIIC	Qualsiasi spessore di Breslow, con ulcerazione	Fino a 3 linfonodi palpabili	
IIIC	Qualsiasi spessore di Breslow, con o senza ulcerazione	4 o più linfonodi o coalescenza di linfonodi o metastasi in-transit + linfonodi	
IIIC	Qualsiasi spessore di Breslow, con ulcerazione	No linfonodi, ma con metastasi intransit o satelliti	
IV, M1a			Metastasi cutanee, sottocutanee o linfonodali distanti
IV, M1b			Metastasi polmonari
IV, M1c			Altri organi o qualsiasi organo con aumento valori LDH

LDH: lattato deidrogenasi

mm o in caso di metastasi linfonodali rimosse radicalmente.

I pazienti con metastasi in transito (classificati in stadio IIIB o IIIC), o dermiche che si diffondono attraverso il sistema linfatico e che si localizzano tra la sede della lesione primitiva e la stazione linfatica di drenaggio per quella sede, hanno come terapia di elezione la resezione chirurgica con margini istologicamente liberi, con successiva adozione della tecnica del linfonodo sentinella. In caso di lesioni non resecabili, il trattamento di scelta dipende dalle dimensioni, dal numero e dalla localizzazione delle stesse e può essere la radioterapia, la chemioterapia sistemica, la polichemioterapia, la perfusione isolata all'arto, l'interferone alfa, l'elettrochemioterapia o la radiofrequenza.

TABELLA 4

IMPIEGO DELLA TERAPIA ADIUVANTE NELLE STRUTTURE ARRUOLATE NELLA SURVEY ITALIANA IN FUNZIONE DELLO STADIO DI GRAVITÀ (ANNO DI RIFERIMENTO 2008)

Pazienti riceventi la terapia adiuvante	Centri alta frequenza	Centri bassa frequenza	Tutti i centri
N medio /anno/centro	16,1	5	10,5
IIA	11%	24%	18%
IIB	33%	41%	37%
IIC	31%	43%	37%
IIIA	74%	76%	75%
IIIB	66%	82%	74%
IIIC	65%	77%	71%
IV	30%	56%	44%

La survey italiana ha indagato anche il delicato tema dei trattamenti, adiuvanti e metastatici, adottati attualmente nella pratica clinica [17]. La prevalenza d'uso della terapia adiuvante nei vari stadi del melanoma è riportata in Tabella 4.

Nella maggior parte dei casi il motivo che spinge gli oncologi a proporre la terapia adiuvante è l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza, libera da progressione (PFS) o globale (OS), seguito dal tentativo di migliorare la qualità di vita. L'obiettivo di non abbassare la qualità di vita rappresenta anche la ragione più frequente per cui non viene offerta la terapia adiuvante; il secondo motivo è correlato alla tossicità dei trattamenti [17].

In riferimento al tipo di terapia somministrata, per i pazienti in stadio II, il 43% dei centri sceglie IFN-α a basse dosi, mentre l'alta dose è somministrata nel 27% dei casi; una buona parte dei centri tratta i pazienti mediante arruolamento in trial clinici (16%) e solo nell'1% degli ospedali i pazienti ricevono la chemioterapia. Per il trattamento di melanoma di stadio III, aumenta la percentuale dei centri che somministra interferone a bassa dose (50%) e diminuisce quella dei centri che lo impiegano ad alta dose (16%); l'uso della chemioterapia è più diffuso (10%) e qualche centro sceglie di impiegare la radioterapia (3%) [17].

Per i pazienti in stadio III con metastasi in transito o inoperabili il 24% dei centri italiani ad alta frequenza e il 15% di quelli a bassa frequenza adottano come terapia loco-regionale l'elettrochemioterapia; questo accade soprattutto quando la perfusione isolata all'arto non è più un'opzione perseguibile [16].

Nei pazienti con metastasi a distanza (stadio IV) il trattamento d'elezione è generalmente la terapia farmacologica, mentre l'intervento chirurgico ha solitamente finalità palliativa. Fanno eccezione i casi di metastasi unica, o in numero massimo di 3 ma tutte operabili, ove la chirurgia rappresenta ancora lo standard (per approfondimenti si rimanda al paragrafo 4 del capitolo corrente).

Il Registro Clinico Nazionale sul Melanoma, di nascita recente, ha raccolto i dati sulla prevalenza d'uso delle varie strategie di trattamento in funzione degli stadi di gravità della patologia. Riportiamo in Tabella 5 alcuni dei dati più significativi riferiti ai 2252 pazienti inseriti nel 2012 [18].

GESTIONE DEL FOLLOW UP

Dopo il trattamento chirurgico, ai pazienti con melanoma in stadio IA viene consigliato un controllo clinico specialistico a cadenza semestrale per tre anni, mentre in caso di stadio IB-III la visita specialistica è raccomandata ogni 3-6 mesi per i primi 3 anni, ogni 4-12 mesi per ulteriori 2 anni e annualmente per un periodo successivo, se indicato dal punto di vista clinico.

Per l'impiego degli esami radiologici di routine, il giudizio del medico curante rappresenta la prima indicazione delle linee guida; l'utilizzo di esami strumentali di elevata complessità, come TAC e PET, è raccomandato per melanomi ad alto rischio (IIC-III) con cadenza semestrale/annuale.

Dalla sezione della survey condotta in Italia focalizzata sulle consuetudini adottate in tema di follow-up dopo trattamento del melanoma,

TABELLA 5

PREVALENZA D'USO DELLE PRINCIPALI STRATEGIE DI TRATTAMENTO DEL MELANOMA IN ITALIA NEL 2012

Stadio	Chirurgia	Radioterapia	Chemioterapia locale	Chemioterapia sistemica
0	98,01%	0,00%	0,00%	0,57%
IA	98,18%	0,28%	0,28%	0,84%
IB	97,72%	2,28%	0,65%	5,21%
IIA	97,54%	2,87%	0,82%	8,20%
IIB	95,87%	3,31%	1,65%	14,88%
IIIA	95,45%	4,55%	9,09%	27,27%
IIIB	97,01%	5,22%	2,99%	15,67%
IIIC	95,65%	8,70%	0,00%	21,74%
IV	97,44%	7,69%	7,69%	46,15%

sono emersi dati contrastanti fra i diversi centri, riproducendo all'interno dei confini ciò che avviene a livello internazionale con programmi intensivi come quello adottato in Germania o minimi come quello inglese [19].

In generale, la metà dei centri programma gli incontri di follow-up sulla base delle linee guida internazionali; nei casi rimanenti sono utilizzati i protocolli ospedalieri interni. I pazienti in stadio IV sono sottoposti ad esami strumentali ogni 2/3 mesi, mentre un intervallo leggermente più lungo è concesso ai pazienti in stadio III. Il tipo di procedura richiesta per questi ultimi pazienti cambia a seconda del tipo di centro: l'ecografia linfonodale è effettuata nel 71% dei centri ad alta frequenza e nel 52% di quelli a bassa frequenza; la TAC encefalica è effettuata nel 63% e nel 39% dei centri, rispettivamente, ad alta e bassa frequenza. Per la scintigrafia ossea la tendenza è opposta (19% dei centri ad alta frequenza e 41% di quelli ad alta). I pazienti dello stadio IV sono sottoposti a TAC all'encefalo in una porzione di ospedali maggiore rispetto a ciò che avviene fra i soggetti con melanoma meno avanzato, mentre per l'ecografia ai linfonodi si registra una tendenza opposta. Anche la TAC toracica e addominale ha una prevalenza d'uso maggiore fra i pazienti in stadio III [19].

La durata ottimale del follow-up non è ancora chiarita: la ricaduta avviene generalmente nei primi 5 anni; tuttavia sono state registrate anche recidive a distanza, anche oltre i 10 anni dall'atto chirurgico.

I centri italiani non hanno fatto registrare differenze in termini di durata del follow-up: per gli stadi I e II la maggior parte dei centri segue i pazienti per 5 anni e solitamente il medico di famiglia è responsabile del follow-up. Il 48% degli ospedali segue i pazienti di stadio III per tutta la vita e il 27% per 10 anni. In questo caso il responsabile è l'oncologo o il dermatologo. Per i pazienti in stadio ancora più avanzato, la prevalenza di follow-up lifetime aumenta al 58% [19].

Se durante il follow-up vi è la comparsa di segni/sintomi di recidiva locale sulla cicatrice, essa va diagnosticata mediante l'esame citologico e, in caso di conferma, il trattamento standard prevede la rimozione con 2 cm di margine. In assenza di malattia valutabile, è raccomandato il trattamento adiuvante con interferon a basse dosi, oltre naturalmente all'inserimento in un trial clinico se possibile.

Nel caso invece di satellitosi/metastasi in transit o recidive linfonodali, quando la rimozione, che rimane il trattamento di scelta, non è un'opzione perseguibile, le linee guida raccomandano la terapia loco-regionale, seguita eventualmente da quella sistemica [12].

CURA DEL MELANOMA AVANZATO: RUOLO IN TERAPIA DI DABRAFENIB

Nel IV stadio, purtroppo, la chirurgia può essere riservata come opzione terapeutica di scelta solo nei pazienti con una singola metastasi viscerale o, al limite, con malattia oligometastatica a livello dei tessuti molli o dei linfonodi distanti. Nei soggetti resi liberi da malattia dopo chirurgia può essere utile la

somministrazione di terapia adiuvante.

Nel caso di plurime riprese locoregionali a un arto o in cui la chirurgica radicale non rappresenta un'opzione perseguibile, le terapie di prima scelta sono:

- il trattamento perfusionale in ipertermia con melphalan, associato, in alcune selezionate circostanze come ad esempio in caso di malattia molto estesa, a TNFα;
- l'elettrochemioterapia, in caso di secondarismi cutanei di sedi diverse dagli arti.

Se il trattamento loco-regionale fallisce, il passo successivo è l'approccio terapeutico sistemico.

In uno stadio così avanzato, esso è tradizionalmente considerato poco di più della palliazione. A parziale conferma di questo pensiero comune, i risultati di una metanalisi condotta da Edward Korn nel 2008 su più di 2.100 pazienti con melanoma avanzato, inclusi in 42 studi di fase II, hanno evidenziato esiti insoddisfacenti di vari regimi monoterapici e di combinazione con una sopravvivenza e una PFS mediane rispettivamente di 6,2 e di 1,7 mesi e solo un quarto dei pazienti vivo ad un anno dall'inizio del trattamento [20].

Solo il progressivo utilizzo di nuovi farmaci, come ipilimumab e vemurafenib, con bersagli selettivi e dimostrati vantaggi clinici sta cominciando a modificare la percezione e l'obiettivo d'impiego della terapia sistemica in questa fase della malattia.

In breve, le opzioni terapeutiche sistemiche a disposizione dell'oncologo sono [12]:

- La chemioterapia
  - in monoterapia: l'alchilante dacarbazina è stata considerata per molto tempo il trattamento standard, tuttavia la sua attività è piuttosto limitata, con risposte globali non superiori al 15%. Fotemustina e temozolomide sono due farmaci che agiscono con lo stesso meccanismo d'azione e con dimostrata non-inferiorità rispetto alla capofila. La capacità di attraversare la barriera emato-encefalica li rende adatti al trattamento di pazienti con metastasi cerebrali;
  - in combinazione: dopo alcuni primi risultati positivi di regimi quali dacarbazina + cisplatino + vinblastina/vindesina (CVD) o dacarbazina + carmustina + cisplatino + tamoxifene (regime Dartmouth), successivi studi clinici non hanno registrato differenze in termini di sopravvivenza globale rispetto a dacarbazina da sola. Anche l'aggiunta a CVD di interferon alfa e IL-2 non ha migliorato l'aspettativa di vita, bensì ha aumentato l'incidenza di effetti collaterali.
- L'immunoterapia:
  - IL-2 endovenosa ad alte dose è associata a un tasso di risposte obiettive del 16%, con il 6-7% di risposte complete. Circa la metà di queste risposte sembrano essere durature (durata mediana di circa 59 mesi) e impedire la progressione (di tutti i pazienti) per almeno 30 mesi. Punto assai critico collegato a questa strategia è la sindrome da iperpermeabilità associata al suo impiego (forte aumento del rischio di edema polmonare, insufficienza renale, ipotensione e disfunzioni cardiache) che le è costato la negazione dell'autorizzazione in Italia e in Europa per il trattamento del melanoma in questo stadio;
  - Ipilimumab è un anticorpo monoclonale diretto verso il CTLA4, recettore proteico di membrana espresso dai linfociti T citotossici, attraverso il quale alcuni ligandi (espressi da altre cellule immunitarie) inibiscono i linfociti stessi. Ipilimumab, legandosi al recettore, impedisce questa inibizione e permette ai linfociti T di proliferare, infiltrare e aggredire le cellule tumorali. Il farmaco nel 2011 è stato approvato dall'EMA (con conferma AIFA nel febbraio 2013) per il trattamento in seconda linea del melanoma avanzato. Tale decisione è arrivata in seguito alla pubblicazione dello studio di fase III che lo ha confrontato con un vaccino peptidico (le due monoterapie + un terzo ramo di associazione) facendo registrare una OS significativamente più lunga per ipilimumab (al dosaggio di 3 mg/kg) da solo o

in combinazione e una buona risposta anche dopo re-induzione (in seguito a progressione). Il profilo di tollerabilità di questo farmaco risente degli effetti collaterali immuno-correlati dovuti, ovviamente, al suo meccanismo d'azione: evento più frequente è la diarrea. Il 10-15% dei pazienti trattati con il farmaco nello studio ha riportato eventi immuno-correlati di grado 3 e 4; per circa l'1% dei pazienti sono risultati fatali [21].

Un altro studio di fase III ha invece confrontato il farmaco, ad un dosaggio più elevato rispetto a quello dell'esperienza precedente (10 mg/kg), in associazione a dacarbazina contro la stessa in monoterapia in pazienti non pre-trattati. Anche in questo caso i risultati sono stati positivi per l'anticorpo, che ha prolungato la OS (11,2 vs. 9,1 mesi) a fronte però di un aumento della tossicità epatica rispetto al braccio comparatore.

- Le terapie a bersaglio molecolare:
  - mutazioni BRAF: Vemurafenib, inibitore selettivo della chinasi B-Raf mutata, presenta efficacia comprovata nei melanoma con mutazione V600E e nessun effetto sulle linee non mutate. Nello studio di fase III BRIM-3, condotto su 675 pazienti con mutazione V600, esso ha ridotto del 38% il rischio di morte e del 66% il rischio di progressione rispetto a dacarbazina. L'incremento mediano a favore di vemurafenib è risultato di 5 mesi per la PFS (6,9 vs 1,6) e di circa 3 mesi per la OS (13,3 vs 10) [22]. In ambito di tollerabilità, i pazienti trattati con vemurafenib hanno riportato un'incidenza significativamente maggiore di artralgia (21% vs 13%), carcinoma cutaneo a cellule squamose, perdita dell'appetito, diarrea, affaticamento, cefalea, lesioni iperproliferative della pelle, sindrome da eritrodistesia palmo-plantare, fotosensibilità/fototossicità, piressia e rash cutaneo. Per contro i casi di stipsi, neutropenia e trombocitopenia sono risultati più frequenti fra i pazienti riceventi dacarbazina.
  - Sulla base di tali risultati l'EMA nel febbraio 2012 e l'AIFA nel giugno 2013 hanno approvato vemurafenib per il trattamento del melanoma avanzato non resecabile o metastatico con mutazione V600 del gene BRAF;
  - mutazioni c-Kit: imatinib e nilotinib sono inibitori del gene c-Kit, le cui mutazioni sono prevalenti nei melanomi delle mucose, delle estremità (acrali) e delle aree esposte cronicamente al sole. Le evidenze a favore di imatinib, anche se in numero limitato, riportano effetti drastici e durevoli (risposta del 20-30% e prolungamento della sopravvivenza). Attualmente sono in corso due studi: uno di fase II con nilotinib e uno di fase III con nilotinib e DTIC a confronto.
- La radioterapia sulle metastasi a distanza:
  - in pazienti con metastasi cerebrali multiple, il trattamento radiante pan-encefalico, nonostante non modifichi la sopravvivenza globale, è considerato come opzione valida per alleviare i sintomi. In pazienti con lesioni encefaliche in numero e diametro (cm) non superiore a tre, la radioterapia stereotassica può essere considerata un'alternativa equi-efficace. Anche la combinazione delle due in successione, con la seconda in sovradosaggio, sulle lesioni di maggior dimensione può essere considerata per aumentare il controllo locale;
  - su diverse localizzazioni metastatiche (metastasi ossee, soprattutto vertebrali, linfonodali addominali o pelviche, lesioni cutanee o sottocutanee ulcerate sanguinanti, linfonodali mediastiniche) la radioterapia è consigliata a scopo sintomatico.

Nella pratica clinica italiana, secondo la survey, l'11% degli ospedali non tratta farmacologicamente pazienti con la malattia

metastatica. Un terzo degli ospedali usa in prima linea la dacarbazina, mentre la strategia polichemioterapica è adottata nel 23% dei centri. La terza scelta è quella dell'arruolamento in un trial clinico, compiuta dal 12% dei centri. Il 10% e l'1-8% degli oncologi prescrive rispettivamente gli altri alchilanti o interleuchina-2 SC a basse dosi.

Fra i centri che somministrano una seconda linea terapeutica (89% di tutti i centri arruolati), il farmaco maggiormente prescritto è fotemustina.

Il 60% dei centri adotta la radioterapia, soprattutto in caso di metastasi cerebrali; per le metastasi ossee, questa è la prima scelta nei centri a bassa frequenza [17].

Questi dati, essendo pubblicati nel 2013, non possono ovviamente tenere conto della diffusione di nuovi farmaci come gli inibitori di BRAF o ipilimumab.

Come detto all'inizio del paragrafo, solo con l'avvento di queste opzioni, il trattamento del melanoma avanzato ha fatto un passo in avanti, permettendo un significativo aumento della sopravvivenza, misurata sia come durata mediana sia come porzione di pazienti che sopravvive a 1, 2, 3, e 4 anni.

Ciò ha indotto la modifica delle Linee Guida nazionali e internazionali: la European Society of Medical Oncology [23], l'Associazone Italiana di Oncologia medica [12] e il gruppo di lavoro coordinato da Agenas [9] sono concordi nell'indicare vemurafenib come scelta di prima linea per i pazienti con mutazione V600 in BRAF, ipilimumab come valida opportunità di seconda linea e la chemioterapia come linea di trattamento successiva.

Per i pazienti BRAF wild type restano valide le raccomandazioni di chemioterapia in monoterapia (dacarbazina, fotemustina o temozolomide), ipilimumab e regimi polichemioterapici rispettivamente come prima, seconda e terza linea.

Inoltre è prevista a breve l'estensione dell'indicazione di ipilimumab alla prima linea metastatica anche per i pazienti con mutazione BRAF.

Dabrafenib si è aggiunto nel passato recentissimo alla gamma di terapie a disposizione dell'oncologo per il trattamento di melanoma con mutazione BRAF: con vemurafenib ha in comune meccanismo d'azione e indicazioni (monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600).

Il farmaco, approvato da EMA nel settembre del 2013, sta al momento terminando l'iter di approvazione da parte di AIFA.

I due inibitori BRAF non sono stati confrontati testa a testa: entrambi hanno ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base dei risultati di trial di fase III contro dacarbazina (per approfondimenti si rimanda al capitolo 3). Da un confronto indiretto, mediato dal comparatore comune, emerge chiaramente che i due farmaci hanno un'efficacia clinica paragonabile. Per tale ragione, nel momento in cui dabrafenib sarà commercializzato, il bacino di pazienti target sarà lo stesso di vemurafenib e l'oncologo sarà chiamato a scegliere fra i due competitor sulla base del profilo di sicurezza e dalla performance economica, temi centrali dei capitoli 3 e 5, ai quali si rimanda.

Nonostante l'ingresso di terapie nuove, bersaglio-specifiche, che segnano un punto di svolta nel trattamento del melanoma avanzato, i risultati sono ancora insoddisfacenti e impongono ulteriori studi. Sono in corso, ad esempio, diversi trial clinici che valutano l'efficacia e la sicurezza di associare terapie con meccanismi d'azione o bersagli differenti, come ad esempio la combinazione di inibitori BRAF con inibitori MEK o con la immunoterapia.

Bibliografia

[1] MacKie RM, McHenry P, Hole D. Accelerated detection with prospective surveillance for cutaneous malignant melanoma in highrisk groups. Lancet 1993; 341:1618–1620.

[2] Freedberg KA, Geller AC, Miller DR et al. Screening for malignant melanoma: a cost-effectiveness analysis. J Am Acad Dermatol 1999; 41:738–745.

[3] Mingozzi E, Fregosi S, Gandini S, Stanganelli I, Chiarion-Sileni V, Testori A. Melanoma Task Force (META) Project in Italy: Methodology. Dermatology 2013;226(suppl 1):1–2.

[4] Stanganelli I, Ascierto P, Bono R, De Giorgi V, Pimpinelli N, Chiarion-Sileni V et al. Management of Small and Intermediate Congenital Nevi: A

Nationwide Survey in Italy. Dermatology 2013; 226(suppl 1):7–12.

[5] Scope A, Dusza SW, Halpern AC, Rabinovitz H, Braun RP, Zalaudek I, Argenziano G, Marghoob AA. The "ugly duckling" sign: agreement between observers. Arch Dermatol 2008 Jan; 144(1):58-64.

[6] Carli P, De Giorgi V, Palli D, Maurichi A, Mulas P, Orlandi C et al. Patterns of detection of superficial spreading and nodular-type melanoma: a multicenter Italian study. Dermatol Surg 2004 Nov; 30(11):1371-5; discussion 1375-6.

[7] Moynihan GD. The 3 Cs of melanoma: time for a change? J Am Acad Dermatol 1994 Mar; 30(3):510-1.

[8] Stanganelli I, Ascierto P, Bono R, De Giorgi V, Pimpinelli N, Chiarion-Sileni V et al. Diagnostic Services for Melanoma in Italy. Dermatology 2013; 226(suppl 1):3–6.

[9] Agenas (Agenzia Nazionale Per I Servizi Sanitari Regionali). Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo. Linee guida nazionali di riferimento. Luglio 2012.

[10] Bowling J, Argenziano G, Azenha A, Bandic J, Bergman R, Blum A, et al: Dermoscopy key points: recommendations from the international dermoscopy society. Dermatology 2007; 214: 3–5.

[11] Stanganelli I, Ascierto P, Bono R, De Giorgi V, Pimpinelli N Chiarion-Sileni V et al. Impact of Mole Mapping in the Italian Health System. Dermatology 2013; 226(suppl 1):13–17.

[12] AIOM – Associazione Italiana di oncologia medica. Linee guida melanoma 2013.

[13] De Giorgi V, Ascierto P, Bono R, Pimpinelli N, Chiarion-Sileni V, Palmieri G et al. Surgical Management of Suspicious Melanocytic Lesions in Italy. Dermatology 2013;226(suppl 1):18–21.

[14] Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1239-46.

[15] SIAPEC. Disponibile a: http://www.siapec.it/index.php?Mod=Pagina&Pagina=2860

[16] Testori A, Chiarion-Sileni V, Stanganelli I, Rossi CR, Di Filippo F, Ridolfi R et al. Surgical Treatment of Melanoma: A Survey of Italian Hospitals. Dermatology 2013;226(suppl 1):28–31.

[17] Chiarion-Sileni V, Guida M, Romanini A, Bernengo MG, Ascierto P, Queirolo P et al. Diagnostic and Therapeutic Approaches in Italian Hospitals: Adjuvant and Metastatic Therapy in Melanoma. Dermatology 2013; 226(suppl 1):22–27.

[18] IMI - Intergruppo Italiano Melanoma. CNMR "Realizzazione Registro Clinico Nazionale sul Melanoma (CNMR)" Luglio 2013.

[19] Testori A, Chiarion-Sileni V, Stanganelli I, Rossi CR, Di Filippo F, Ridolfi R et al. Follow-Up of Melanoma: A Survey of Italian Hospitals Dermatology 2013b; 226(suppl 1):32–38.

[20] Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):527-34.

[21] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma N Engl J Med 2010; 363:711-723.

[22] McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Reinhard R et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. The Lancet Oncology 15(3):323-32.

[23] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U & G. Pentheroudakis, on behalf of theESMO Guidelines Working Group Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012.

*

EVIDENZE CLINICHE DI EFFICACIA E DI SICUREZZA DI DABRAFENIB NELLA CURA DEL MELANOMA AVANZATO

STUDI REGISTRATIVI

Lo studio clinico sul quale sono state basate registrazione e autorizzazione al commercio di dabrafenib è il BREAK-3, trial multicentrico (70 centri/12 paesi) di fase III che ha confrontato dabrafenib e dacarbazina (DTIC) in pazienti con melanoma B-RAF V600E-mutato di stadio III non resecabile o di stadio IV [1].

250 pazienti adulti con conferma istologica di melanoma avanzato o metastatico e mutazione B-RAF V600E determinata mediante test RGI (Response Genetics, Inc.), naive a trattamenti per la cura del tumore in stadio metastatico, con eccezione di IL-2, chirurgia o radioterapia, sono stati randomizzati, in rapporto 3:1, a ricevere 150 mg BID di dabrafenib (N=187) o 1 g/m2 di DTIC endovena ogni tre settimane (N=63) fino a progressione della malattia, comparsa di eventi avversi non tollerati o decesso. Il protocollo dello studio ha previsto un'estensione facoltativa per i pazienti del braccio DTIC, con cross-over a dabrafenib in caso di progressione. Una variazione del protocollo in corso di studio ha inoltre concesso, ai pazienti randomizzati a ricevere dabrafenib che dimostravano comprovato mantenimento dei benefici legati alla terapia nonostante la progressione, la possibilità di continuare lo stesso trattamento.

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) valutata dall'investigatore a partire dalla randomizzazione era l'endpoint primario dello studio; endpoint secondari erano la PFS valutata dal comitato indipendente di revisione, la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta valutato secondo il Response Evaluation Criteria per i tumori solidi nella versione 1.19, la PFS dopo il cross-over, la durata di risposta, la qualità di vita, sicurezza e tollerabilità e il supporto per la validazione del test per le mutazioni BRAF.

I risultati del trial prevedevano un cut-off a Dicembre 2011 come da analisi pre-specificata e due analisi post-hoc, con limite a Giugno 2012 e a Dicembre 2012 focalizzati soltanto su alcuni esiti [2-3].

I principali risultati dello studio sono riportati in Tabella 1.

Al primo cut-off la mediana della PFS è stata stimata in 5,1 mesi per dabrafenib e 2,7 mesi per DTIC, con un HR di 0,30 altamente significativo. La PFS valutata dal comitato indipendente ha sostanzialmente confermato quanto valutato dagli investigatori individuali (6,7 vs 2,9 mesi con HR di 0,35) e il beneficio associato a dabrafenib è stato osservato in tutti i sottogruppi analizzati (sesso, età, ECOG score, ecc.). Nel secondo cut-off, a fronte di una stima stabile per DTIC, la PFS associata a dabrafenib si è leggermente allungata, confermando una differenza statisticamente significativa fra le due strategie.

L'investigatore individuale ha registrato 99 risposte (53%), di cui nessuna completa. Il comitato ha riportato un tasso globale di risposta lievemente inferiore (50%), ma associato a risposta completa per 6 pazienti.

Fra i risultati non pubblicati di questo trial, è interessante notare come cambia la riduzione del rischio di progredire indotta da dabrafenib rispetto a DTIC in funzione di alcune variabili, come lo status ECOG, lo stadio di malattia, il genere, etc. (Figura 1) [3]. Questi risultati evidenziano un incremento, seppur lieve, dell'effetto di dabrafenib quando somministrato a pazienti meno sintomatici (ECOG 0 vs ≥1), con livelli di LDH nella norma (rispetto a LDH-upper limit of normal) e in stadio III non operabile o metastatico di tipo 1a e 1b rispetto all'1c.

In termini di sicurezza di impiego, l'incidenza di eventi avversi (AEs), di qualsiasi grado, legati al trattamento è risultata più elevata fra i pazienti trattati con dabrafenib; fra di essi, i più comuni

TABELLA 1

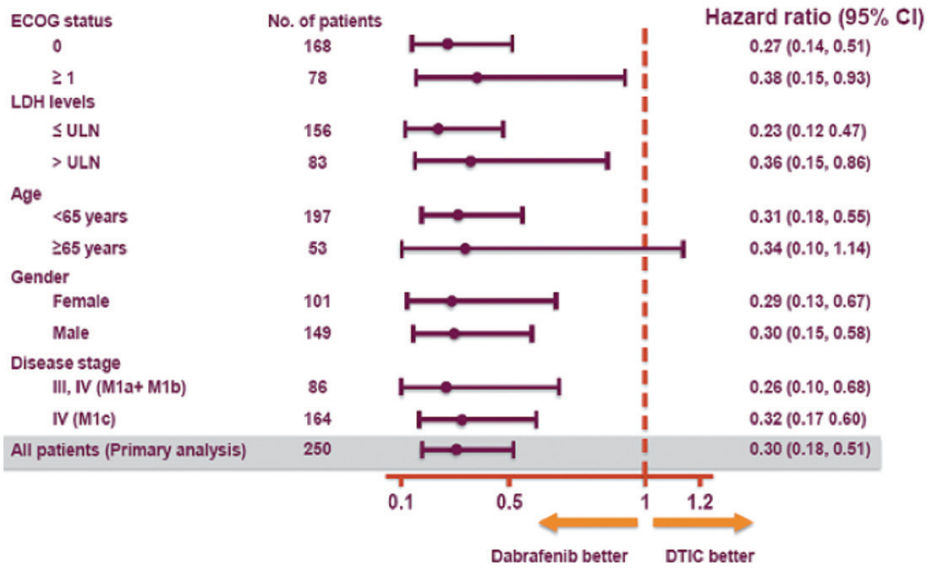
PRINCIPALI RISULTATI DEL TRIAL BREAK-3 NEI TRE MOMENTI DI OSSERVAZIONE (N: 250)

	Dic 2011		Giu 2012		Dic 2012	
Efficacia						
	Dabrafenib	DTIC	Dabrafenib	DTIC	Dabrafenib	DTIC
FU mediano (range) - mesi	5,0 (0-9,9)	4,8 (0-9,3)	10,5 (0-16.5)	9,9 (0-15,5)	15,2	12,7
% Risposta globale# (95% IC)	53 (45,5-60,3)	19 (10,2-30,9)	59 (51,4-66,0)	24 (14-36,2)	NA	NA
PFS						
mediana (95% IC) - mesi	5,1 (4,9-6,9)	2,7 (1,5-3,2)	6,9 (5,2-9,0)	2,7 (1,5-3,2)	NA	NA
HR (95% IC) vs DTIC	0,30 (0.18-0.51) p<0,0001		0,37 (0.23-0.58) p<0,0001		NA	NA
OS						
Numero di decessi	21 (11%)	9 (14%)	55 (29%)	21 (33%)	78 (42%)	28 (44%)
HR grezzo (95% IC) vs DTIC	0,61 (0.25-1.48)		0,75 (0.44-1.29)		0.76 (0.48-1.21)	
Sicurezza						
Dose media	284,9 mg/die	311,6 mg/m2/ sett	NA	NA	NA	NA
Durata trattamento	4,9 mesi	2,8 mesi	NA	NA	NA	NA
Pz con AE legato al trattamento	88%	73%	NA	NA	NA	NA

FU: follow-up, PFS: sopravvivenza libera da progressione, OS: sopravvivenza globale, grezzo: non corretto per il cross-over, #: risposta confermata completa + parziale, AE: evento avverso

FIGURA 1

FORREST-PLOT DELL'HR DI PROGRESSIONE DABRAFENIB VS DTIC IN FUNZIONE DI STATUS ECOG, LIVELLO LDH, ETÀ, GENERE, STADIO DI GRAVITÀ.



ULN: upper limit of normal

TABELLA 2

VALORI DI UTILITÀ ASSOCIATI AL TRATTAMENTO CON DABRAFENIB E DTIC SULLA BASE DEL QUESTIONARIO EQ-5D

	Dabrafenib			DTIC		
	n	Media (DS)	Mediana (range)	n	Media (DS)	Mediana (range)
Basale	184	0.724 (0.266)	0.752 (-0.32-1.00)	59	0.717 (0.309)	0.760 (-0.24-1.00)
Settimana 6	165	0.774 (0.215)	0.796 (-0.08-1.00)	33	0.787 (0.248)	0.848 (-0.07-1.00)
Settimana 12	136	0.795 (0.193)	0.796 (-0.07-1.00)	19	0.824 (0.179)	0.848 (0.49-1.00)
Settimana 15	135	0.777 (0.206)	0.796 (0.00-1.00)	18	0.845 (0.163)	0.848 (0.52-1.00)
Progressione	37	0.599 (0.355)	0.689 (-0.22-1.00)	26	0.671 (0.299)	0.725 (-0.07-1.00)
Settimana 4 dopo progressione	8	0.839 (0.256)	0.942 (0.26-1.00)	3	0.701 (0.394)	0.848 (0.26-1.00)

DS=deviazione standard

sono di origine cutanea (ipercheratosi, papilloma cutaneo, sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare), seguiti da piressia, affaticamento, cefalea e artralgia. Fra i soggetti riceventi DTIC gli eventi avversi più frequenti sono nausea, vomito, affaticamento e neutropenia.

Gli eventi gravi (grado 3 o 4) sono risultati non comuni in entrambi i gruppi; fra di essi i più diffusi sono stati il carcinoma a cellule squamose/cheratoacantoma (di grado 3, 4% dei pazienti) per dabrafenib e la neutropenia (grado 3, 5% dei pazienti e grado 4, 7% dei pazienti).

Nel 28% dei pazienti trattati con dabrafenib e nel 17% di quelli trattati con DTIC si è resa necessaria una riduzione del dosaggio per ragioni collegate alla tollerabilità; in entrambi i gruppi gli eventi avversi hanno indotto l'interruzione di trattamento nel 3% dei casi.

In termini di sopravvivenza globale, i pazienti riceventi dabrafenib sono associati a esiti migliori rispetto al gruppo di controllo. L'Hazard Rate grezzo di mortalità calcolato sulla popolazione ITT è risultato di 0,61 (95% CI 0·25–1·48) vs DTIC. La valutazione della sopravvivenza globale ha rappresentato un punto delicato nella fase di elaborazione dei risultati: il cross-over introduce infatti un bias dovuto all'attribuzione a DTIC dell'effetto sulla mortalità indotto da dabrafenib su quei pazienti, pari al 44% nel primo cut-off e al 56% nel secondo, che fanno parte della popolazione ITT di DTIC ma che hanno usufruito dello switch verso dabrafenib. Fra i metodi statistici di correzione presenti in letteratura [4], l'approccio del Accelerated Failure Time (AFT) è risultato il più appropriato, ed è stato portato avanti dalla School of Health and Related Research (ScHARR) dell'Università di Sheffield [5] sia attraverso il modello originale RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time) [6] e sia con l'ampliamento ottenuto in seguito allo sviluppo dell'algoritmo IPE (Iterative Parameter Estimation) sviluppato da Branson e Whitehead [7].

Entrambi i modelli sono stati applicati seguendo due approcci, classificati come "on treatment" e "treatment group". Il primo approccio assume che l'effetto di dabrafenib si esplichi esclusivamente mentre il farmaco è somministrato, e si perda non appena il trattamento è interrotto, mentre nel secondo si presume che una volta iniziata la somministrazione, il paziente rimanga nel gruppo fino alla morte: in altri termini l'effetto stimato è una media fra l'effetto misurato nel gruppo sperimentale, indipendentemente dal momento in cui avviene l'interruzione, e quello misurato dal cross-over in poi (fino al decesso) fra i pazienti che hanno effettuato lo switch. In entrambi i casi, il tempo in cui i pazienti del gruppo controllo ricevono DTIC è considerato "treatment off".

L'HR di mortalità associato a dabrafenib vs DTIC emerso dall'applicazione di questi differenti modelli varia in un range compreso fra 0.34 (Ci 95% 0.05-2.19) e 0.60 (Ci 95% 0.26-1.41) per il cut-off di giugno 2012 e fra 0.22 (Ci 95% 0,02-2,90) e 0.55 (Ci 95% 0,21-1,43) per quello di dicembre 2012 [3].

Lo studio BREAK-3 ha valutato la qualità di vita dei pazienti coinvolti nello studio attraverso due questionari, uno generico (EQ-5D) e uno specifico (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC - Quality of Life), sottoposti ai pazienti in fase di screening, dopo 6,12 e 15 settimane, al momento della progressione e circa 30 giorni dopo la progressione.

Al di là di un potenziale bias da dati

mancanti (solo il 49 e il 21% dei pazienti trattati, rispettivamente, con dabrafenib e con DTIC ha completato il questionario in tutti i momenti richiesti), un sostanziale miglioramento è stato registrato in entrambi i gruppi, con un aumento del 17% per dabrafenib e del 7% per DTIC dei pazienti che, alla 12esima settimana, dichiaravano di non avere problemi nel dominio ansia/depressione; nel dominio dolore/disagio tale aumento è stato del 13% e del 17%, rispettivamente [8].

La Tabella 2 riporta i valori sintetici di utilità nei due gruppi e nei diversi tempi di rilevazione.

Anche il questionario specifico ha evidenziato un generale miglioramento dello stato di salute, senza il raggiungimento di alcuna differenza statisticamente significativa tra le due strategie confrontate.

ALTRE EVIDENZE

BREAK-2

Il BREAK-2 è uno studio di fase II a braccio singolo condotto su 92 soggetti con melanoma allo stadio IV e mutazioni V600E o K, mai trattati in precedenza o con pregresso fallimento di almeno una terapia sistemica [9]. Come nel BREAK-3, i pazienti coinvolti hanno ricevuto 150 mg BID di dabrafenib, fino a progressione, decesso o comparsa di eventi avversi non compatibili con la prosecuzione della terapia.

Ad un primo cut-off (luglio 2011), il 59% (95% IC: 48,2; 70,3) dei pazienti con mutazione V600E ha risposto al trattamento (il 7% con risposta completa), con durata mediana di risposta pari a 5,2 mesi (95% IC 3,9 - non calcolabile). Sul totale di 16 pazienti con V600K, la percentuale di risposta confermata è stata del 13% (95% IC: 0,0; 28,7), con una durata di 5,3 mesi (95% IC: 3,7; 6,8).

Nei due gruppi la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata rispettivamente di 6,3 e di 4,5 mesi; la sopravvivenza globale mediana è di circa 13 mesi in entrambe le coorti (13,1 mesi per la corte V600E e 12,9 per la coorte V600K).

Al recente congresso ASCO, sono stati presentati i risultati aggiornati ad un secondo cut-off (dicembre 2013), dopo un follow-up mediano di 13 mesi [10].

La sicurezza di impiego è stata buona: solo un terzo dei pazienti ha manifestato un evento avverso grave e i casi di eventi associati a interruzione permanente del trattamento sono stati meno del 5%.

Gli eventi più frequenti sono stati l'artralgia (35%), la ipercheratosi (33%) e la piressia (29%). Come tumori dell'epidermide, sono stati registrati 13 casi di carcinoma a cellule squamose e 1 nuovo caso di melanoma; non sono stati registrati tumori in altre sedi, eccetto un caso di leucemia mieloide acuta, non considerata correlata a dabrafenib.

I pazienti in trattamento da più di 24 mesi hanno esperito un evento avverso grave nel 73% dei casi: fra quelli comparsi in più di un paziente troviamo il carcinoma basocellulare (n 2) e l'ematoma (n 2).

Oltre alle misurazioni principali, è stata condotta un'analisi esplorativa al fine di confrontare lo stato mutazionale individuato nel tessuto tumorale (attraverso lo specifico PCR test) con quello rilevato dall'analisi del DNA libero circolante (mediante tecnologia BEAMing) e di valutare la possibilità di utilizzare la sua concentrazione sierica come predittore di risposta clinica.

91 campioni di DNA libero circolante (75 di pazienti arruolati e 16 di pazienti negativi allo screening) sono stati analizzati. Nel 79% dei pazienti con mutazione V600E lo stato mutazionale è stato confermato; per la mutazione V600K, il risultato è stato concorde nell'89% dei casi. La specificità del test è risultata del 100 e del 99% rispettivamente per V600E e K.

I livelli di DNA BRAFV600E mutato sono risultati correlati positivamente con la gravità del tumore al basale e negativamente con il tasso di risposta e la PFS.

Fra i campioni di DNA con mutazione di tipo V600K non è stata rilevata alcuna correlazione.

BREAK-MB

Il BREAK-MB è uno studio di fase II condotto in aperto su due coorti di pazienti con conferma istologica (Stage IV) di melanoma metastatico cerebrale, con mutazione B-RAF (V600E o V600K); le due coorti si distinguevano in base al trattamento (B) o meno (A) con una precedente terapia locale per la cura delle metastasi cerebrali [2,11]. I pazienti hanno ricevuto 150 mg BID di dabrafenib fino a progressione, decesso o sviluppo di eventi avversi non compatibili con il proseguimento della terapia. Endpoint primario dello studio era la proporzione di pazienti con

TABELLA 3

PRINCIPALI RISULTATI DELLO STUDIO BREAK-MB

	B-RAF V600E (Primario)		B-RAF V600K	
	Coorte A 74 pz	Coorte B 65 pz	Coorte A 15 pz	Coorte B 18 pz
OIRR % (95% IC)a	39% (28,0; 51,2)b	31% (19,9; 43,4)b	7% (0,2; 31,9)	22% (6,4; 47,6)
Durata della risposta				
N	29	20	1	4
Mediana (range) mesi	4,6 (2,8; NR)	6,5 (4,6; 6,5)	2,9 (NR, NR)	3,8 (NR, NR)
Risposta globale, % (95% IC)a	38% (26,8; 49,9)	31% (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28% (9,7; 53,5)
Durata della risposta				
N	28	20	NA	5
Mediana (95% IC) mesi	5,1 (3,7; NR)	4,6 (4,6; 6,5)		3,1 (2,8; NR)
PFS mediana (95% IC) mesi	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
OS mediana (95% IC) mesi	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5- NR)

A: non precedentemente trattati, B: precedentemente trattati, OIRR: risposta complessiva intracranica, PFS: sopravvivenza libera da progressione; OS: sopravvivenza globale, NR: non raggiunto; NA: non pertinente, a: risposta confermata, b: P < 0,001 per ipotesi nulla di OIRR ≤10% (sulla base dei risultati storici) in favore di OIRR ≥ 30% atteso per soggetti positivi per la mutazione B-RAF V600E.

risposta intracranica globale (Overall Intracranic Response Rate – OIRR), definita come completa o parziale, accertata sulla base di una forma modificata della Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).

Su 172 pazienti arruolati fra febbraio e agosto 2011 (89 per la coorte A e 83 per la coorte B), 139 presentavano la mutazione V600E; di questi 29 su 74 in coorte A e 20 su 65 in coorte B hanno raggiunto la risposta intracranica. Nel rimanente gruppo con mutazione V600K, solo 1 su 15 in coorte A e 4 su 18 in coorte B hanno riportato tale successo.

La Tabella 3 presenta i principali risultati dello studio.

In termini di sicurezza di impiego, il 22% dei pazienti ha riportato eventi avversi gravi (grado 3 o superiore) correlati al trattamento: nella coorte A sono stati registrati 4 eventi di grado 4, un caso di aumento dell'amilasi sierica e uno di aumento della lipasi, uno di convulsioni e uno di neutropenia, e 5 casi di carcinoma a cellule squamose; nella coorte B gli eventi di grado 4 correlati al trattamento sono stati due, un caso di agranulocitosi e uno di emorragia intracranica, e 6 pazienti hanno sviluppato il carcinoma a cellule squamose.

Dabrafenib versus vemurafenib

In assenza di studi "testa a testa" fra dabrafenib e vemurafenib, è stata condotta una Indirect Treatment Comparison (ITC) [12] nel tentativo di fornire una base per l'eventuale scelta tra le due strategie; è tuttavia importante ricordare che i risultati emergenti da una ITC vanno sempre interpretati con cautela, data l'assunzione di omogeneità e di similitudine dei trial coinvolti.

Per effettuare il confronto indiretto, è stato utilizzato un random-effect model alimentato con le stime emerse dal confronto diretto fra i due inibitori di B-RAF e un comparatore comune, DTIC. Esso è stato confrontato con dabrafenib in monoterapia nel suindicato BREAK-3 [1], mentre il confronto con vemurafenib è stato l'oggetto del trial BRIM-3 [13].

I due studi presentano gli stessi criteri di inclusione (età adulta, trattamento-naive, diagnosi di melanoma inoperabile di stadio III o metastatico, con mutazione B-RAF V600 e punteggio ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Performance Status di 0 o 1 e disegno simile (RCT di fase III multicentrico) con differenze legate al blinding (il BRIM-3 è in aperto mentre nel BREAK-3 l'investigatore è in cieco) e al rapporto di randomizzazione (3:1 per dabrafenib e 1:1 per vemurafenib).

Il numero di pazienti arruolati passa da 250 per il trial BREAK-3 a 675 per il BRIM-3. Il follow up mediano è di 21.23 e 54.17 settimane, rispettivamente.

Al baseline, i pazienti randomizzati a ricevere dabrafenib risultano lievemente più

TABELLA 4

CARATTERISTICHE DELLA PATOLOGIA NEI DUE STUDI

Studio	Gruppo	N	Stadio			
			III	M1a	M1b	M1c
BREAK-3	Dabrafenib	187	3.74%	12.30%	18.18%	66.31%
	DTIC	63	6.35%	15.87%	19.05%	63.49%
BRIM-3	Vemurafenib	337	5.93%	10.09%	18.40%	65.58%
	DTIC	338	3.85%	11.83%	19.23%	65.09%

M1a: metastasi cutanee, sottocutanee o distanti da linfonodi; M1b: metastasi polmonari; M1c: metastasi ad altri organi viscerali o a qualsiasi sito con concomitante aumento della lattato deidrogenasi

TABELLA 5

RISCHIO DI EVENTI AVVERSI RELATIVO A DABREFENIB VS VEMURAFENIB DA ITC

Evento avverso	RR	95% CI	P value
Qualsiasi	0,88	0,78-0,98	0,03
Grave	0,54	0,30-0,98	0,04
Correlato al trattamento	0,79	0,64-0,96	0,02
Grave correlato al trattamento	0,80	0,18-3,60	0,77
Fatale	2,38	0,10-55,70	0,59
Interruzione/riduzione del dosaggio	0,17	0,11-0,26	0,00

giovani (età mediana 50 vs 56) e presentano meno frequentemente un livello elevato di lattico-deidrogenasi sierica, recentemente aggiunto come fattore indipendente e predittivo di ridotta sopravvivenza nei pazienti di stadio IV (circa 35% vs 57%).

In entrambi gli studi più della metà dei pazienti sono maschi (54-60%) e più del 65% dei pazienti ha 0 come punteggio ECOG.

La gravità della patologia è sovrapponibile nei due studi (Tabella 4). Nel BREAK-3 tutti i pazienti presentano mutazione V600E, mentre nel BRIM-3, circa l'11% dei soggetti ha mutazioni di tipo V600K.

La PFS rappresenta l'outcome primario per entrambi gli studi, insieme alla OS nel BRIM-3.

La ITC ha stimato un rischio di progressione e di mortalità non significativamente diversi fra i due trattamenti.

La risposta globale è risultata maggiore con vemurafenib, mentre il tasso di risposta completo non ha fatto registrare differenze statisticamente significative.

Dalla ITC emerge un miglior profilo di tollerabilità associato a dabrafenib (Tabella 5), con un'incidenza significativamente minore degli eventi avversi di qualsiasi tipo e gravità, di quelli gravi, di quelli correlati al trattamento e dei casi di interruzione/variazione di dosaggio.

Gli eventi avversi in cui si è manifestato maggiormente il vantaggio di dabrafenib sono la nausea e la fotosensibilità/fototossicità, per le quali il modello ha mostrato differenze rispetto a vemurafenib statisticamente significative. Di converso, va ricordato come il dabrafenib sia associato a una maggiore incidenza di piressia, evento avverso sconosciuto con vemurafenib.

Uno studio svizzero-tedesco [14], pubblicato recentemente su Annals of Oncology, suggerisce inoltre la possibilità che dabrafenib sia più vantaggioso in ambito di sicurezza ematologica. I ricercatori hanno valutato retrospettivamente i dati clinici e la conta leucocitaria di una coorte di pazienti con melanoma, in cui 277 soggetti sono stati trattati con vemurafenib e 65 con dabrafenib.

PFS e OS mediane sono risultate simili nei due gruppi, mentre i linfociti periferici hanno subito una diminuzione mediana del 24,3% nei pazienti riceventi vemurafenib e sono rimasti invariati fra i soggetti trattati con dabrafenib. Inoltre, nel primo gruppo, è stata registrata una significativa diminuzione delle cellule T CD4+ e della loro secrezione di interferone-gamma e di interleuchina-9.

Sequenze di utilizzo

Dal momento che il melanoma con mutazione B-RAF può essere trattato con successo con inibitori sia delle B-RAF chinasi e sia delle MEK, la comunità oncologica si è posta il quesito circa l'esistenza di sequenze d'impiego più efficaci di altre.

È stato visto che la somministrazione di inibitori di B-RAF seguita da MEKi non ha generato tassi di risposta promettenti.

Nell'analisi retrospettiva condotta da Goldinger e colleghi [15], sono stati identificati 23 pazienti affetti da melanoma metastatico positivo per la mutazione BRAF, all'interno della rete di Dermatology Cooperative Oncology Group, che erano stati trattati, prima con un MEKi, e poi, alla progressione, con un B-RAFi.

Il tempo alla progressione (TTP) totale mediano è stato di 8,9 mesi, 4,8 (1,2-23,2) per l'inibitore MEK e 4,5 (1,2-15,7) per il BRAF. Questi risultati suggeriscono che l'inversione dell'inibizione è una strada perseguibile, che meriterebbe di essere studiata più approfonditamente: il TTP mediano si avvicina ai 9,4 mesi di sopravvivenza libera da progressione previsti dalla combinazione.

Anche la sequenza di impiego con ipilimumab è ancora dibattuta. In uno studio di coorte italiano 48 pazienti sono stati trattati con questo farmaco prima di ricevere un inibitore B-RAF (vemurafenib o dabrafenib) e 45 l'hanno ricevuto dopo; la sopravvivenza globale a partire dal primo trattamento è risultata maggiore con la prima strategia (mediana a partire dal primo trattamento 14,5 vs 9,9 mesi), benché la tendenza opposta sia stata osservata nei pazienti più gravi, ovvero con elevati livelli di LDH, giovane età, o metastasi cerebrali, che non riescono a completare il ciclo terapeutico di ipilimumab. Ipilimumab attualmente è indicato come seconda linea, e ulteriori studi randomizzati sono richiesti per l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche [16].

Impiego in combinazione

Dabrafenib + trametinib

L'inibizione di due punti differenti del percorso MAPK, ottenibile attraverso la combinazione dell'inibitore B-RAF, dabrafenib, e dell'inibitore MEK, trametinib, ha il potenziale di migliorare gli esiti rispetto ai singoli meccanismi, in special modo l'incidenza di eventi avversi di natura iper-proliferativa e l'invasione metastatica. Le evidenze più recenti e robuste sull'uso di questa associazione sono rappresentate da uno studio di fase II in cui dabrafenib 150 mg BID in monoterapia è confrontato con la combinazione, a due diversi dosaggi di trametinib (1 e 2 mg QD) [17] e da uno studio di fase III (MEK115306) che confronta dabrafenib in monoterapia con la terapia di combinazione, al più alto dei due dosaggi proposti per la fase II.

Il primo è stato condotto su 247 pazienti con melanoma metastatico e mutazione B-RAF V600; dopo una prima fase in cui sono state valutate la sicurezza e la farmacocinetica di dabrafenib (a 75 o a 150 mg BID) e di trametinib (a 1, 1,5, o 2 mg QD) su 85 pazienti, 162 pazienti sono stati randomizzati a ricevere in aperto la monoterapia con dabrafenib o la combinazione a due diversi dosaggi (1 o 2 mg QD di trametinib).

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) è risultata statisticamente e clinicamente superiore nel braccio di combinazione (dose maggiore) rispetto al braccio in monoterapia con un HR di progredire pari a 0,39: la PFS mediana nel braccio di combinazione era pari a 9,4 mesi (CI 8,6-16,7 mesi $P < 0,001$) rispetto a 5,8 mesi del braccio in monoterapia. La Kaplan-Meyer della PFS mostra a 12 mesi una percentuale del 41% (CI 27-54) di soggetti liberi da progressione nel braccio di combinazione rispetto al 9% nel braccio in monoterapia.

La combinazione ha fatto registrare anche un incremento significativo dell'Overall Response Rate (76% vs 54%) e della durata della risposta (10,5 mesi vs 5,6 mesi) rispetto alla monoterapia.

E' stata misurata una riduzione dell'incidenza di tossicità cutanee con l'utilizzo della combinazione: in particolare, una riduzione di carcinomi squamosi della cute (7% con la combinazione vs 19% con la monoterapia), una riduzione dell'incidenza di papillomi cutanei (4% con la combinazione vs 15% con la monoterapia) e una riduzione dell'incidenza di ipercheratosi (9% vs 30%).

A fronte di un sostanziale pareggio in termini di percentuale di pazienti che ha riportato eventi avversi di qualsiasi tipo e gravità (circa il 100% in tutti i rami), la monoterapia è associata a una minor incidenza di eventi avversi di grado 3 e 4 (58% vs 43%).

L'effetto collaterale registrato più

frequentemente è la piressia, con un'incidenza del 71% fra i pazienti riceventi la combinazione e del 26% fra quelli trattati con il solo dabrafenib.

La frequenza di eventi avversi che hanno indotto l'abbandono del trattamento è bassa in entrambi i bracci, anche se maggiore in caso di somministrazione della combinazione (9% vs 2%).

Lo studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco, ha sostanzialmente confermato questi primi risultati a favore della combinazione [18], anche se con vantaggi meno evidenti rispetto alle analisi inizialmente previste e condotte.

Sono stati coinvolti 423 pazienti con melanoma avanzato non resecabile o metastatico, non precedentemente trattati e senza metastasi cerebrali (a meno che trattate e stabili da più di 12 mesi). L'età mediana di questi pazienti è 56,5 e 55 anni, rispettivamente, per il gruppo in mono e in duplice terapia; il 65 e il 67% dei soggetti presenta melanoma allo stadio più grave (M1c) e l'85% in entrambi i gruppi ha mutazione di tipo V600E.

La PFS mediana investigator-assessed è risultata di 9,3 mesi fra i pazienti riceventi entrambi i farmaci vs 8,8 mesi fra quelli in trattamento con il solo dabrafenib; a sei mesi dalla randomizzazione, rispettivamente il 70 e il 57% dei pazienti non era progredito, per un HR pari a 0,75 (95% IC: 0,57-0.99) duplice vs mono.

Mentre per la combinazione, il risultato di fase III conferma la PFS stimata dallo studio di fase II, il valore registrato nel gruppo dabrafenib è superiore a quelli rilevati nei trial precedenti.

Secondo il parere di esperti questa differenza anomala è il frutto di una diversa prevalenza di pazienti con alto livello di LDH. Come ormai noto questo è un fattore peggiorativo della prognosi; nel gruppo in monoterapia dello studio di fase III la percentuale di questi pazienti era inferiore (33%) all'alternativa (36%) mentre nello studio di fase II si è verificato il fenomeno opposto (50% in monoterapia vs 41% nel gruppo di combinazione a dosaggio elevato).

Focalizzandosi sulla progressione clinica, la differenza fra i due bracci si amplia (9,3 mesi vs 7,6 mesi, HR 0,73); questo fenomeno è ancora più evidente quando il ricorso ad ulteriori terapie oncologiche è equiparato a progressione (9,2 vs 7,2 mesi, HR 0,71).

Il tasso di risposta (complete e parziali insieme) è stato del 51% in caso di monoterapia e del 67% nel gruppo di combinazione; la OS a sei mesi è stata rispettivamente dell'85 e del 93%, con un HR di morte duplice vs mono pari a 0,63 (95% IC: 0,42-0.94).

In ambito di sicurezza d'impiego, la distribuzione degli eventi avversi è simile fra i due gruppi, con la quasi totalità dei pazienti che ha manifestato almeno un evento (96% per la monoterapia e 95% per la combinazione), il 30% circa (34 e 32%) che ha sviluppato eventi di grado 3 e il 3% di grado 4.

Anche in questo trial, l'effetto collaterale registrato più frequentemente è la piressia (28% dei pazienti in monoterapia e 51% dei pazienti trattati con la combinazione); il 30% dei pazienti riceventi la combinazione (vs 16%) ha riportato forti brividi. Come nel trial di fase II, è stata rilevata una riduzione dell'incidenza di carcinomi squamosi della cute (2% vs 9%) e di altre tossicità cutanee con l'utilizzo della combinazione.

Nel gruppo in regime duplice si sono verificati 4 eventi fatali, ma non correlati al trattamento.

In generale, gli eventi avversi che hanno condotto all'interruzione, alla riduzione o all'abbandono definitivo della strategia terapeutica seguita sono stati più frequenti nel gruppo in regime duplice, con percentuali pari, rispettivamente, a 49 vs 33%, 25 vs 13% e 9 vs 5%.

La riduzione del 25-29% del rischio di progressione e del 37% del rischio di morte, a fronte di una variazione del profilo di tollerabilità non del tutto a sfavore della combinazione, fa del regime duplice una valida proposta terapeutica.

Attualmente, infatti, altri due studi di fase III sono in corso: uno (MEK116513, COMBI-V) è uno studio randomizzato in aperto che confronta la combinazione con vemurafenib (960 mg BID) in monoterapia e l'altro (BRF115532) è uno studio randomizzato in doppio cieco in cui la combinazione è confrontata con placebo nel trattamento adiuvante dopo resezione chirurgica di melanomi ad alto rischio.

Dabrafenib + ipilimumab

La combinazione di dabrafenib con ipilimumab presenta il potenziale di condurre a un beneficio di lungo termine per il paziente, dati i loro meccanismi d'azione diversi che rendono la strategia in grado di aggredire il tumore su due fronti: quello genetico del percorso MAPK, sul quale i B-RAF inibitori hanno fatto registrare alti tassi di risposta, e quello della risposta immuno-mediata, il cui potenziamento da parte di ipilimumab ha

portato a dati incoraggianti di sopravvivenza.

Con l'obiettivo, primario, di valutare la sicurezza e, secondario, di confermare con dati clinici tale razionale farmacologico è stato progettato un trial di fase I, in cui dabrafenib, da solo o in combinazione con trametinib, è somministrato in associazione a ipilimumab in pazienti adulti con melanoma avanzato o metastatico, pre-trattati con al massimo una terapia, non comprendente inibitori B-RAF o MEK, né ipilimumab [19].

Tre pazienti sono stati arruolati per la fase di dose-finding del regime duplice e hanno ricevuto 150 mg di dabrafenib BID in associazione a ipilimumab somministrato alla dose di 3 mg per Kg di peso corporeo alla terza, sesta, nona e dodicesima settimana. La sicurezza d'impiego è stata indagata mediante la valutazione della tossicità dose-limitante (DLT), intesa come lo sviluppo di tossicità ematologica clinicamente rilevante, non ematologica di grado uguale o superiore a 3 (non identificata in precedenza o non controllata con misure di routine), che induce l'interruzione di dabrafenib o di trametinib per un periodo superiore a 21 giorni consecutivi (e non controllabile in 2 settimane) o di ipilimumab prima della somministrazione della terza dose in 16 settimane, o, infine, di ogni altro effetto collaterale di grado uguale o superiore a due giudicato dose-limitante. Il periodo considerato per la valutazione di tali eventi va dalla prima dose di ipilimumab fino a una settimana dopo la terza dose.

Dal momento che i tre pazienti arruolati non hanno manifestato DLT, sono state aperte due fasi successive parallele: una di doublet expansion in cui altri 9 pazienti sono stati arruolati per ricevere i due farmaci nelle stesse modalità utilizzate per la fase 1 e l'altra di dose-finding per il regime triplice, in cui 7 pazienti hanno ricevuto il regime alla dose più bassa di quelle previste per coorti successive (ipilimumab standard, dabrafenib 100 mg BID e trametinib 1 mg QD).

I pazienti arruolati hanno un'età mediana di 54 anni, sono tutti di razza caucasica, e si trovano prevalentemente (83% regime duplice e 86% regime triplice) nello stadio più grave (M1c). La maggior parte dei soggetti non ha ricevuto nessun trattamento precedente per la patologia metastatica (75% e 86%).

Il regime duplice è stato ben tollerato, con nessuna DLT rilevata. L'aumento delle transaminasi non è stato frequente: 1 paziente sugli 8 di cui sono disponibili i dati (4 pazienti non avevano ancora ricevuto i farmaci al momento dell'elaborazione dei risultati) ha sviluppato un aumento di grado 3 (senza coinvolgere la bilirubina) dopo due dosi di ipilimumab. L'episodio si è risolto (grado 1) dopo una settimana di trattamento con steroidi ad alta dose. Altre tossicità di grado 3 rilevate sono lo sviluppo di carcinoma epiteliale a cellule squamose, la sindrome simil-influenzale e il TIA (1 episodio per tipo); nessun effetto di grado 4 è stato registrato.

Due casi di colite (di grado 3) con perforazione (una di grado 2 e l'altra di grado 4), di cui quello più grave non risolvibile con farmaci ad alta dose (colectomia), hanno invece indotto la chiusura della coorte in regime triplice e la rinuncia delle fasi successive pianificate di dose-escalation.

Sul piano dell'efficacia, tutti i pazienti con dati disponibili (6 in ogni gruppo) hanno riportato una riduzione del parametro SLD, che corrisponde alla somma dei diametri delle lesioni.

I risultati di questo studio incoraggiano l'uso in combinazione di dabrafenib e ipilimumab, mentre suggeriscono la progettazione di ulteriori trial al fine di identificare la miglior strategia di sequenza per l'utilizzo dei due farmaci con aggiunta del MEKi.

Bibliografia

[1] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

[2] Tafinlar® RCP - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO. Disponibile su http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp

[3] Goodman V, Guckert M, Haney P, Mirakhur B, Swann S, Dabrowski CE, et al. BREAK-3, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects

with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma (Clinical Study Report). GlaxoSmithKline (GSK); 2012.

[4] Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC Med Res Methodol. 2011;11:4.

[5] Latimer N, Abrams KR, Amonkar M, Stapelkamp C, Swann RS. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9044; poster)

[6] Robins J, Tsiatis A. Correcting for Noncompliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. Communications in Statistics-Theory and Methods. 1991;20(8):2609-31.

[7] Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. Stat Med. 2002;21(17):2449-63. Epub 2002/09/03.

[8] Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. Ann Oncol. 2014 Apr 25.

[9] Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3205-11.

[10] Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Swann S et al. Long-Term Safety and Overall Survival Update for BREAK-2, a Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study of Dabrafenib in Previously Treated Metastatic Melanoma (NCT01153763). 2014a Presented at ASCO Annual Meeting 2014

[11] Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Nov;13(11):1087-95.

[12] Comparison between dabrafenib and vemurafenib. Report 2013. Systematic review in metastatic malignant melanoma.

[13] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, et al. (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New England Journal of Medicine. 364(26): 2507-2516.

[14] Schilling B, Sondermann W, Zhao F, Griewank KG, Livingstone E, Sucker A et al. Differential influence of vemurafenib and dabrafenib on patients' lymphocytes despite similar clinical efficacy in melanoma. Ann Oncol. 2014 Mar;25(3):747-53.

[15] Goldinger SM, Zimmer L, Schulz C, Ugurel S, Hoeller C, Kaehler KC et al. Upstream mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway inhibition: MEK inhibitor followed by a BRAF inhibitor in advanced melanoma patients. Eur J Cancer. 2014 Jan;50(2):406-10.

[16] Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, Del Vecchio M, Marchetti P, Cappellini GC et al. Sequential treatment with ipilimumab and BRAF inhibitors in patients with metastatic melanoma: data from the Italian cohort of the ipilimumab expanded access program. Cancer Invest. 2014 May;32(4):144-9.

[17] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012 Nov; 367(18): 1694-703.

[18] Long GV, Stroiakovski D, Gogas H, Levchencko E, de Braud F, Larkin J et al. COMBI-d: Randomized, double-blinded, phase III study of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo as first-line therapy in patients with BRAF V600E/K metastatic melanoma. Presented at 2014 ASCO annual meeting.

[19] Puzanov I, Callahan M, Linette G, Patel S, Luke J, Sosman J et al. Phase I study of the BRAF inhibitor dabrafenib (D) ± the MEK inhibitor trametinib (T) in combination with ipilimumab (I) for V600E/K mutation-positive unresectable or metastatic melanoma (MM). Presented at 2014 ASCO annual meeting.

COSTO DI MALATTIA: RISORSE SANITARIE E ONERE ORGANIZZATIVO A CARICO DEL SSN PER LA GESTIONE DEL MELANOMA DI STADIO AVANZATO

COSTI DIRETTI ASSOCIATI AL TRATTAMENTO DEL MELANOMA AVANZATO

Sono disponibili a oggi limitate evidenze in merito alle risorse e ai costi associati al trattamento del melanoma in Italia, soprattutto incentrati sugli stadi avanzati della patologia. Le due principali fonti disponibili in letteratura, l'indagine dell'osservatorio ARNO [1] e lo studio europeo MELODY [2], si riferiscono a realtà cliniche di trattamento oggi in parte superate.

L'Osservatorio ARNO, come spiegato nella sezione dedicata all'impatto epidemiologico, ha analizzato i dati provenienti da differenti database amministrativi relativi a un campione di pazienti costituito da coloro con almeno un ricovero con diagnosi principale o secondaria di melanoma, durante il 2009 e, in particolare, al sottogruppo con diagnosi di melanoma metastatico [1]. Per ogni paziente arruolato, e per un periodo di 365 giorni dalla data di dimissione, sono state registrate tutte le risorse sanitarie impiegate per la sua cura, dai farmaci, ai ricoveri, alle prestazioni di specialistica/diagnostica. Nel computo sono stati considerati anche i servizi e le prestazioni richiesti per il trattamento delle comorbilità presenti.

La stima della spesa associata a farmaci specifici per il trattamento del melanoma presenta però delle difficoltà tecniche: essi vengono somministrati per lo più in ospedale o in regime ambulatoriale e ciò ne rende difficile la cattura attraverso i flussi territoriali e l'elaborazione del loro costo che, in molte regioni, è compreso nelle tariffe DRG.

Tenendo in conto queste limitazioni, riportiamo in Tabella 1 l'elenco dei farmaci specifici ricevuti dai 594 soggetti con diagnosi principale o secondaria di melanoma seguiti dal progetto ARNO, la loro prevalenza d'uso, il numero di confezioni e la spesa annuale. In Tabella 2 le stesse

TABELLA 1

FARMACI SPECIFICAMENTE PRESCRITTI PER LA CURA DEL MELANOMA NELL'ANNO (2009/2010) SUCCESSIVO AL RICOVERO E RELATIVA SPESA

Principio attivo	% pazienti trattati	N confezioni/anno per paziente trattato	Spesa/anno di trattamento (€)
INTERFERON ALFA 2B	1,90%	42,4	5.958,6
TEMOZOLOMIDE	0,80%	17,0	4.836,1
ERLOTINIB	0,20%	1,0	2.158,7
CAPECITABINA	0,20%	4,0	936,0
METOTREXATO	0,80%	4,0	124,3
MILTEFOSINA	0,20%	2,0	205,4
IDROXICARBAMIDE	0,20%	30,0	178,2
CICLOFOSFAMIDE	0,50%	4,0	41,4

TABELLA 2

FARMACI SPECIFICAMENTE PRESCRITTI PER LA CURA DEL MELANOMA IN STADIO METASTATICO NELL'ANNO (2009/2010) SUCCESSIVO AL RICOVERO E RELATIVA SPESA

Principio attivo	% pazienti trattati	N confezioni/anno per paziente trattato	Spesa/anno di trattamento (€)
INTERFERON ALFA-2B	4,50%	35,1	4.704,30
TEMOZOLOMIDE	2,80%	17	4.836,10
METOTREXATO	2,30%	2	39,9
CICLOFOSFAMIDE	1,10%	3	31,1
CAPECITABINA	0,60%	4	936
ERLOTINIB	0,60%	1	2.158,70
IDROXICARBAMIDE	0,60%	30	178,2
MILTEFOSINA	0,60%	2	205,4

informazioni sono riportate con riferimento al sottogruppo di pazienti costituito da 176 soggetti con melanoma in stadio metastatico.

Dai dati raccolti emerge che, a livello pro-capite, in entrambi i gruppi il farmaco a più alta spesa è l'interferone alfa-2b, responsabile di una spesa media di 110 euro per paziente con melanoma e di 214 euro per pazienti metastatici. Al secondo posto compare temozolomide, che fa registrare nei due gruppi una spesa pro-capite pari a, rispettivamente, 41 e 137 euro.

Fra i farmaci assunti per la cura delle comorbilità, i principi attivi maggiormente prescritti sono lansoprazolo (prescritto al 27% dei pazienti con melanoma e al 53% dei soggetti con metastasi), amoxicillina in associazione a inibitori enzimatici (assunta rispettivamente dal 26,1% e dal 32,4% dei pazienti) e i cortisonici (prescritti nel 12,1% e nel 33,5% dei casi).

Durante l'anno in cui sono stati seguiti, il 43% dei pazienti con melanoma e il 69% del sottogruppo con metastasi ha avuto un ulteriore ricovero ordinario o in day hospital. Il motivo principale, sia in termini di frequenza (12,8% fra tutti i pazienti e 35,2% fra quelli in stadio metastatico) sia di costo è la somministrazione di chemioterapia, avvenuta prevalentemente in day hospital. Nello studio viene riportato un costo medio per ricovero per chemioterapia di quasi 7.500 euro, valore che spesso comprende anche il costo di acquisizione del farmaco somministrato. Tra le diagnosi più diffuse a motivo del ricovero compaiono anche il melanoma maligno della pelle e il tumore maligno agli arti superiori (Figura 1).

Per quanto riguarda le cure specialistiche, nell'anno di follow-up la quasi totalità dei pazienti con melanoma (94%) ha usufruito di almeno una prestazione; di questi, l'81% ha effettuato una visita, il 75% un esame di laboratorio e il 57% un'ecografia. Per quanto riguarda il sottogruppo di pazienti in stadio metastatico, una porzione leggermente inferiore ha ricevuto prestazioni (88%) i tre quarti dei quali hanno effettuato esami di laboratorio; il 71,2% dei pazienti si è sottoposto a una visita specialistica e il 45,8% ha richiesto una radiografia/scintigrafia. Esami più complessi, come le TC, sono le responsabili di una maggior spesa pro-capite (150 euro nel gruppo generale e 297 nel sottogruppo con metastasi).

L'elaborazione del costo complessivo ha portato alla stima di una spesa annuale pari a 5 mila euro per paziente con melanoma; nel paziente metastatico, tale valore è più di tre volte tanto (Tabella 3).

Considerando le difficoltà suindicate nel catturare informazioni di costo farmaceutico attraverso i flussi territoriali, il costo farmaceutico specifico è stato stimato dagli autori in via teorica partendo dalla posologia raccomandata per le terapie più diffuse nella pratica clinica al momento dello studio (per il melanoma metastatico: dacarbazina, fotemustina, temozolamide, cisplatino + vindesina + dacarbazina, cisplatino + temozolamide), per evitare una sua drastica sottostima.

Il valore di spesa maggiore è quello associato alla farmaceutica specifica nel sottogruppo di pazienti con metastasi (circa 7.000 euro), mentre per il campione generale con melanoma il capitolo più oneroso è rappresentato dai costi ospedalieri.

Lo studio MELODY [2] è una survey retrospettiva longitudinale condotta in diversi paesi europei, fra cui l'Italia. Sono stati

FIGURA 1

SPESA PER RICOVERO/DAY HOSPITAL FRA PAZIENTI CON MELANOMA E CON MELANOMA METASTATICO

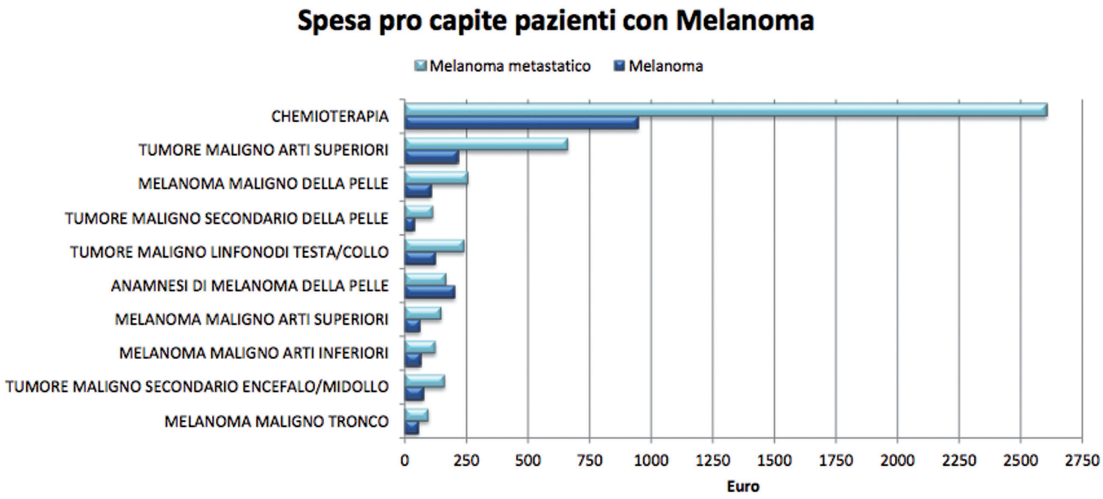


TABELLA 3

COSTO COMPLESSIVO PER PAZIENTE CON MELANOMA E PER PAZIENTE IN STADIO METASTATICO ARRUOLATO NELLO STUDIO ARNO

Capitolo di spesa	Costo anno/pz (%)	
	Melanoma	Metastatico
Farmaceutica	687 (14,4%)	8.003 (50,1%)
Schede di Dimissione Ospedaliera	3.383 (70,8%)	6.823 (42,7%)
di cui per chemioterapia	968	2.664
Prestazioni specialistiche	707 (14,8%)	1.158 (7,2%)
Totale	4.777 (100 %)	15.984 (100%)

identificati i pazienti (consecutivi) con diagnosi di melanoma in stadio III non resecabile o IV che fra il primo luglio 2005 e il 30 Giugno 2006 si erano presentati in uno dei 10 centri selezionati per ogni paese. Attraverso la cartella clinica del paziente sono state raccolte informazioni su modalità di trattamento, esiti e consumo di risorse, stimando i costi associati per il periodo compreso fra la diagnosi e il primo maggio 2008 (o il decesso).

Le risorse considerate nell'analisi sono le ospedalizzazioni, le visite ambulatoriali e di emergenza, le cure in hospice, la chirurgia, la radioterapia e la gestione degli eventi avversi (comprese le trasfusioni).

In Italia l'arruolamento ha interessato 11 centri e 215 pazienti seguiti per un periodo di follow-up medio di 17 mesi e mezzo. Di questi pazienti, solo il 10% è stato ricoverato nel corso dell'osservazione; tuttavia il costo ospedaliero medio, di circa 2.500 euro per paziente, rappresenta la voce di costo preponderante [3].

Per quanto riguarda le visite ambulatoriali, il 40,5% dei pazienti ha effettuato almeno una visita e la media (fra tutti) è stata di 3,3 visite a paziente; tuttavia l'impatto sul costo complessivo è molto basso. Le visite di emergenza hanno un impatto ancora più lieve, dovuto soprattutto al fatto che solo l'1,4% dei pazienti ne ha usufruito.

Dei pazienti in terapia sistemica, che rappresentano il 97% del totale, il 19,7% e il 24% hanno ricevuto, rispettivamente, una terapia radioterapica concomitante o un intervento chirurgico. Quest'ultimo capitolo di costo è il secondo come impatto sul costo totale.

In media, il 24% dei pazienti ha ricevuto una terapia farmacologia per la cura di eventi avversi collegati alla terapia: antiemetici e antinausea sono stati i farmaci più frequentemente somministrati, mentre la classe più costosa, come poi confermato dallo studio ARNO,

è rappresentata dagli immunostimolanti, che pesano fra gli 800 e i 3.000 euro per episodio.

Come si evince dalla Tabella 4, il costo medio complessivo per il trattamento di un paziente con melanoma in stadio avanzato è risultato pari a 5.040 euro, con quasi la metà di tale cifra dovuta ai ricoveri ospedalieri e più di un terzo associato alla chirurgia.

Sempre in Tabella è riportato un confronto interessante emerso nel corso dello studio e cioè quello fra i pazienti che hanno risposto o meno alla terapia sistemica. I costi di ospedalizzazione sono risultati maggiori fra i pazienti rispondenti; anche il ricorso alla chirurgia è risultato maggiore fra i responders, con il 30,35% sottoposto a intervento rispetto al 19,3% registrato nel gruppo dei pazienti che non hanno risposto alla terapia. Per alcuni outcome lo studio ha raccolto i dati stratificati per linea di trattamento (risultati non mostrati qui); i costi di ospedalizzazioni e di chirurgia sono risultati maggiori in prima linea, indipendentemente dalla condizione di responder o meno.

Il costo medio per un paziente italiano con melanoma in stadio avanzato individuato dallo studio MELODY è molto inferiore a quello emerso dall'indagine ARNO: ciò è ragionevolmente dovuto al fatto che nella valutazione europea il costo del trattamento farmacologico non è stato conteggiato e, in secondo luogo, è stato registrato un minor ricorso ai ricoveri ospedalieri. La differenza in termini di ospedalizzazioni può essere in parte riconducibile al fatto che il criterio per l'arruolamento nel progetto ARNO era il ricovero con diagnosi di melanoma, e ciò potrebbe aver introdotto un bias relativo alla propensione al ricovero durante l'anno di follow-up da parte della popolazione osservata.

Similmente ai pazienti seguiti dall'osservatorio ARNO, i soggetti coinvolti nel MELODY hanno ricevuto come trattamenti sistemici soprattutto dacarbazina (30%), fotemustina (12%) e una combinazione di dacarbazina e fotemustina (12%) per il trattamento di prima linea; in seconda linea, il 51% dei pazienti è stato trattato con fotemustina e il 10% con dacarbazina. In più del 45% dei casi la terapia sistemica è stata somministrata all'interno di un clinical trial [3]. Come già accennato in precedenza, entrambi gli studi qui descritti fotografano un approccio superato di cura del melanoma; molti farmaci utilizzati dai campioni analizzati non sono indicati per il trattamento specifico della patologia, come ad esempio paclitaxel e carboplatino, o sono riconosciuti inefficaci in caso di patologia metastatica (metotrexato, ciclofosfamide, capecitabina, ecc). Questo evidenzia la necessità stringente di studi di burden of illness che tengano conto dei nuovi farmaci recentemente approvati in Italia, come ipilimumab, vemurafenib e dabrafenib.

Un recente studio si è focalizzato sui costi di gestione degli effetti collaterali provocati dalle nuove strategie in pazienti con melanoma in stadio III e IV di vari paesi, fra cui Francia, Germania, e Italia [4]. Lo studio ha adottato un approccio misto, abbinando i dati emersi dalla revisione della letteratura disponibile, al fine di valutare incidenza e tipologia di effetto collaterale, con le opinioni di esperti raccolte attraverso il metodo del Delphi Panel, tramite le quali stimare, separatamente per ogni paese coinvolto, il consumo di risorse direttamente impiegate per la gestione di ognuno degli effetti collaterali individuati.

La chemioterapia, la immunoterapia e la terapia a bersaglio (target therapy) sono le tre macrocategorie ad oggi impiegate per il trattamento del melanoma avanzato; in particolare i farmaci target dell'indagine sono stati ipilimumab (immunoterapia), paclitaxel, fotemustina, DTIC (chemioterapia) e vemurafenib (terapia a bersaglio). Gli effetti collaterali considerati sono tutti quelli esperiti da almeno il 20% dei pazienti studiati (indipendentemente dalla gravità) oppure, se di grado 3 o superiore, da almeno il 5% dei pazienti.

Secondo questi criteri sono stati identificati 29 effetti collaterali: 7 associati a immunoterapia, 11 a chemioterapia e 11 alla terapia mirata.

Il costo di gestione degli episodi è stato stimato secondo la prospettiva sia del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che della collettività, nel periodo compreso fra maggio e giugno 2013.

I medicamenti preventivi a somministrazione parenterale associati ai cicli chemioterapici sono stati considerati come parte integrante delle tariffe rimborsate dal SSN per la somministrazione ospedaliera dei farmaci primari.

Per quanto riguarda le prestazioni ambulatoriali, gli esperti italiani hanno affermato che la preferenza generale in caso di comparsa di effetti collaterali è quella di fare riferimento agli specialisti, soprattutto in oncologia e in dermatologia; le tariffe specifiche per la visita da parte di queste figure professionali sono state utilizzate per la

TABELLA 4

COSTI COMPLESSIVI PER PAZIENTE ARRUOLATO NEL BRACCIO ITALIANO DELLO STUDIO MELODY PER 17,5 MESI DI FOLLOW UP [3]

Voci di costo	Prevalenza d'uso	Costo medio per utilizzatore (€)	Costo medio (tutti i pz) (€)	Costo medio responder* (€)	Costo medio non-responder# (€)
Ricoveri ospedalieri	9,80%	25.400	2.481	4.524	882
Hospice	5,60%	3.300	184	184§	184§
Visite di emergenza	1,40%	300	4	4§	4§
Visite specialistiche	40,50%	70	28	33	22
Radioterapia	19,70%	2.814	555	506	591
Trasfusioni	3,80%	300	12	12§	12§
Chirurgia	24%	7.390	1.776	2.312	1.376
Totale			5.047	7.575	3.071

*almeno una risposta alla terapia sistemica, # nessuna risposta alla terapia sistemica, §dati generali come proxy

TABELLA 5

PRINCIPALI EFFETTI COLLATERALI ASSOCIATI ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA DEL MELANOMA DI STADIO AVANZATO O METASTATICO E COSTO MEDIO PER EPISODIO

Effetto collaterale	Grado	Terapia a cui è associato	Costo per il SSN (collettività se diverso)
Neutropenia/leucopenia	3 o 4	Chemioterapia	803,82 €
Anafilassi	3 o 4	Chemioterapia	712,39 €
Trombocitopenia	3 o 4	Chemioterapia	514,52 €
Ipofisite linfocitaria	3 o 4	Immunoterapia	405,23 €
Neuropatia periferica	3 o 4	Chemioterapia	369,74 €
Diarrea	3 o 4	Immunoterapia	331,78 (337,24) €
Anemia	1 o 2	Chemioterapia	283,16 €
Colite	3 o 4	Chemioterapia	183,98 (190,12) €
Rash	3 o 4	Localizzata	103,03 (105,03) €

valorizzazione degli effetti collaterali.

Gli esperti sono stati chiamati a stimare la durata media di risoluzione degli episodi sulla base della quale sono stati calcolati i costi variabili (ad es. la durata del trattamento farmacologico o dei ricoveri ospedalieri).

Gli effetti collaterali sono stati stratificati in tre categorie: molto onerosi (sopra i 1.000 euro per episodio), moderatamente onerosi (fra i 100 e i 1.000 euro) e poco onerosi (sotto i 100 euro).

Nel nostro paese nessuno degli effetti considerati risulta molto oneroso. Con l'eccezione del carcinoma a cellule squamose, il cui trattamento richiede meno di 100 euro, tutti gli effetti collaterali di gravità elevata (grado 3 o 4) cadono nella categoria dei moderatamente onerosi. Gli effetti lievi (grado 1 o 2) appartengono alla classe dei poco onerosi, eccetto l'anemia che costa quasi 300 euro a episodio.

Come atteso, le voci di costo più d'impatto sono quelle farmaceutiche e ospedaliere.

La Tabella 5 riporta in ordine decrescente di costo i più importanti effetti (in termini di frequenza e di gravità) associati ai diversi tipi di terapia.

Anche in termini di onere annuale complessivo sul costo di malattia, gli effetti collaterali sono stati categorizzati in molto onerosi (sopra i 10.000 euro), moderatamente onerosi (fra i 1.000 e i 10.000 euro) e poco onerosi (sotto i 1.000 euro). Tali oneri complessivi sono stati ottenuti mediante identificazione del numero di pazienti che ricevono una delle strategie considerate in Italia e l'incidenza di tali effetti specifica per strategia. I dati di incidenza sono stati tratti da studi di durata variabile fra 5 e 74 mesi; considerati il periodo di osservazione abbastanza breve e il basso livello di dettaglio con cui sono riportati

i dati sulla ricorrenza degli effetti collaterali, gli autori dello studio hanno elaborato i risultati non tenendo conto di eventuali recidive.

L'unico effetto ad alto onere è risultato essere la neutropenia/leucopenia di grado 3 o 4, con un costo complessivo pari a circa 12 mila euro; la trombocitopenia, la diarrea, l'ipofisite linfocitaria, il carcinoma a cellule squamose, la colite e il rash, tutti di grado 3 o 4, producono un onere di gestione classificato come moderato; la stessa etichetta è applicabile all'anemia, all'artralgia, a nausea e vomito, al rash, al papilloma cutaneo, alle reazioni di fotosensibilità, all'alopecia e al prurito immuno-mediato, di grado 1 o 2.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Attualmente il melanoma avanzato è trattato principalmente in una ventina di centri ospedalieri specializzati, distribuiti in maniera non omogenea sul territorio nazionale. Questi centri sono tradizionalmente quelli coinvolti in clinical trials, e spesso organizzati con melanoma team dedicati, così chiamati team multisciplinari che coinvolgono un oncologo, un patologo, un dermatologo, un chirurgo ed eventualmente un radiologo.

Essi rappresentano l'eccellenza in Italia, garantendo la presa in carico del paziente a 360 gradi. La loro alta specializzazione e il loro ruolo centrale sono stati confermati tramite le recenti Autorizzazioni all'Immissione in Commercio in Italia del farmaco ipilimumab (Gazzetta Ufficiale del 22 febbraio 2013) e del farmaco vemurafenib (Gazzetta Ufficiale del 4 Giugno 2013), le quali hanno previsto che i farmaci vengano somministrati in tali centri specializzati, specificatamente identificati dalle singole Regioni.

Inoltre, per entrambi è necessario compilare una scheda del registro di monitoraggio AIFA predisposto per ogni paziente in trattamento, al fine di garantirne l'appropriatezza d'uso e il suo controllo.

Questo, se da un lato garantisce al paziente personale di preparazione eccellente e tecniche avanguardistiche, dall'altro induce un sostanziale onere organizzativo a carico del servizio sanitario che deve garantire l'accessibilità a questi centri, organizzando una rete di conoscenza, di trasporti, di informazioni e che deve mettere a disposizione personale qualificato per seguire il percorso, anche "burocratico" del paziente.

I vincoli organizzativi per l'utilizzo di dabrafenib, approvato sotto le stesse condizioni di vemurafenib, non inaspriranno l'onere a carico del SSN sotto questo punto di vista, dal momento che il farmaco usufruirà delle stesse reti messe in atto in precedenza per questi farmaci innovativi.

Anche dal punto di vista diagnostico, l'iter previsto per dabrafenib è uguale a quello di vemurafenib: entrambi necessitano dello svolgimento del test genetico per individuare l'eventuale mutazione del gene BRAF. A tal fine è in atto il consolidamento di reti nazionali di laboratori di analisi biomolecolare per la determinazione dello stato mutazionale e la profilazione genetica di molti altri tumori, oltre che del melanoma.

Questo step è infatti importantissimo al fine di massimizzare l'appropriatezza terapeutica e la conseguente efficienza economica.

Il "network" nazionale previsto consente di mettere in collegamento le strutture ospedaliere che non hanno la possibilità di eseguire l'esame all'interno del proprio ente di appartenenza con laboratori di riferimento, dotati delle necessarie apparecchiature e competenze. In questi casi un corriere provvederà al ritiro del preparato biologico derivato dal tessuto tumorale e lo consegnerà al laboratorio esterno prescelto per l'esecuzione dell'analisi.

Le aziende produttrici dei farmaci BRAF-inibitori, secondo le determinazioni che ne autorizzano la rimborsabilità da parte del SSN, si fanno carico dell'organizzazione, della gestione e delle spese di trasporto del campione; anche il coordinamento tra centri e laboratori aderenti, la gestione informatica delle richieste di test e l'attuazione delle misure di sicurezza per la difesa della privacy del paziente sono attuati in via telematica da società specializzate su incarico delle suddette aziende. Ciò al fine di ridurre al massimo l'impatto organizzativo a carico del SSN e fornire un servizio veloce ed efficiente.

Bibliografia

[1] Ascierto P, Bernardi D, Rielli R, Rossi E, Martini N, per il gruppo di lavoro ARNO. I percorsi assistenziali della popolazione con melanoma. Journal of ARNO

[2] Johnston K, Levy AR, Lorigan P, Maio M, Lebbe C, Middleton M et al. Economic impact of healthcare resource utilisation patterns among patients diagnosed with advanced melanoma in the United Kingdom, Italy, and France: results from a retrospective, longitudinal survey (MELODY study). Eur J Cancer. 2012 Sep;48(14):2175-82.

[3] Maio M, Ascierto P, Testori A, Ridolfi R, Bajetta E, Queirolo C et al. et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2012, 31:91

[4] INC Research GmbH for GlaxoSmithKline. Burden of Treatment-associated Side Effects: Medical Resources and Costs of Treating and Managing Side Effects and Adverse Events associated with Current Treatments for Metastatic Melanoma. Report. 0.2 del 26.07.2013

*

VALUTAZIONE ECONOMICA DI DABRAFENIB

La valutazione economica dell'utilizzo di dabrafenib nella terapia di prima linea dei pazienti italiani con melanoma avanzato non resecabile è stata condotta sia in termini di costo-efficacia sia d'impatto sul budget del SSN dedicato alla cura della popolazione target. La valutazione è avvenuta mediante adattamento di un modello di simulazione internazionale, sviluppato da PAI, già adoperato per la valutazione del valore della strategia terapeutica in Gran Bretagna, USA e Canada, alla realtà italiana, con le proprie caratteristiche epidemiologiche, di prassi clinica e di costi unitari.

ANALISI DI COSTO-EFFICACIA INCREMENTALE

Struttura del modello e indicatori di esito

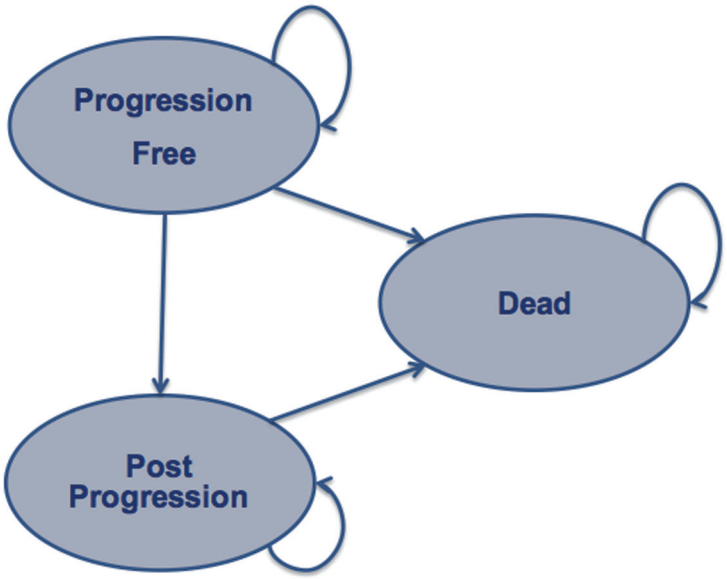
La struttura del modello è quella del partitioned survival model, una variante dei modelli di transizione tra stati in cui è superata la necessità di un calcolo esplicito delle probabilità di transizione tra stati in corrispondenza di un tempo fisso, il cosiddetto ciclo dei più classici modelli di Markov. In comune con questi ultimi, i modelli a partitioned survival, particolarmente apprezzati in oncologia, suddividono l'esperienza clinica del paziente in un numero finito di stati discreti, mutuamente esclusivi e complessivamente esaustivi: nella Figura 1, è rappresentata la struttura logica del modello adottato, i cui stati di salute possibili sono "vivo senza progressione", "vivo dopo progressione" e "deceduto".

Come nei modelli di Markov, i costi e gli esiti stimati per i pazienti in ciascuna coorte sono funzione del trattamento ricevuto e del tempo di permanenza in ciascuno stato di salute considerato, caratterizzato da specifici valori di costo e utilità.

La proporzione di pazienti in ciascuno stato a ogni istante di tempo considerato

FIGURA 1

STATI DI SALUTE CONSIDERATI NEL MODELLO



è direttamente tratta dalle funzioni di sopravvivenza (libera da progressione – PFS – e complessiva – OS) dei trattamenti considerati dall'analisi: il tempo atteso (quindi medio, non già mediano come solitamente riportato nei trial) di PFS è calcolato come l'area sotto la curva (AUC) PFS – tempo (area azzurra nella Figura 2), la sopravvivenza attesa come AUC della curva OS – tempo, e la sopravvivenza dopo progressione (PPS) come differenza delle due aree (area blu in Figura 2).

Per ogni alternativa, il modello registra e memorizza il tempo complessivo trascorso dall'inizio del trattamento, suddividendolo in sopravvivenza libera da progressione (PFS) e sopravvivenza dopo la progressione (PPS). Come già accennato, la permanenza in uno dei due stati e il trattamento ricevuto sono associati a specifici valori di costo e utilità, che permettono al modello di calcolare la sopravvivenza complessiva attesa, i costi totali attesi, e la sopravvivenza ponderata per la qualità di vita. A partire da questi tre indicatori primari, sono costruiti gli indicatori specifici di costo efficacia incrementale: costo per anno di vita libera da progressione guadagnato, costo per anno di vita guadagnato e costo per QALY guadagnato.

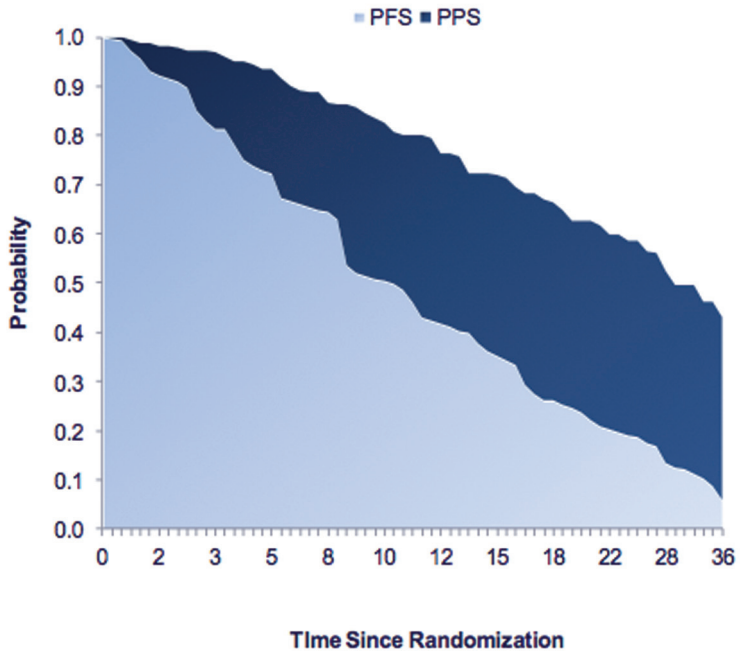
Comparatori

Il modello è sviluppato per consentire il confronto tra gli esiti attesi con dabrafenib in monoterapia e quelli di regimi terapeutici alternativi. Nella formulazione originale, la valutazione è condotta contro dacarbazina, che ha rappresentato a lungo il regime più prescritto e lo standard of care in caso di melanoma avanzato ed è stato il comparatore nel trial che ha portato alla registrazione del dabrafenib. Tuttavia, la dacarbazina oggi non rappresenta più un comparatore adeguato: come descritto nei capitoli precedenti, le recenti linee guida raccomandano un BRAF-inibitore come terapia di prima scelta nei casi di melanoma avanzato positivo alla mutazione V600 [1-4]. Al momento l'unico altro appartenente alla classe dei BRAF-inibitori è vemurafenib, e la valutazione qui presentata è condotta nel confronto con esso.

Una valutazione completa dovrebbe includere anche ipilimumab tra le scelte adeguate e disponibili per la popolazione target: purtroppo, non sono disponibili confronti diretti tra un BRAF-inibitore e ipilimumab, e la possibilità di un confronto indiretto è al momento preclusa sia dalla mancanza di compatori comuni negli RCT che hanno studiato

FIGURA 2

STATI DI SALUTE IN UN PARTITIONED SURVIVAL MODEL: CALCOLO DELLA PFS E OS ATTESE



l'efficacia delle due classi di farmaci, sia dalla differente modalità di azione.

Parametri clinici: progressione e sopravvivenza

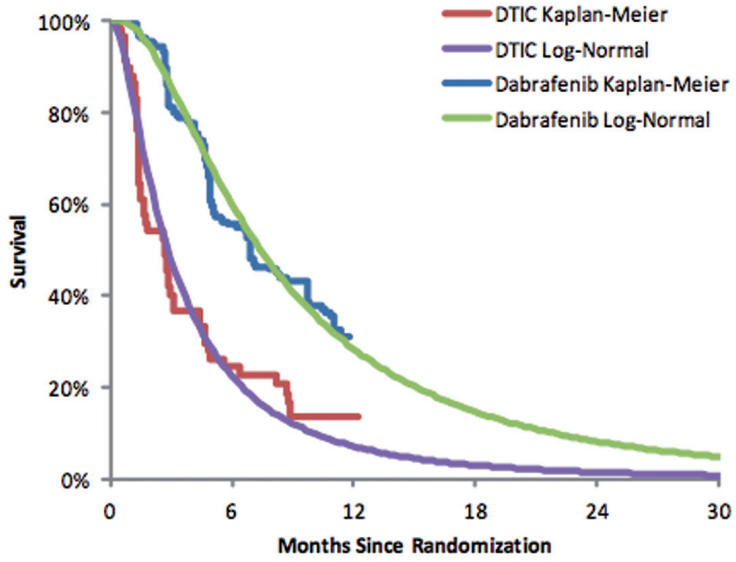
La PFS per dabrafenib utilizzata nel modello è direttamente derivata da quella osservata nel BREAK-3 (da curve di Kaplan-Meier) per la durata di osservazione del trial, (53 settimane per DTIC e 71 per dabrafenib) sulla base di distribuzioni di sopravvivenza fittate sui dati individuali raccolti nel trial [5-6]. Nella Figura 3 vengono messe a confronto le curve empiriche e quelle fittate, mentre nella Figura 4 viene mostrata l'intera curva di PFS utilizzata nel modello (trial + proiezione) per i due trattamenti.

Mentre l'andamento della proporzione di pazienti in PFS è basato su dati relativamente certi, in quanto è stata osservata la progressione della malattia nel 65-85% dei pazienti arruolati in BREAK-3 [5], molto più incerte sono le informazioni relative alla mortalità: in entrambi i bracci la mediana non è stata raggiunta (nel braccio dabrafenib circa il 20% di decessi durante il periodo di osservazione) e, come già descritto nel capitolo sull'efficacia clinica, una buona parte dei pazienti in terapia con DTIC ha poi ricevuto dabrafenib alla progressione (cross-over), con relativa difficoltà a isolare l'effettiva mortalità associabile a DTIC [7].

Ciò implica che la distribuzione dei tempi di OS utilizzata nel modello è necessariamente più speculativa: per DTIC, nel periodo di durata del trial, è stata utilizzata la stima di mortalità derivata dall'analisi RPSFT, come descritta nel capitolo sull'efficacia e approssimata con una distribuzione gamma, che ha fornito il miglior fitting ai dati. La sostanziale incertezza legata alla coda della distribuzione (oltre le 37 settimane, corrispondenti all'ultima osservazione/censoring nell'analisi) è stata giudicata eccessiva per la proiezione a lungo termine. La scelta è quindi ricaduta su una fonte di dati più robusta, ossia sul database AJCC [8], contenente dati di OS per 7.635 pazienti con melanoma metastatico trattati con chemioterapici (soprattutto DTIC). Per l'utilizzo nel modello, una distribuzione log-logistica è stata fittata su questi dati di sopravvivenza, dopo ponderazione per le percentuali di pazienti nei vari stadi di malattia: la Figura 5 mostra la curva di sopravvivenza così ottenuta e il fitting della distribuzione parametrica dei tempi di sopravvivenza utilizzata nel modello

FIGURA 3

DISTRIBUZIONI DI PFS EMPIRICHE (KAPLAN-MEIER) E LOG-NORMALI FITTATE PER DABRAFENIB E DTIC



No. at risk					
Dabrafenib	187	97	14	0	0
DTIC	63	14	0	0	0

per determinare la curva di sopravvivenza della popolazione trattata con DTIC fino a 10 anni dall'inizio del trattamento, limite temporale oltre il quale la mortalità viene equiparata a quella della popolazione generale italiana [9] di pari età media e distribuzione per sesso, sulla base dell'assunzione che il melanoma avanzato abbia esaurito i suoi effetti di incremento di mortalità a tale distanza dalla diagnosi.

Per dabrafenib, l'OS osservata durante il trial (Kaplan-Meier) è stata impiegata direttamente nel modello per le prime 37 settimane, per coerenza con il tempo corrispondente utilizzato per DTIC. Per la proiezione oltre questo periodo, la mortalità di dabrafenib è stata basata su quella attribuita a DTIC, previa applicazione di un hazard ratio (HR). Poiché l'hazard ratio di OS per dabrafenib vs. DTIC dopo le 37 settimane è ignoto, è stato necessario formulare delle ipotesi sulla durata del vantaggio in termini di sopravvivenza globale: a partire dall'HR alla fine del trial (0,57), è necessario assumere una dinamica del progressivo declino del beneficio di dabrafenib in termini di OS. A fronte della sostanziale mancanza di dati oltre le 37 settimane in BREAK-3, e previa la verifica di una dinamica temporale comune dell'HR in questo trial e nel trial BRIM-3 [10] che ha confrontato vemurafenib con DTIC, è stato fatto ricorso ai dati di quest'ultimo studio, la cui analisi indica che l'HR per OS del BRAF-inibitore vs. DTIC raggiunge 1 (nessuna differenza nei tassi di mortalità) dopo 10 mesi circa dall'inizio del trattamento (43 settimane). Di conseguenza, la mortalità nel braccio dabrafenib è simulata in tre fasi: basata su Kaplan-Meier per le prime 37 settimane, basata sulla mortalità AJCC per il periodo successivo, con applicazione di un HR che aumenta linearmente da 0,57 a 1 entro le 43 settimane, e con pari mortalità (HR = 1) dai 10 mesi in poi. Le distribuzioni finali di OS utilizzate nel modello sono rappresentate in Figura 6; dal confronto con la mortalità osservata nel braccio dabrafenib nel periodo successivo alle 37 settimane appare come l'assunzione sia leggermente conservativa, a sfavore del BRAF-inibitore (la curva osservata è più alta che quella modellizzata).

Le distribuzioni di PFS e OS per vemurafenib utilizzate nel modello sono stimate mediante applicazione di HR specifici a quelle utilizzate per dabrafenib. Come già discusso nel capitolo sull'efficacia, non esistono confronti diretti tra i due BRAF-inibitori che possano fornire tali HR. In assenza di confronti diretti, è possibile stimare gli HR mediante metodi di confronto indiretto

FIGURA 4

PFS PER DABRAFENIB E DTIC USATE NEL MODELLO

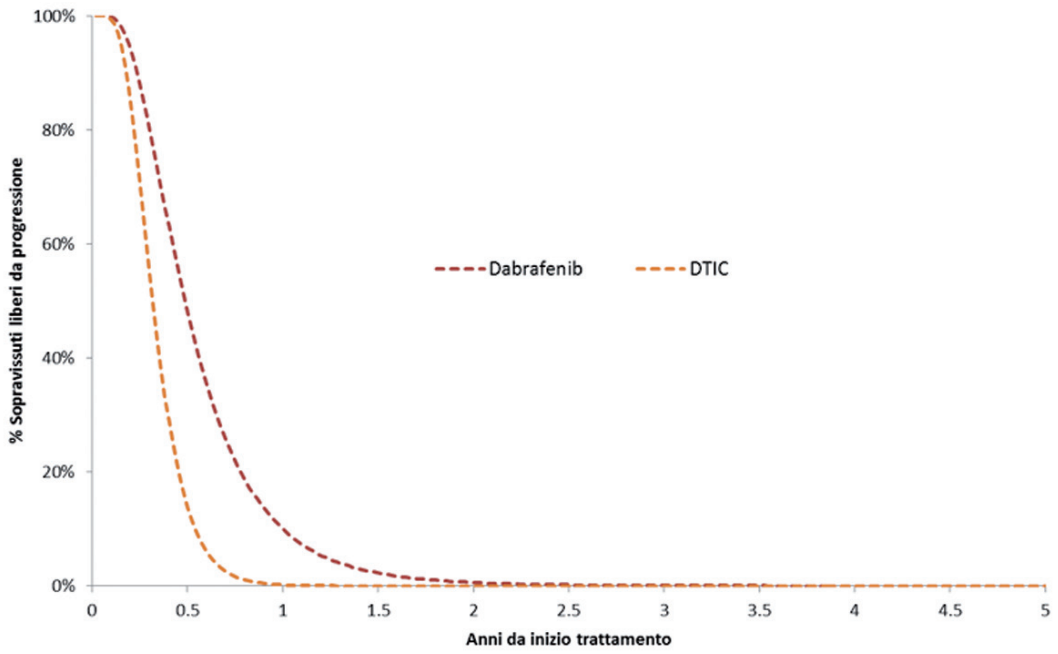


FIGURA 5

DISTRIBUZIONI DEI TEMPI DI SOPRAVVIVENZA POST-PROGRESSIONE CON DTIC: DATI AJCC AGGIUSTATI PER CASE-MIX E FITTING DELLA DISTRIBUZIONE LOG-LOGISTICA UTILIZZATA NEL MODELLO

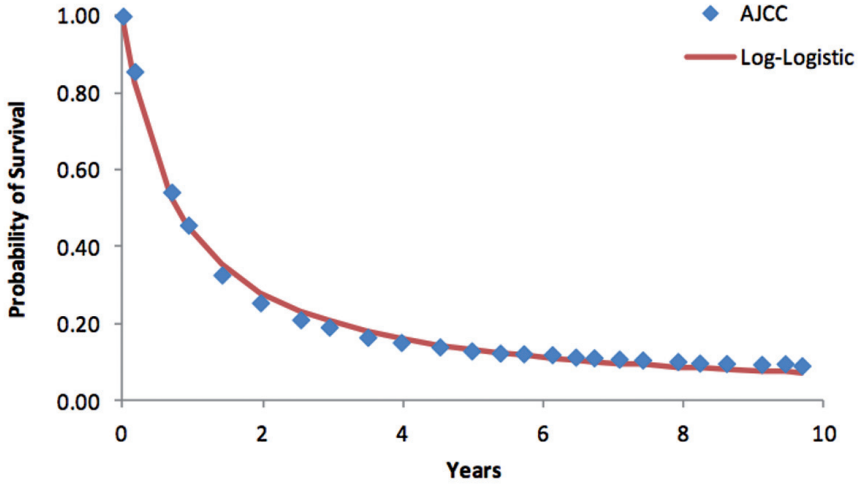
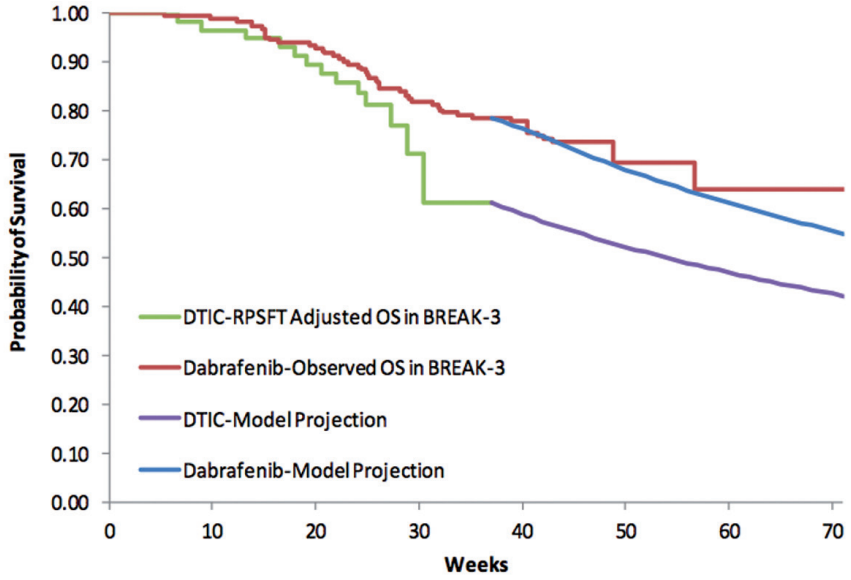


FIGURA 6

OS PER DABRAFENIB E DTIC NEL MODELLO E CONFRONTO TRA LE PREDIZIONI E I DATI OSSERVATI FINO ALLA FINE DEL FOLLOW-UP



(ITC), basati sul confronto con un comparatore comune: in questo caso la dacarbazina, che ha rappresentato il braccio di controllo sia nel BREAK-3, sia nel BRIM-3, i trial registrativi dei due farmaci. In Figura 7 e Figura 8 sono confrontati gli HR dei BRAF-inibitori vs. dacarbazina ai vari cut-off temporali riportati [11].

Perché un tale confronto sia a basso rischio di bias, condizione essenziale è la similarità degli studi, ossia la mancanza di differenze nei parametri che possono influenzare la risposta terapeutica. Nel caso degli studi BREAK-3 e BRIM-3, per molti aspetti assai simili tra loro, una differenza importante risiede nella durata del follow-up. L'analisi degli HR per OS riportati ai vari cut-off dimostra una sostanziale variabilità in funzione del momento considerato: ciò implica che il confronto tra le analisi RPSFT sull'HR per OS dei due BRAF-inibitori vs. DTIC, basate su tempi di follow-up molto diversi (circa 18 mesi in BRIM-3, vs 6 in BREAK-3), potrebbe non essere

FIGURA 7

HR PER PFS DEI BRAF INIBITORI VS. DTIC IN BREAK-3 AND BRIM-3

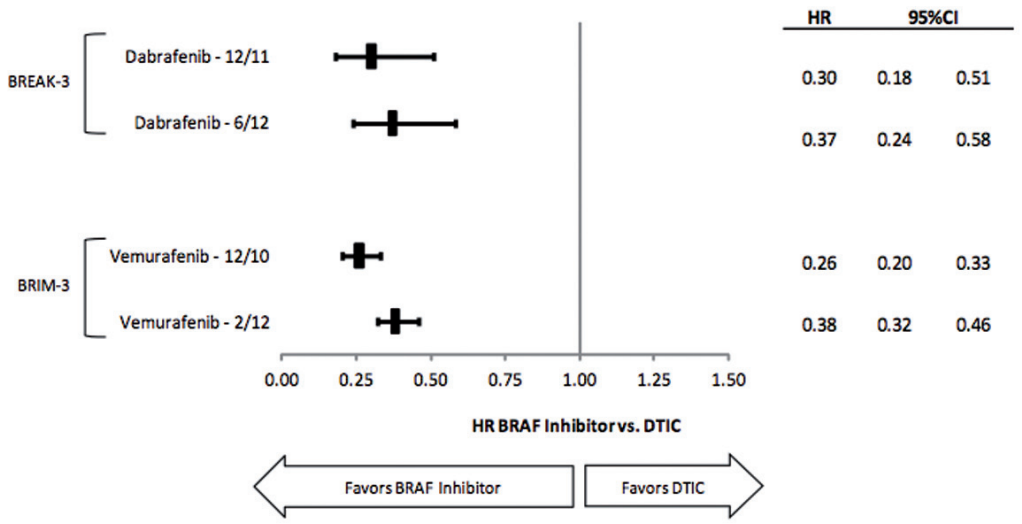
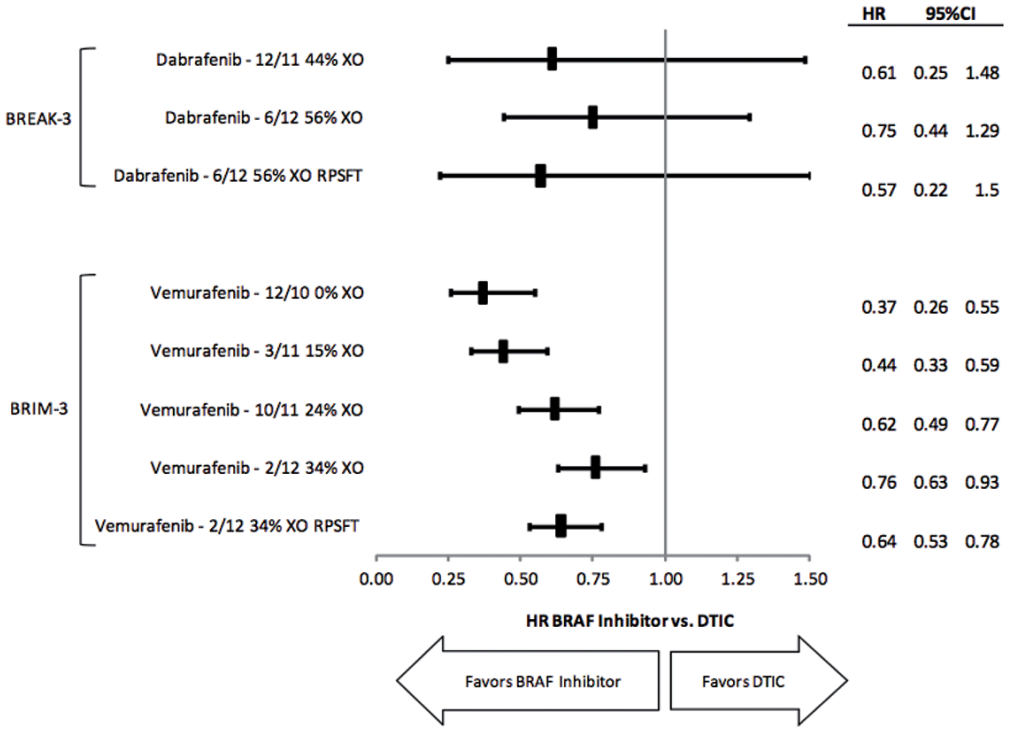


FIGURA 8

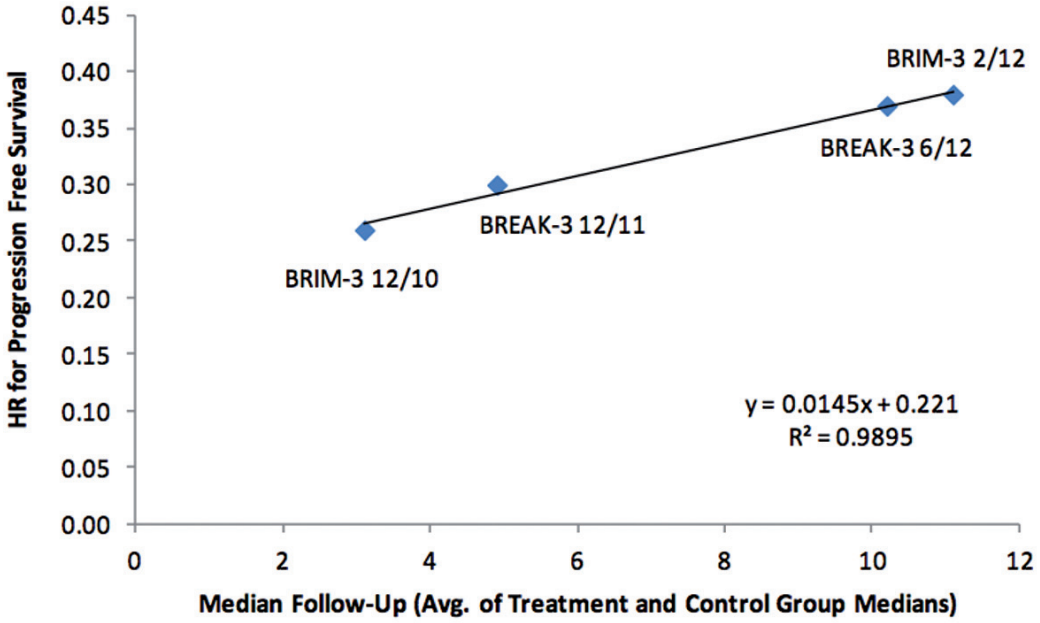
HR PER OS DEI BRAF INIBITORI VS. DTIC IN BREAK-3 AND BRIM-3



adeguato. Considerazioni simili vanno fatte sugli HR per PFS, che mostrano una tendenza all'aumento con l'allungarsi dell'osservazione: un'analisi di regressione, mostrata in Figura 9, dimostra come la durata di follow-up sia linearmente correlata con l'HR per la PFS:

FIGURA 9

ASSOCIAZIONE TRA DURATA MEDIANA DI FOLLOW-UP E L'HR PER PFS CON BRAF-INIBITORI VS. DTIC



in altre parole, pare possibile prevedere con elevata accuratezza l'HR di un BRAF-inibitore vs. DTIC conoscendo la durata del follow-up. Nella medesima figura si può notare come l'HR a 11 mesi in BRIM-3 sia virtualmente identico a quello calcolato per BREAK-3 dopo una mediana di 10,2 mesi. Nel complesso, l'analisi di questi dati sembra suggerire che la durata mediana del follow-up è un fattore che influenza l'HR per la PFS, e che quando i dati vengono esaminati a parità di follow-up, gli effetti di dabrafenib e vemurafenib sulla PFS sono molto simili, se non indistinguibili [11].

Una ITC dabrafenib vs. vemurafenib è stata condotta anche sull'HR di OS, con due approcci: nel primo, vengono utilizzati i dati di vemurafenib all'ultimo follow-up riportato, nel secondo, l'analisi RPSFT per determinare l'HR di OS di vemurafenib vs. DTIC è ripetuta sui soli dati raccolti entro le 37 settimane, il termine del follow-up di BREAK-3 (per tenere in considerazione la differente durata nei due trial e il ridursi del beneficio all'allungarsi dell'osservazione).

Gli HR di vemurafenib vs. dabrafenib danno risultati contrari nei due scenari, senza mai raggiungere la significatività statistica: 1,12 (95% CI 0,41-3,08), quindi a favore di dabrafenib, nel primo, con follow-up di BRIM-3 completo, e 0,80 (95% CI 0,30-2,17), quindi a favore di vemurafenib, nel secondo, a parità di durata del follow-up.

L'ipotesi di un effetto di classe è ulteriormente suffragata dai dati di risposta completa o parziale (50% vs. 8% in BREAK-3 e 48% vs. 5% in BRIM-3) e dalla dinamica temporale degli HR per la mortalità calcolati per i due trattamenti [11].

Nell'analisi qui presentata, viene di conseguenza assunto un effetto di classe per i BRAF-inibitori, con assunzione di HR di dabrafenib vs. vemurafenib pari a 1 sia per PFS che per OS.

Ne consegue che l'analisi di costo-efficacia, data l'equivalenza tra i due comparatori in termini di efficacia, assuma la forma semplificata dell'analisi di minimizzazione dei costi, benchè i risultati vengano qui presentati anche in termini di analisi costo-consequenza, per esplicitare gli esiti clinici attesi nella popolazione italiana di pazienti con melanamona avanzato non resecabile.

Ponderazione per la qualità di vita: utilità

Il modello considera che la qualità di vita dei pazienti con melanoma avanzato venga influenzata principalmente dal profilo di tollerabilità del trattamento ricevuto e

TABELLA 1

STIME DI UTILITÀ DERIVATE DAL BR

Disutilità	Dabrafenib		
	N	Media	SE
Malattia stabile vs, salute perfetta	187	0,233	0,024
Post-progressione vs, malattia stabile	37	0,090	0,056

dall'evoluzione della malattia, esplicitando la perdita di utilità (ovvero il gradimento per la condizione di salute) dovuta al melanoma avanzato, ma con malattia stabile, ossia in PFS, rispetto alla salute perfetta (utilità uguale a 1, per definizione), e l'ulteriore decremento conseguente alla progressione della malattia.

Come menzionato nei capitoli precedenti, la qualità di vita è stata misurata nel corso del BREAK-3 utilizzando sia lo strumento generico EQ-5D, sia quello specifico per la patologia oncologica EORTC-30, senza che fossero evidenziate differenze significative tra trattamenti nelle variazioni agli intervalli di tempo considerati [12]. Queste variazioni, tuttavia, non sono utili per determinare il detrimento della qualità di vita associato alla progressione, in quanto contengono dati relativi sia a pazienti in PFS sia a pazienti con malattia progredita o in progressione. Anche in BRIM-3 è stata misurata la qualità di vita, ma i risultati di queste analisi non sono mai stati resi pubblici.

Poiché le analisi pre-specificate nel BREAK-3 non sono utili a determinare le disutilità associate alla progressione, e quelle del BRIM-3 sono irreperibili, i dati a livello paziente disponibili dal BREAK-3 sono stati rianalizzati per addivenire a una stima della perdita di utilità associata alla malattia stabile in corso di trattamento, e quella successiva dovuta alla progressione della malattia. Il decremento di utilità dello stato PFS trattato è stato definito come la differenza da 1 (salute perfetta, per definizione) della qualità di vita media di tutte le misurazioni effettuate prima della progressione, pari a 0,767 per dabrafenib. L'utilità post-progressione media è risultata pari a 0,677 [6], e il decremento associato alla progressione, calcolato come la differenza tra il valore di utilità in PFS e quello post-progressione è riportato in Tabella 1.

In mancanza di dati specifici relativi a vemurafenib, è stata assunta pari utilità col compagno di classe dabrafenib.

Parametri economici

La prospettiva di costo adottata nell'analisi è quella del SSN, per cui sono stati considerati esclusivamente i costi sanitari diretti a suo carico.

Come prima conseguenza di questa scelta, è stato escluso il costo del test per la determinazione della mutazione genetica target (BRAF), in quanto tale costo è a carico delle aziende produttrici di vemurafenib e dabrafenib, oltre a non risultare differenziale tra i due trattamenti. I costi considerati, invece, si riferiscono all'acquisto e alla somministrazione dei farmaci per la terapia del melanoma, alla gestione degli eventi avversi associati al trattamento, ai costi di terapie, esami e visite sostenute sia prima che dopo progressione e alle cure di fine vita.

Il costo di acquisizione dei farmaci è calcolato come il prodotto della dose consumata e del costo unitario. La dose consumata, a sua volta, è determinata sulla base della posologia indicata e dell'intensità relativa (ovvero del rapporto tra dose prevista e dose effettivamente ricevuta) registrata in BREAK-3 [6]. In Tabella 2 viene riportato lo schema posologico dei trattamenti considerati.

La valutazione è stata condotta utilizzando i costi effettivamente sostenuti dal SSN (Tabella 3): i valori ex-factory, ufficiali e pubblicati in GU, al netto degli sconti obbligatori di legge, di quello ulteriore concordato tra AIFA e aziende produttrici, e dell'effetto dell'accordo pay-for-performance che prevede, per entrambi i BRAF-inibitori, il rimborso del farmaco consumato dai soli pazienti con risposta obiettiva alla visita di re-staging condotta dopo 3 mesi dall'inizio della terapia [13]. Nel calcolare i costi di acquisizione dei BRAF-inibitori, le eventuali dosi non consumate di una confezione iniziata sono considerate sprecate, e viene attribuito l'intero costo della confezione.

Vemurafenib e dabrafenib sono farmaci a somministrazione orale, per cui il costo di somministrazione è stato fissato a 0.

TABELLA 2

REGIMI POSOLOGICI DELLE TERAPIE CONSIDERATE			
Terapia	Via di somministrazione	Dose	Frequenza di somministrazione
Dabrafenib	Orale	300 mg/die	Giornaliera
Vemurafenib	Orale	1.920 mg/die	Giornaliera

TABELLA 3

COSTI DI ACQUISIZIONE DELLE TERAPIE CONSIDERATE		
	Vemurafenib	Dabrafenib
Confezione	56*240mg	120*75mg
Costo ex-factory	€ 2.300	€ 8.871
Costo/die lordo	€ 328,57	€ 295,71
Costo/die netto*	€ 272,28	€ 217,98

*Costo calcolato al netto degli sconti di legge, dello sconto commerciale confidenziale e dell'effetto dell'accordo pay for performance

Il costo di gestione degli eventi avversi (Tabella 4) è stato stimato sulla base delle frequenze registrate nello studio BREAK-3 per dabrafenib [5], mentre per il vemurafenib è stato fatto riferimento alla pubblicazione dello studio BRIM-3 [10]. La determinazione dei costi unitari di gestione di ciascun evento avverso si è avvalsa, ovunque possibile, dei dati raccolti nello studio *burden of treatment* descritto nel capitolo 4 [14]; per gli eventi avversi non coperti da questa indagine, il costo è stato approssimato con la tariffa DRG corrispondente (si tratta di eventi avversi di grado 3/4), con eccezione della piressia, gestita ambulatorialmente, cui viene assegnata la tariffa per la visita specialistica [15].

Per stimare gli altri costi indotti dai pazienti durante il periodo di sopravvivenza libera da progressione (Tabella 5), l fonte, informativa selezionata è lo studio Melody [16], facendo particolare riferimento allo strato di popolazione più simile a quello considerato nella presente valutazione, ovvero i pazienti che presentano risposta al trattamento di prima linea. Da tali costi sono poi stati esclusi i costi per i ricoveri, in quanto legati alla somministrazione endovenosa della chemioterapia, quindi non pertinente per i farmaci oggetto della presente analisi. I costi sono riportati nella pubblicazione originale come totale cumulativo, per cui sono stati normalizzati per la durata media del follow-up per ottenere il valore finale utilizzato come proxy del costo mensile durante la PFS.

Come per i costi sostenuti dal SSN prima della progressione, anche per i costi correnti successivi a progressione è stato fatto riferimento ai dati raccolti nello studio Melody, facendo riferimento alla popolazione generale di pazienti con melanoma avanzato, senza distinzione tra responder e non, normalizzati in base alla durata del follow-up per stimare il costo mensile durante la PPS (Tabella 6) [17].

Tali dati, che si riferiscono a interventi terapeutici, sono stati integrati con i costi per gli esami di follow-up (Tabella 7), il cui valore è stato stimato a partire dal calendario di work-up diagnostico registrato nel progetto Melanoma Management in Italy e recentemente pubblicato [17]. Il costo unitario degli esami diagnostici è stato approssimato con l'utilizzo delle tariffe nazionali da Nomenclatore delle prestazioni specialistiche del SSN [15].

In Testori et al., si indica una frequenza pari a una di tali valutazioni ogni 2/3 mesi; per calcolare il costo mensile in PPS la cifra ottenuta è dunque stata divisa per 2.5, ottenendo un valore di 343 €, che aggiunto ai 197 € stimati sulla base del MELODY, va a formare i 540 € per mese di PPS utilizzati nel modello.

Per tenere in considerazione l'aumento del consumo di risorse notoriamente associato alle ultime fasi della vita, il modello assegna un costo una tantum al momento del decesso (Tabella 8). La stima di questo costo si è basata sulla distribuzione dei pazienti tra ADI e in Hospice, con costi per paziente desunti dalla letteratura. Nel caso dell'ADI è stato imputato

TABELLA 4

COSTO DI GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI				
Evento	Frequenze*		Costo (media +/- SE)	Fonte
	Dabrafenib	Vemurafenib		
Ipertensione	0,4%	0,00%	€ 963,00 +/- 240,75	DRG 134
Iponatremia	0,4%	0,00%	€ 1.676.00 +/- 419,00	DRG 395
Embolismo polmonare	0,4%	0,00%	€ 4.009,00+/- 1,002,25	DRG 78
Piressia	3%	0,00%	€ 20,66.00 +/- 5,16	NomSpec
Cheratoacantoma	0,8%	6%	€ 92,17 +/- 55,43	BOT
Linfopenia	0,4%	0,00%	€ 39,23+/- 23,92	BOT
Neutropenia (3+4)	0,8%	0,3%	€ 803,00+/- 604,95	BOT
Anomalie conta neutrofili	0,4%	0,00%	€ 39,23+/- 23,92	BOT
Rash	0%	8%	€ 24,06+/- 12,22	BOT
Carcinoma a cellule squamose	6%	12%	€ 92,17 +/- 55,43	BOT
Diarrea	14%	24%	€ 331,78 +/- 195,14	BOT
Ipercheratosi	35%	19%	€ 15,98 +/- 9,33	BOT
Nausea	19%	29%	€ 39,30+/- 14,27	BOT
Vomito	12%	14%	€ 39,30+/- 14,27	BOT
Papilloma cutaneo	22%	0,00%	€ 36,04 +/- 5,49	BOT
Artralgia	25%	46%	€ 21,01 +/- 8,83	BOT
Fotosensibilità	3%	34%	€ 20,23 +/- 14,08	BOT

* Le frequenze degli eventi avversi sono tratte dai dati del BREAK-3 per dabrafenib e dal BRIM-3 (Chapman, 2011) per vemurafenib

TABELLA 5

COMPOSIZIONE DEL COSTO MENSILE DURANTE PFS			
PFS	Costo totale	Costo mensile	Fonte
Ambulatoriale	€ 15,00	€ 3,29	Costo visite ambulatoriali/pz in prima linea in Melody
Radioterapia	€ 372,00	€ 66,00	Costo radioterapia/responder di prima linea in Melody
Totale		€ 69,29	

TABELLA 6

COMPOSIZIONE DEL COSTO MENSILE DURANTE PPS - TERAPIE			
PPS	Costo totale (durata FU)	Costo mensile	Fonte
Ricoveri	€ 2.481,00	€ 137,20	Costo per ricoveri/paziente in Melody
Ambulatoriale	€ 28,00	€ 2,84	Costo per visite ambulatoriali/paziente in Melody
Radioterapia	€ 555,00	€ 57,21	Costo per radioterapia/paziente in Melody
Totale		€ 197,24	

il costo medio nazionale pari a € 1.597 mensili [18] e una durata di due mesi. Nel caso dell'Hospice è stato imputato il costo medio giornaliero riconosciuto dalle singole regioni [19], considerando una durata media di 22 giorni [20].

TABELLA 7

COMPOSIZIONE DEL COSTO MENSILE DURANTE PPS - FOLLOW UP DIAGNOSTICO				
Esame	Descrizione	Tariffa	% paz	€/paz
Ecografia linfonodo	ECOGRAFIA DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	€ 28,41	47%	€ 13,35
Ecografia fegato e addome	ECOGRAFIA ADDOME COMPLETO	€ 60,43	49%	€ 29,61
Raggi X torace	RADIOGRAFIA DEL TORACE DI ROUTINE, NAS	€ 15,49	42%	€ 6,51
TC torace/ addome		€ 115,88[1]	84%	€ 97,34
	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL TORACE	€ 77,67		
	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL TORACE, SENZA E CON CONTRASTO	€ 124,11		
	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DELL' ADDOME COMPLETO	€ 103,68		
	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DELL' ADDOME COMPLETO, SENZA E CON CONTRASTO	€ 158,04		
TC o RM cranica		€ 120,73[1]	64%	€ 77,27
	TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) DEL CAPO	€ 74,88		
	RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE (RM) DEL CERVELLO E DEL TRONCO ENCEFALICO	€ 166,58		
PET, PET-CT	TOMOSCINTIGRAFIA GLOBALE CORPOREA (PET)	€ 1.071,65	54%	€ 578,69
Scintigrafia ossea	SCINTIGRAFIA OSSEA O ARTICOLARE	€ 113,10	40%	€ 45,24
Esame sangue		€ 15,69[2]	67%	€ 10,51
	EMOCROMO: Hb, GR, GB, HCT, PLT, IND, DERIV, F, L,	€ 3,17		
	CREATININA [S/U/dU/La]	€ 1,13		
	FOSFATASI ALCALINA	€ 1,04		
	ASPARTATO AMINOTRANSFERASI (AST) (GOT) [S]	€ 1,04		
	ALANINA AMINOTRANSFERASI (ALT) (GPT) [S/U]	€ 1,00		
	BILIRUBINA TOTALE E FRAZIONATA	€ 1,41		
	ALBUMINA [S/U/dU]	€ 1,42		
	GLUCOSIO [S/P/U/dU/La]	€ 1,17		
	COLESTEROLO HDL	€ 1,43		
	COLESTEROLO LDL	€ 0,67		
	COLESTEROLO TOTALE	€ 1,04		
	TRIGLICERIDI	€ 1,17		
Totale				€ 858,51

Totale
[1]Media
[2]Somma

TABELLA 8

COSTO PER CURE TERMINALI				
	Frequenza utilizzo	Costo die	Durata (giorni)	Costo complessivo
ADI	75%	€ 53	60	€ 3194
Hospice	25%	€ 297	22	€ 6534
Totale				€ 4.029

TABELLA 9

INPUT DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ UNIVARIATA			
Variabile	Range di variazione	Minimo	Massimo
Costo mensile PF	±50%	€ 34,65	€ 103,94
Costo mensile PP	±50%	€ 270,33	€ 810,98
Costo fase terminale	±50%	€ 2.014,50	€ 6.043,50
Costo eventi avversi	±50%	*	*

*Specifici per trattamento

Analisi e scenari

L'analisi principale è condotta valorizzando le terapie al costo effettivamente sostenuto dal SSN, quindi al netto degli sconti di legge, di quelli commerciali aggiuntivi, e delle limitazioni al rimborso previste dagli accordi pay for performance: questa analisi costituisce il caso base, essendo più rilevante per i decisori istituzionali coinvolti, in quanto fa riferimento agli effettivi costi incorsi per la gestione dei pazienti con melanoma. L'effetto dell'incertezza relativa ai principali parametri di input sul risultato finale è comunque valutata mediante analisi di sensibilità a una via (Tabella 9) e analisi di sensibilità probabilistica (PSA), condotte sullo scenario di base.

Tutti i risultati sono riportati come valori cumulativi lifetime, dopo attualizzazione con sconto del 3% annuo su benefici e costi incidenti dopo il primo ciclo [21].

ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

L'analisi di costo/efficacia incrementale, che dà indicazioni sull'efficienza allocativa delle alternative disponibili, è complementata dall'analisi di impatto sul budget (BIA), che permette di formulare dei giudizi sulla sostenibilità finanziaria delle tecnologie sanitarie.

Il modello utilizzato calcola per ciascuno dei tre anni dell'orizzonte temporale di simulazione il totale dei costi farmaceutici annui previsti per il trattamento dei pazienti con melanoma non resecabile o metastatico, BRAF-mutato, diagnosticato e trattato con farmaci raccomandati, considerando vari scenari alternativi, messi a confronto con uno scenario di riferimento, in cui si assume che dabrafenib in monoterapia non sia presente sul mercato come trattamento di prima linea. I dati sul costo per paziente con le varie opzioni terapeutiche derivano dall'analisi di costo/efficacia presentata precedentemente, e vengono applicate su di un orizzonte temporale di 3 anni, come previsto dalle principali linee guida internazionali economiche.

Nella BIA qui presentata, come da prassi, si parte dall'identificazione della numerosità della popolazione candidabile a ricevere la tecnologia sanitaria in studio. A tal fine, in prima istanza è stato fatto ricorso alle stime sulla numerosità di pazienti colpiti da melanoma metastatico avanzato non resecabile in Italia, derivanti dall'analisi del tasso di mortalità per melanoma fornito da AIRTUM applicato alla popolazione residente italiana [22]. Tuttavia, all'interno di "I numeri del Cancro 2013" (pubblicazione che affronta per la prima volta il melanoma tra le neoplasie per singola sede), si parla di 10.500 nuovi casi di melanoma attesi per il 2013, rispetto ai 6.000/7.000 nuovi casi registrati

negli anni precedenti [23]. Per ammissione degli stessi autori e parere comune di molti clinici l'aumento dei casi incidenti sembra tuttavia correlato soprattutto ad un aumento dei casi diagnosticati nelle fasi precoci di malattia. Nello stimare il bacino di pazienti oggetti della valutazione economica, è stato di conseguenza ipotizzato che l'aumento atteso di incidenza di melanoma diagnosticato interessi solo parzialmente il sottogruppo dei pazienti con melanoma avanzato.

Le informazioni epidemiologiche indicano una frequenza di mutazione BRAF nei melanomi avanzati di circa il 50%, quasi completamente rappresentata dalla mutazione V600: dall'applicazione di stime di frequenza dell'applicazione del test B-RAF, del suo risultato positivo e della quota di pazienti avviati alla terapia di prima linea, si giunge alla numerosità della popolazione target.

Il costo per paziente per ogni regime considerato è pari a quello farmaceutico stimato per l'analisi di costo/efficacia (il ciclo terapeutico è assunto essere completato interamente nell'anno di analisi); fanno eccezione i pazienti arruolati nei trial clinici - il costo a carico del SSN è equiparato a 0 - e il costo delle terapie di combinazione BRAF inibitore/ Mek inibitore.

Per la terapia Tafinlar NPP, il costo per paziente è stato calcolato sulla base del solo costo del dabrafenib, ma per la durata media di PFS di circa un anno, stimata sulla base dei dati registrati nei trial di fase II e III della combinazione dabrafenib/trametinib [24]. La medesima durata di terapia è stata assegnata alle due combinazioni BRAF inibitore/Mek inibitore la cui introduzione con rimborsabilità è prevista nel prossimo futuro. Il costo giornaliero di terapia è stato stimato sulla base di quello del vemurafenib in monoterapia: pari al 150% per la combinazione che arriverà prima sul mercato, e al 120% per la combinazione successiva. Per entrambe le terapie di combinazione non è stato considerato uno sconto legato ad accordi di pay-for performance, in mancanza di ogni dato utile a una sua stima[1].

Il costo associato a ogni scelta di prima linea è composto dal costo specifico della terapia, più il costo della seconda linea: sulla base dell'opinione degli autori clinici della nostra analisi, il 60% dei pazienti riceverà ipilimumab in seguito a progressione con un BRAF-i, e una percentuale analoga di trattati in prima linea con ipilimumab riceverà una strategia basata su BRAFi in seconda battuta.

Nella costruzione degli scenari, ci si è basati sulle tendenze terapeutiche più recenti, come indicate dai dati di mercato e suffragate dall'opinione di clinici esperti nella cura della popolazione con melanoma metastatico considerando le alternative terapeutiche disponibili, la loro percentuale di utilizzo attuale, nonché la disponibilità di trials clinici e di programmi di uso compassionevole o expanded access per la stessa tipologia di pazienti. Le principali assunzioni su cui si basa la ripartizione dei pazienti eleggibili tra strategie disponibili, in tutti gli scenari messi a confronto, sono:

1. il 15% dei pazienti target sarà arruolato in RCT, per ognuno dei tre anni considerati;
2. il 30% dei pazienti target riceverà ipilimumab come terapia di prima linea, per ognuno dei tre anni considerati;
3. l'utilizzo delle combinazioni BRAFi/ MEKi aumenterà dal 25% previsto per il primo anno (in cui è disponibile solo il programma NPP trametinib/ dabrafenib), al 40% previsto per il secondo (in cui si attende l'ingresso sul mercato della prima combinazione BRAFi/MEKi) e il terzo anno (in cui è previsto l'ingresso anche della seconda combinazione BRAFi/MEKi);
4. i pazienti rimanenti verranno trattati in prima linea con un BRAFi in monoterapia.

In base a diverse assunzioni di penetrazione della nuova tecnologia sono stati costruiti lo scenario di riferimento e due scenari di confronto:

- scenario di riferimento – dabrafenib monoterapia non penetra sul mercato: tutte le quote dei BRAFi in monoterapia sono assegnate a vemurafenib;
- scenario con dabrafenib a penetrazione parziale e progressiva nel mercato della monoterapia BRAFi;
- scenario con dabrafenib al 100%, in cui si assume che la totalità dei pazienti trattati in prima linea con un BRAF-inibitore in monoterapia

[1]Per il dabrafenib utilizzato in combinazione a trametinib nel programma NPP, valgono le stesse condizioni della monoterapia, con restaging a 3 mesi: dalle analisi delle curve di PFS dei pazienti che hanno ricevuto la combinazione risulta che la percentuale di pazienti progrediti entro i 90 giorni sia trascurabile.

ricevano dabrafenib: questo scenario, poco realistico, serve a quantificare il massimo potenziale di risparmio associato alla sostituzione del vemurafenib con dabrafenib, meno costoso a parità di efficacia e sicurezza.

L'impatto sul budget annuo presentato è dunque pari alla differenza tra i costi farmaceutici complessivi per le prime due linee di terapia della popolazione di pazienti con melanoma non resecabile o metastatico BRAF mutati stimati per l'Italia.

RISULTATI

CEA

I risultati dell'analisi del caso base sono presentati in Tabella 10: nelle prime colonne sono presentati i valori attesi assoluti delle alternative valutate, mentre l'ultima presenta i valori incrementali. Risulta evidente, come prevedibile, la differenza di costo tra BRAF-inibitori, determinata da un'identica durata di terapia (corrispondente alla PFS) e differenti costi per giorno di terapia, a fronte dell'assunta equivalenza nell'efficacia clinica.

I risultanti rapporti di costo efficacia incrementale (ICER) per il confronto dabrafenib vs. vemurafenib indicano di conseguenza la dominanza farmacologica per qualsiasi indicatore di efficacia considerato.

Il costo totale per ogni strategia è determinato in gran parte dal costo di acquisizione (63 e 68% per dabrafenib e vemurafenib, rispettivamente), che inoltre determina in maniera virtualmente esclusiva la loro differenza di costo medio (12,250 € a paziente): di conseguenza, le variazioni dei parametri di input testate nell'analisi di sensibilità hanno un impatto trascurabile sui valori incrementali.

Budget Impact

L'applicazione delle stime epidemiologiche e delle assunzioni riportate, riguardanti il livello di adozione delle strategie diagnostiche e terapeutiche innovative (profilazione genetica e terapia con BRAF-inibitori, ipilimumab o terapie sperimentali) porta a una numerosità stimata di 750 pazienti per il primo anno e poco più per i due successivi (Tabella 11).

La distribuzione per trattamento della

TABELLA 10

EFFICACIA, COSTI E COSTO/EFFICACIA NEL CASO BASE

	Dabrafenib	Vemurafenib	Dabrafenib vs, Vemurafenib
PF LY	0,58	0,58	0,00
PPLY	3,13	3,13	0,00
LY	3,71	3,71	0,00
QALY	2,56	2,56	0,00
Costi (€)			
Totali	77.441	89.709	-12.268
di cui			
Farmaceutici	49.171	61.421	-12.250
Somministrazione	0	0	0
Eventi avversi	120	138	-18
Altri, PF	2.042	2.042	0
Altri, PP	26.108	26.108	0
Costo per PF LY (€)			Dominante
Costo per LY (€)			Dominante
Costo per QALY (€)			Dominante

LY: Life Years; PF: Progression-Free; PP: Post-Progression; QA:Quality-Adjusted

TABELLA 11

BIA: CALCOLO DELLA NUMEROSITÀ DELLA POPOLAZIONE TARGET				
Parametro		Anno 1	Anno 2	Anno 3
Incidenti MM avanzato		1.853	1.866	1.882
Mutazione BRAF	50%	927	933	941
Profilo genetico (test BRAF)	90%	834	840	847
Adozione nuove terapie in 1L[1]	90%	750	756	762

[1]nuovi farmaci: BRAF-i, MEKi, ipilimumab, terapie sperimentali

TABELLA 12

BIM: SCENARI A CONFRONTO							
Scenario di riferimento: dabrafenib non penetra il mercato							
Anno 1	0%	30%	25%	0%	0%	30%	15%
Anno 2	0%	15%	25%	15%	0%	30%	15%
Anno 3	0%	15%	10%	15%	15%	30%	15%
Dabrafenib rimborsato, a penetrazione parziale e progressiva tra monoterapia BRAFi							
Anno 1	15%	15%	25%	0%	0%	30%	15%
Anno 2	10%	5%	25%	15%	0%	30%	15%
Anno 3	10%	5%	10%	15%	15%	30%	15%
Dabrafenib rimborsato, a penetrazione totale tra monoterapia BRAFi							
Anno 1	30%	0%	25%	0%	0%	30%	15%
Anno 2	15%	0%	25%	15%	0%	30%	15%
Anno 3	15%	0%	10%	15%	15%	30%	15%
Costo per ciclo di terapia							
€/pz	€ 49.171	€ 61.421	€ 82.867	€ 153.457	€ 122.426	€ 30.522	€ 0
Costo per paziente*							
€/pz	€ 67.485	€ 79.735	€ 101.180	€ 171.346	€ 154.342	64-73 k €**	€ 0

D: dabrafenib;T: trametinib; V: vemurafenib; C: Cobimetinib; I: Ipilimumab; CT: Clinical Trial; _M: Monoterapia; NPP_: Not Per Profit; BRAFi: B-RAF inibitori

* Comprende anche la quota parte di terapia di seconda linea, come descritto nel testo; ** Varia in funzione della scenario, in base alle quote relative dei BRAF-i in monoterapia

popolazione nei vari scenari considerati è riportata in Tabella 12, che riassume inoltre i costi per paziente di ognuna delle strategie terapeutiche considerate.

I costi totali risultanti nei vari scenari, oltre alle loro differenze assolute e relative rispetto a quello di riferimento, sono riportate in Tabella 13.

Osservando le stime riportate, risulta immediatamente evidente l'atteso incremento nei prossimi tre anni dei costi farmaceutici a carico del SSN dedicati alla cura dei pazienti con melanoma avanzato. Questo incremento è dovuto in massima parte alla copertura dei maggiori costi per le terapie di combinazione (63% dei costi totali all'anno 3 nello scenario di riferimento), dovuti a due fenomeni che si sovrappongono: il maggior costo giornaliero delle terapie di combinazione rispetto alle corrispondenti monoterapie (fa eccezione il trattamento D + NPP_T, in cui il trametinib

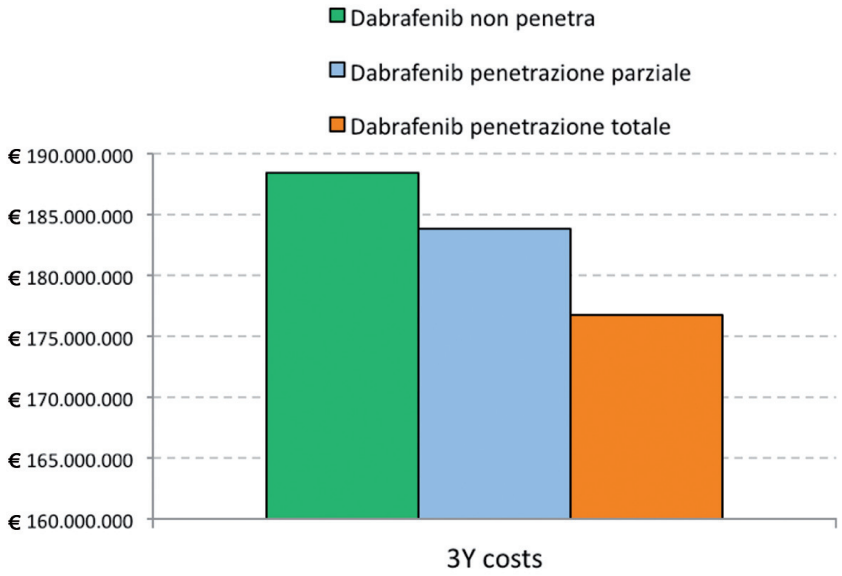
TABELLA 13

BIA: CONFRONTO TRA COSTI TOTALI ATTESI NEI VARI SCENARI

Scenario 1: senza dabrafenib	Totale (€)	53.420.092	64.179.836	70.808.198
Scenario 2	Totale	51.589.840	62.799.621	69.416.149
	BI (€)	- 1.830.251	- 1.380.215	-1.392.049
	BI (%)	- 3,43%	- 2,15%	-1,97%
Scenario 3	Totale (€)	48.636.201	60.751.013	67.349.975
	BI (€)	- 4.783.891	- 3.428.822	- 3.458.223
	BI (%)	- 8,96%	-5,34%	-4,88%

FIGURA 10

BIM: COSTI CUMULATIVI NEI TRE ANNI NEGLI SCENARI A CONFRONTO



continua ad essere fornito gratuitamente) e l'aumentata durata della terapia con le combinazioni, legata alla maggiore efficacia, in particolare nella riduzione del tasso di progressione.

Si noti che è proprio l'ingresso tra le terapie rimborsate dei regimi a maggior efficacia, e conseguentemente a maggior durata di terapia, a essere il motore comune dell'aumento di costo previsto in ogni scenario. Le differenze nell'entità di questo incremento sono direttamente riconducibili al livello di sostituzione del vemurafenib da parte della alternativa a minor costo giornaliero dabrafenib: all'aumentare delle quote relative, si avrà un crescente calmieramento dell'ineluttabile aumento di costi complessivi (Figura 10). L'entità prevista di tale risparmio è pari a oltre 1,800,000 € per il primo anno, assumendo che dabrafenib e vemurafenib vengano utilizzate con la medesima frequenza, mentre il massimo potenziale di risparmio nel primo anno è stimato pari a oltre 4,5 milioni di €, con l'uso esclusivo del dabrafenib tra i BRAF-i in monoterapia; complessivamente, nei tre anni considerati, le cifre corrispondenti sono di oltre 4,5 e 11,5 milioni di €.

Bibliografia

[1] Agenas (Agenzia Nazionale Per I Servizi Sanitari Regionali). Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo. Linee guida nazionali di riferimento. Luglio 2012

[2] AIOM – Associazione Italiana di oncologia medica. Linee guida melanoma 2013.

[3] Alleanza contro il cancro. Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per il Melanoma cutaneo. Febbraio 2012. Sito web: www.alleanzacontroilcancro.it

[4] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U & G. Pentheroudakis, on behalf of theESMO Guidelines Working Group Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012

[5] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

[6] Goodman V, Guckert M, Haney P, Mirakhur B, Swann S, Dabrowski CE, et al. BREAK-3, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma (Clinical Study Report). GlaxoSmithKline (GSK); 2012.

[7] Latimer N, Abrams KR, Amonkar M, Stapelkamp C, Swann RS. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 9044; poster)

[8] Korn EL, Liu PY, Lee SJ et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008. 1; 26(4):527-34.

[9] Popolazione residente in Italia al 1 gennaio 2013. Disponibile su http://demo.istat.it/pop2013/index.html. Ultimo accesso 25 luglio 2014

[10] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, et al. (2011) Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. New England Journal of Medicine. 364(26): 2507-2516.

[11] Comparison between dabrafenib and vemurafenib. Report 2013. Systematic review in metastatic malignant melanoma.

[12] Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. Ann Oncol. 2014 Apr 25.

[13] Informatore Farmaceutico. http://www.codifa.it. Ultimo accesso 25 luglio 2014

[14] INC Research GmbH for GlaxoSmithKline. Burden of Treatment-associated Side Effects: Medical Resources and Costs of Treating and Managing Side Effects and Adverse Events associated with Current Treatments for Metastatic Melanoma. Report 26.07.2013.

[15] Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 23 del 28-1-2013

[16] Maio M, Ascierto P, Testori A, Ridolfi R, Bajetta E, Queirolo C et al. et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2012, 31:91

[17] Testori A, Chiarion-Sileni V, Stanganelli I, Rossi CR, Di Filippo F, Ridolfi R et al. Follow-Up of Melanoma: A Survey of Italian Hospitals Dermatology 2013b; 226(suppl 1):32–38

[18] Ministero della Salute, DIREZIONE GENERALE DELLA PROGRAMMAZIONE SANITARIA, DEI LIVELLI DI ASSISTENZA E DEI PRINCIPI ETICI DI SISTEMA. Commissione nazionale per la definizione e l'aggiornamento dei Livelli essenziali di assistenza. Roma, 2010

[19] Zucco F. (a cura di). HOSPICE IN ITALIA. Seconda rilevazione ufficiale in Italia, 2010. p. 84. Bononia University Press, Bologna, 2010.

[20] Cacioppo C, Morello E, Casiraghi L et al. Older cancer patients in an Italian Hospice. Ann Oncol 2009; 20: 791–792.

[21] Fattore, G. Le linee-guida AIES sulla valutazione economica degli interventi sanitari. PharmacoEconomics Italian Research Articles 2009, 11 (2):81-82. ,

[22] DemoISTAT, 2014.

[23] AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013. Intermedia editore, 2013. Disponibile al sito: http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2013/I_numeri_del_cancro_2013.pdf

[24] G.V. Long, D. Stroyakovskiy, H. Gogas, E. Levchenko, F. de Braud et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. NEJM, 2014

*

CONCLUSIONI

L'incidenza del melanoma appare da anni in costante ascesa sia fra gli uomini (+3,5% per anno) che fra le donne (+3,6% per anno); in generale, l'aumento del numero di diagnosi di tumore è un fenomeno complesso attribuibile a molteplici fattori, riconducibili macroscopicamente a due circostanze: l'aumentata esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore e l'anticipazione della diagnosi grazie a campagne di prevenzione secondaria e metodi diagnostici più accurati. Nel caso del melanoma, fortunatamente, sembra essere soprattutto l'aumentata capacità diagnostica a spiegare la crescita dei tassi di incidenza.

Si può stimare per l'Italia lo sviluppo di circa 1700 - 1800 casi di melanoma avanzato non resecabile e metastatico ogni anno.

Di questi circa il 50% presenta una mutazione al codone 600 del gene BRAF responsabile della sintesi di una chinasi B-Raf coinvolta attivamente in un complicato sistema di trasmissione del segnale che, in ultima, porta a regolare il ciclo di sviluppo cellulare.

Da un punto di vista strettamente clinico, i risultati di alcuni studi retrospettivi suggeriscono come tale mutazione possa indurre una prognosi più sfavorevole fra i pazienti in stadio avanzato, con sopravvivenza globale mediana (senza terapie farmacologiche mirate) inferiore del 30% rispetto ai wild-type, ma manca la conferma da parte di studi prospettici condotti *ad hoc.*

Durante il progetto Melanoma Treatment Pathway il gruppo di lavoro ha evidenziato alcune aree di miglioramento del sistema, dove auspicabilmente si dovrebbero concentrare eventuali progetti specifici:

- awareness della patologia, dei fattori di rischio, dei comportamenti preventivi e delle possibilità di prevenzione dei cittadini;
- awareness della patologia, dei fattori di rischio, dei comportamenti preventivi, delle possibilità di prevenzione, diagnosi e cura del medico di medicina generale;
- mancanza di linee guida sul follow-up dei pazienti trattati chirurgicamente;
- mancanza di linee guida standardizzate sulle procedure di linfoadenectomia;
- scarsa conoscenza nei reparti oncologici di piccoli ospedali della possibilità di trattamento in clinical trials, expanded access o programmi di uso compassionevole, e difficoltà per i pazienti di alcune regioni ad accedere ai trials clinici (Sardegna, Sicilia, Umbria, Trentino in particolare);
- integrazione delle linee guida delle diverse professioni mediche coinvolte, relative a prevenzione, diagnosi e trattamento della patologia;
- mancanza di linee guida su utilizzo del test BRAF (quando, dove, a chi, come);
- esistenza di pochi centri specializzati nella cura del melanoma;
- scarsa diffusione di melanoma team dedicati (team multisciplinari che coinvolgono oncologo, patologo, dermatologo, chirurgo ed eventualmente radiologo) per la presa in carico del paziente;
- poco sviluppato il network fra patologi per confronto sulle diagnosi difficili.

Tuttavia, l'AIOM ha iniziato da tempo a mettere in campo iniziative per colmare queste lacune, sistematizzando l'approccio diagnostico e terapeutico tramite le linee guida specifiche (le prime delle quali sono del 2012), e il panorama in evoluzione è parzialmente incoraggiante:

- diagnosi più accurate e persone più sensibilizzate; più diagnosi precoci con aumento della sopravvivenza media;
- per i pazienti non operabili o metastatici, sono arrivate la immunoterapia e le terapie mirate, rappresentando un notevole progresso rispetto alle precedenti scarse possibilità di cure e aspettativa di vita bassissima - la chemioterapia sistemica ha sempre dimostrato scarsa efficacia ed è tradizionalmente considerata quasi alla stregua della palliazione.

TABELLA 1

PFS NEGLI STUDI CLINICI DI DABRAFENIB

Studio	PFS dabrafenib (mesi)
BREAK-3 – cut-off 1 [4]	5,1 (4,9-6,9)
BREAK-3 – cut-off 2 [5]	6,9 (5,2-9,0)
BREAK-2 – V600E [6]	6,3
BREAK-2 – V600K [6]	4,5
BREAK-MB non pretrattati V600E [7]	3,7 (3,6; 5,0)
BREAK-MB pretrattati V600E [7]	3,8 (3,6; 5,5)
BREAK-MB non pretrattati V600K [7]	1,9 (0,7; 3,7)
BREAK-MB pretrattati V600K [7]	3,6 (1,8; 5,2)
BRAF+MEK fase II [8]	5,8 (4,6 - 7,4)
Combi-D [9]	8,8

La European Society of Medical Oncology [1], l'Associazone Italiana di Oncologia medica [2] e il gruppo di lavoro coordinato da Agenas [3] sono concordi nell'indicare vemurafenib come scelta di prima linea per i pazienti con mutazione V600 in BRAF, ipilimumab come valida opportunità di seconda linea e la chemioterapia come linea di trattamento successiva.

Dabrafenib è un inibitore delle chinasi BRAF; il ruolo in terapia che conquisterà in seguito alla sua diffusione è, similmente a vemurafenib, immaginabile su tre aree con livello crescente di incertezza: nell'immediato, sulla base delle indicazioni già approvate, come prima linea di trattamento per i pazienti BRAF mutati di stadio III non resecabile e IV e poi, nel futuro prossimo, come parte della sequenza ipilimumab e BRAF inibitore, all'approvazione dell'immunoterapia come prima linea, nonché come combinazione con altri farmaci mirati, come il MEK inibitore trametinib.

In ognuno di questi ambiti, l'oncologo si troverà a dover decidere, fra le altre cose, se affidarsi a dabrafenib o a vemurafenib.

La base su cui può fare tale scelta è di fatto il confronto dei due farmaci in termini di efficacia e sicurezza clinica, di praticità di impiego e di costi.

L'efficacia di dabrafenib è stata misurata fra pazienti pretrattati e non, con mutazioni di tipo V600E e K, in confronto a dacarbazina e alla combinazione con l'inibitore di MEK e in associazione con ipilimumab.

Primo endpoint di quasi tutti gli studi revisionati, con l'eccezione di due studi di fase II in cui la risposta globale (BREAK-2) e la risposta intracranica (BREAK-MB) costituiscono gli outcome primari, è la sopravvivenza libera da progressione (Tabella 1).

A parità di efficacia e sicurezza, dabrafenib ha un costo di acquisizione decisamente inferiore di vemurafenib, per cui dal punto di vista economico domina l'alternativa; la sua diffusione nella pratica clinica offre interessanti possibilità di risparmio al SSN. Questa riduzione di costi è quantificabile, nel primo anno della sua introduzione sul mercato, fino a quasi il 10% della spesa farmaceutica complessiva, che a sua volta rappresenta di gran lunga la maggior voce di spesa indotta dai pazienti italiani con melanoma avanzato.

Bibliografia

[1] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U & G. Pentheroudakis, on behalf of theESMO. Guidelines Working Group Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii86–vii91, 2012

[2] AIOM, AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013. Intermedia editore, 2013. Disponibile al sito: http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2013/I_numeri_del_cancro_2013.pdf

[3] Agenas (Agenzia Nazionale Per I Servizi Sanitari Regionali). Diagnosi e terapia del melanoma cutaneo. Linee guida nazionali di riferimento. Luglio 2012

[4] Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. Dabrafenib in BRAFmutated metastatic melanoma: a multicentre, open label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65.

[5] TafinlarR RCP - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO. Disponibile su http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002604/human_med_001683.jsp

[6] Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013 Sep 10;31(26):3205-11.

[7] Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Nov;13(11):1087-95.

[8] Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012 Nov; 367(18): 1694-703.

[9] Long GV, Stroiakovski D, Gogas H, Levchencko E, de Braud F, Larkin J et al. COMBI-d: Randomized, double-blinded, phase III study of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo as first-line

[10] therapy in patients with BRAF V600E/K metastatic melanoma. Presented at 2014 ASCO annual meeting.

*