



ADDENDUM

Linee guida

MELANOMA

Edizione 2021

In collaborazione con



SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED



Società Italiana di Dermatologia
(SIDeMaST)





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida

Roma, 5 marzo 2020

Aggiornamento 22 settembre 2021

Addendum pubblicato 12 gennaio 2023

Coordinatore	Paolo A. Ascierto		Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli - ONCOLOGO
Segretario	Alessandro M. Minisini		Dipartimento di Oncologia, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale – Udine ONCOLOGO
Membri del panel di esperti	Corrado Caracò	AIOM	Chirurgia Oncologica Melanoma, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli CHIRURGO
	Mario Mandalà	AIOM	Oncologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Cancer Center- Bergamo ONCOLOGO
	Daniela Massi	SIAPEC	Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi e Università degli Studi di Firenze – Firenze ANATOMO PAOLOGO
	Simone Mocellin	SICO	Chirurgia Oncologica Istituto Oncologico Veneto e Università degli Studi di Padova, - Padova CHIRURGO
	Carlo Mosci	AIOM	Oculistica Oncologica, E.O. Ospedali Galliera - Genova OCULISTA
	Paolo Muto	AIRO	Radioterapia, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" - Napoli RADIOTERAPISTA
	Giuseppe Palmieri	IMI	Unità di Genetica dei Tumori, Istituto di Chimica Biomolecolare (ICB), CNR – Sassari ONCOLOGO MOLECOLARE
	Mario Santinami	SICO	S.C. Melanoma Sarcoma, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano CHIRURGO
	Ignazio Stanganelli	IMI	Oncologia Dermatologica, Skin Cancer Unit, Istituto Scientifico Romagnolo per la Cura e lo Studio dei Tumori, Meldola (FC), IRCCS e Università degli Studi di Parma-Parma- DERMATOLOGO

Revisori	Martina Angi	AIOM	Oncologia Oculare, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Michele Del Vecchio	AIOM	Oncologia Medica Melanomi, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Gabriella Fabbrocini	AIOM	Dermatologia e Venereologia, Università degli Studi Federico II di Napoli
	Gerardo Ferrara	AIOM	SC Anatomia Patologica e Citopatologia, Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS "Fondazione G. Pascale", Napoli
	Michele Guida	IMI	Istituto Tumori, U.O. Oncologia Medica - Bari
	Riccardo Marconcini	AIOM	Oncologia Medica, Ospedale S. Chiara Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana U.O. Oncologia Medica 2 Universitaria – Pisa
	Margaret Ottaviano	AIOM	Oncologia Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale dei Tumori "Fondazione Pascale" – Napoli
	Ida Palazzo	AIOM	Infermiera–Istituto Tumori Fondazione Pascale- Napoli S.C. Melanoma Sarcoma
	Roberto Patuzzo	AIOM	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori- Milano
	Ketty Peris	SIDeMAST	Unità Operativa Complessa di Dermatologia, Policlinico Universitario Gemelli- Roma
	Paola Queirolo	AIOM	Oncologia Medica Melanoma-Sarcomi e Tumori Rari, Istituto Europeo di Oncologia – Milano
	Marco Rastrelli	SICO	UOC Chirurgia oncologica dei tessuti molli, del peritoneo e dei melanomi, Istituto Oncologico Veneto - Padova
	Stefano Vagge	AIRO	Radioterapia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - Genova

Gruppo metodologico

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Ivan Moschetti	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica

Principali modifiche rispetto al 2021 - Versione pubblicata su SNLG

Aggiornamenti o nuovi quesiti inclusi nella linea guida

Quesito 20: *Nei pazienti con metastasi in transit radicalmente reseccate e assenza di interessamento linfonodale è raccomandabile una terapia adiuvante?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

Lo studio Checkmate 238 (1,2) è uno studio randomizzato di fase III in doppio cieco che ha randomizzato 905 pazienti con stadio IIIB-IV NED (secondo la classificazione AJCC7th) a ricevere un trattamento adiuvante con nivolumab per 1 anno vs ipilimumab. L'endpoint primario era la RFS, e un obiettivo chiave secondario era la OS. Nell'ambito dello studio Chekmate238 sono stati randomizzati anche pazienti con metastasi in transit reseccate e assenza di interessamento linfonodale locoregionale. A 4 anni la RFS era del 51.7% e del 41.2% nel braccio nivolumab e ipilimumab, rispettivamente (HR= 0.71, 95%CI 0.70-0.86). A 4 anni la OS era del 77.9% e del 76.6% nel braccio nivolumab e ipilimumab, rispettivamente ($p > 0.05$). Eventi avversi di grado 3-4 relati al trattamento a ritardata insorgenza (> 100 gg dopo la fine del trattamento) sono stati riportati nel 1% dei pazienti che avevano ricevuto nivolumab e nel 2% dei pazienti che avevano ricevuto ipilimumab. Per quanto riguarda l'insorgenza di eventi avversi in corso di trattamento si fa riferimento a una pubblicazione precedente dello stesso studio. In questo studio l'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4 correlati al trattamento è stata pari al 14.4% nel braccio con nivolumab e del 45.6% nel braccio con ipilimumab.

Un'analisi di sottogruppo (3) dello studio ha valutato i dati di efficacia nella popolazione con metastasi in transit. Nello studio sono stati inclusi 164 pazienti con metastasi in transit in entrambi i bracci di trattamento, di questi 81 non avevano interessamento linfonodale nel braccio nivolumab e 79 non avevano interessamento linfonodale nel braccio ipilimumab. La RFS a 4 anni nei pazienti con metastasi in transit e assenza di coinvolgimento linfonodale è stata del 49% (95% CI, 37-59) vs 41% (95% CI, 29-52%) nel braccio nivolumab vs ipilimumab, rispettivamente. Complessivamente, i dati di efficacia e di safety sono stati simili nei pazienti con o senza metastasi in transit, indipendentemente dal coinvolgimento linfonodale.

Limiti I principali limiti di questi dati sono rappresentati dalla natura non predefinita dell'analisi per sottogruppo

Lo studio COMBIAD (4-6) è già stato descritto nel quesito n° 21. In questo studio sono stati inclusi 51 (12%) e 32 (8%) pazienti con metastasi in transit radicalmente reseccate nel braccio di trattamento sperimentale con dabrafenib e trametinib vs braccio di controllo con placebo, rispettivamente.

Limiti Nello studio non è indicato la proporzione di pazienti con metastasi in transit e assenza di interessamento linfonodale.

Bilancio beneficio/danno Poiché nella classificazione AJCC8th i pazienti con metastasi in transit rientrano negli stadi IIIB-IIIC è ragionevole pensare che possano ottenere gli stessi benefici in termini di efficacia rispetto ai pazienti con corrispettivo stadio e interessamento linfonodale. Pertanto il bilancio rischio/beneficio di un trattamento adiuvante è considerato favorevole, in attesa di ulteriori evidenze.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In pazienti con melanoma in stadio III con metastasi in transit radicalmente operate e senza interessamento linfonodale locoregionale può essere preso in considerazione un trattamento adiuvante con anti PD-1 (indipendentemente dallo status mutazionale di BRAF) o con dabrafenib+trametinib (se BRAF mutati) (1-6)	Condizionata a favore
COI: dr Ascierio, dr Mandalà, dr Santinami astenuti dalla votazione		

GRADE Quesito 33 Nei pazienti con melanoma BRAF non mutato e metastasi encefaliche asintomatiche è raccomandabile il trattamento di combinazione nivolumab+ipilimumab rispetto ad anti PD-1 single agent?
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con metastasi encefaliche asintomatiche e BRAF non mutato può essere preso in considerazione il trattamento con nivolumab+ipilimumab melanoma avanzato rispetto al trattamento con anti PD-1 agente singolo.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Descrizione delle prove
L'analisi delle prove deriva dai dati dello studio di fase II randomizzato open-label ABC (7), in cui pazienti con melanoma metastatico all'encefalo, non pretrattati con immunoterapia, con PS ECOG fino a 2, venivano

randomizzati, qualora asintomatici, a ricevere nivolumab+ipilimumab (coorte A, n=36) vs nivolumab single agent (coorte B, n=27); oppure qualora sintomatici o pretrattati a livello cerebrale o con malattia leptomeningea venivano trattati con nivolumab single agent (coorte C, n=16). Nel corso dello studio, a seguito di un emendamento, la coorte B è stata chiusa e i pazienti successivamente inseriti solo nella coorte A. L'endpoint primario era la RR intracranica ≥ 12 settimane, endpoint secondari erano la PFS, OS, RR extracranico. La mutazione BRAF V600 era presente nel 54%, 56%, 81% nelle coorti A, B, C rispettivamente. La maggior parte dei pazienti aveva un PS ECOG pari a 0. Con una mediana di follow-up di 17 mesi, il tasso di risposta intracranico è stato del 46%, 20% e 6% nelle coorti A, B e C rispettivamente. Il tasso di eventi avversi di grado 3 è stato del 54%, 16% e 13% nelle coorti A, B e C, rispettivamente; solo nella coorte A sono stati riportati eventi avversi di grado 4 in 3 pazienti (9%). All'ESMO del 2019 è stato presentato l'aggiornamento dello studio (8) che ha riportato una PFS intracranica a 12 e 36 mesi del 49% e 46% (coorte A), del 20% e 15% (coorte B) e del 6% e 6% (coorte C), rispettivamente. Inoltre, la OS a 12 e 36 mesi era del 63% e 49% (coorte A), del 60% e 42% (coorte B) e del 31% e 19% (coorte C), rispettivamente. Il tasso di eventi avversi di grado 3 è stato del 54%, 20% e 13% nelle coorti A, B e C, rispettivamente. All'ASCO 2021 (9) sono stati presentati i dati aggiornati dello studio ABC che dimostrano una OS a 5 anni del 51% nella coorte A, 34% nella coorte B e 13% nella coorte C. Non sono state segnalate nuove tossicità.

Limiti: le principali limitazioni dello studio derivano da bias di performance e attrition, inoltre bisogna evidenziare il rischio di indirectness e imprecisione (scarsa numerosità campionaria).

Dopo una valutazione del bilancio rischio/beneficio il panel ritiene che possa essere preso in considerazione il trattamento con nivolumab+ipilimumab pur con i limiti dell'evidenza disponibile e previo attenta valutazione delle opzioni alternative disponibili. Il panel ritiene che il trattamento di combinazione appaia nel complesso fattibile (valutate le alternative terapeutiche e la strategia complessiva di trattamento nell'appropriato contesto clinico), ispirato a principi di equità e accettabile previo discussione e condivisione con il paziente.

Implicazioni per le ricerche future:

È auspicabile che ricerche future possano individuare, attraverso lo studio di fattori clinici o markers biomolecolari, il sottogruppo di pazienti in grado di ottenere un beneficio prolungato dalla terapia di combinazione. Inoltre è auspicabile poter ottenere maggiori dati in merito all'integrazione con trattamenti di tipo locoregionale (chirurgia e radioterapia)

<p>Qualità delle Prove</p> <p>La qualità globale delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA</p> <p>La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa per rischio di performance, attrition bias, indirectness (pazienti con melanoma BRAF mutato e non mutato) e imprecisione.</p>
<p>Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA</p>
<p>COI: nessun conflitto di interesse dichiarato</p>

<p>GRADE Quesito 34 Nei pazienti con melanoma BRAF mutato e metastasi encefaliche asintomatiche è raccomandabile il trattamento di combinazione nivolumab+ipilimumab rispetto ad anti PD-1 single agent o BRAF+MEK inibitore?</p>
<p>RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con metastasi encefaliche asintomatiche e BRAF mutato può essere preso in considerazione il trattamento con nivolumab+ipilimumab melanoma avanzato rispetto al trattamento con anti PD-1 agente singolo o con BRAF+MEK inibitore.</p>
<p>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</p>
<p>Descrizione delle prove</p> <p>L'analisi delle prove deriva dai dati i due studi clinici.</p> <p>Il primo è lo studio di fase II randomizzato open-label ABC trial (7), in cui pazienti con melanoma metastatico all'encefalo, non pretrattati con immunoterapia, con PS ECOG fino a 2, venivano randomizzati, qualora asintomatici, a ricevere nivolumab+ipilimumab (coorte A, n=36) vs nivolumab single agent (coorte B, n=27); oppure qualora sintomatici o pretrattati a livello cerebrale o con malattia leptomeningea venivano trattati con nivolumab single agent (coorte C, n=16). Nel corso dello studio, a seguito di un emendamento, la coorte B è stata chiusa e i pazienti successivamente inseriti solo nella coorte A. L'endpoint primario era la RR intracranica ≥ 12 settimane, endpoint secondari erano la PFS, OS, RR extracranico. La mutazione BRAF V600 era presente nel 54%, 56%, 81% nelle coorti A, B e C rispettivamente. La maggior parte dei pazienti aveva un PS ECOG pari a 0. La percentuale di pazienti pretrattati con BRAF+MEK inibitori era pari al 23%, 24% e 75% nelle coorti A, B e C, rispettivamente. Con una mediana di follow-up di 17 mesi, il tasso di risposta intracranico è stato del 46%, 20% e 6% nelle coorti A, B e C rispettivamente. Il tasso di eventi avversi di grado 3 è stato del 54%, 16% e 13% nelle coorti A, B e C, rispettivamente; solo nella coorte A sono stati riportati eventi avversi di grado 4 in 3 pazienti (9%). All'ESMO del 2019 è stato presentato l'aggiornamento dello studio (8) che ha riportato una PFS intracranica a 12 e 36 mesi del 49% e 46% (coorte A), del 20% e 15% (coorte B) e del 6% e 6% (coorte C), rispettivamente. Inoltre, la OS a 12 e 36 mesi era del 63% e 49% (coorte A), del 60% e 42% (coorte B) e del 31% e 19% (coorte C), rispettivamente. Il tasso di eventi avversi di grado 3 è stato del 54%, 20% e 13% nelle coorti A, B e C, rispettivamente. All'ASCO 2021 (9) sono stati presentati i dati aggiornati</p>

dello studio ABC che dimostrano una OS a 5 anni del 51% nella coorte A, 34% nella coorte B e 13% nella coorte C. Non sono state segnalate nuove tossicità.

Limiti: le principali limitazioni dello studio derivano da bias di performance e attrition, inoltre bisogna evidenziare il rischio di indirectness e imprecisione (scarsa numerosità campionaria). Da segnalare che una quota di pazienti nelle coorti A e B era stata pretrattata con BRAF+MEK inibitori.

Il secondo studio analizzato è lo di fase II open-label COMBI-MB trial (10) in cui pazienti con melanoma metastatico all'encefalo e presenza di mutazione BRAF V600 venivano trattati con dabrafenib e trametinib. I pazienti venivano arruolati in 4 coorti (coorte A: asintomatici con mutazione V600E, senza precedente terapia locale per malattia encefalica; coorte B: asintomatici con mutazione V600E, precedente terapia locale; coorte C: pazienti asintomatici con mutazione V600D/K/R; coorte D: pazienti sintomatici). La numerosità campionaria era di 76, 16, 16 e 17 pazienti nelle coorti A, B, C e D, rispettivamente. Solo nella coorte D era permesso l'arruolamento di pazienti con PS ECOG fino a 2. L'endpoint primario era la risposta intracranica. La risposta intracranica è stata del 58%, 56%, 44%, 59% nelle coorti A, B, C, D rispettivamente. Endpoint secondari erano la valutazione del RR extracranico, la durata della risposta, la PFS e la OS. La PFS mediana è stata di 5.6, 7.2, 4.2, 5.5 mesi nelle 4 coorti, rispettivamente. La OS mediana è stata di 10.8, 24.3, 10.1, 11.5 mesi nelle 4 coorti, rispettivamente. L'evento avverso principale nelle diverse coorti è stata la parestesia, raramente di Grado 3/4 (3% overall).

Limiti: La principale limitazione degli studi analizzati è la scarsa numerosità campionaria (specialmente dei pazienti con mutazione non V600E), la possibile selezione dei pazienti arruolati e l'assenza di confronto randomizzato con il trattamento radioterapico (panencefalico o stereotassico) con rischio di performance bias per il disegno stesso dello studio.

Dopo una valutazione del bilancio rischio/beneficio il panel ritiene che possa essere preso in considerazione il trattamento con nivolumab+ipilimumab pur con i limiti dell'evidenza disponibile e previa attenta valutazione delle opzioni alternative disponibili. Il panel ritiene che il trattamento di combinazione immunoterapica appaia nel complesso fattibile (valutate le alternative terapeutiche e la strategia complessiva di trattamento

nell'appropriato contesto clinico), ispirato a principi di equità e accettabile previo discussione e condivisione con il paziente.
Implicazioni per le ricerche future: È auspicabile che ricerche future possano individuare, attraverso lo studio di fattori clinici o markers biomolecolari, il sottogruppo di pazienti in grado di ottenere un beneficio prolungato dalla terapia di combinazione immunoterapica. Inoltre è auspicabile poter ottenere maggiori dati in merito all'integrazione con trattamenti di tipo locoregionale (chirurgia e radioterapia).
Qualità delle Prove La qualità globale delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa per rischio di performance e attrition bias, indirectness (pazienti con melanoma BRAF mutato e non mutato, quota di pazienti pretrattati con BRAF e MEK inibitore nel trial ABC) e imprecisione.
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA
COI: nessun conflitto di interesse dichiarato

1. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1824-35.
2. Ascierto PA, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (Checkmate 238): 4-years results from a multicentre, double-blind, randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol Epub* 19 sep2020
3. Larkin J, Gogas H, Del Vecchio M, et al. Analysis of patients (pts) with in-transit metastases treated with nivolumab (NIVO) or ipilimumab (IPI) in CheckMate 238. Presented at ASCO 2021 *J Clin Oncol* 39, 2021 (suppl 15; abstr 9569)
4. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(19):1813-23.
5. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected *BRAF* V600-Mutant Stage III Melanoma *J Clin Oncol.* 2018;36(35):3441-9.
6. Dummer R, Hauschild A, Santinami M et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma *N Engl J Med* 2020; 383:1139-1148
7. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicenter randomized phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):672-81.
8. Long G, Atkinson V, Lo S, et al. Long term outcomes from the randomized Ph2 study of nivolumab of nivolumab+ipilimumab in patients with melanoma brain metastasis: Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC trial) Available at: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-2019-congress/Long-term-Outcomes-from-the-Randomized-Ph-2-Study-of-Nivolumab-nivo-or-Nivo-Ipilimumab-ipi-in-Patients-pts-with-Melanoma-Brain-Metastases-mets-Anti-PD1-Brain-Collaboration-ABC>
9. Long G, Atkinson V, Lo S et al. Five-year overall survival from the antiPD-1 collaboration (ABC study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivolumab+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15_suppl, 9508-9508
10. Davies MA, Saiag P, Robert C, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF^{V600}-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jul;18(7):863-873.