

Immunoterapia di I linea nel melanoma metastatico: confronto di non inferiorità della mono vs doppia immunoterapia

Ossato A.^(1,2), Schincariol P.⁽²⁾, Damuzzo V.⁽³⁾, Messori A.⁽⁴⁾

1) Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia.

2) Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia (SIFaCT), Torino, Italia.

3) UOC Farmacia, AULSS2 Marca Trevigiana, Ospedale di Vittorio Veneto, Vittorio Veneto, Italia.

4) Centro Operativo HTA, Regione Toscana, Firenze, Italia.

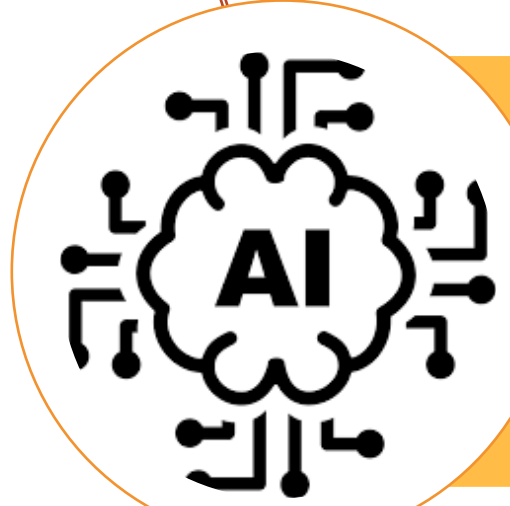
Background

In un recente articolo su Jama Oncology, Donia e Prasad [1] hanno confrontato narrativamente l'utilizzo di inibitori del checkpoint immunitario (ICI) in monoterapia o in combinazione nel trattamento di prima linea del melanoma metastatico, evidenziando che, per i pazienti con espressione di PDL-1 >1%, la doppia immunoterapia non offre vantaggi rispetto alla monoterapia. Questa conclusione, supportata da tre studi [2-4], è stata condivisa da EMA che, durante la recente valutazione di relatlimab più nivolumab ne ha limitato l'uso ai pazienti con espressione di PDL-1<1%.

Two is Megl' che One?

Lo studio ha l'obiettivo di fornire un supporto statistico ai risultati ottenuti dallo studio narrativo di Donia e Prasad [1], attraverso il metodo "IPDfromKM" noto anche come "Metodo Shiny".

Metodo
IPDfromKM



L'algoritmo AI utilizza le coordinate x,y per ricostruire i dati di sopravvivenza.



Confronto della sopravvivenza globale per monoterapia e doppia immunoterapia



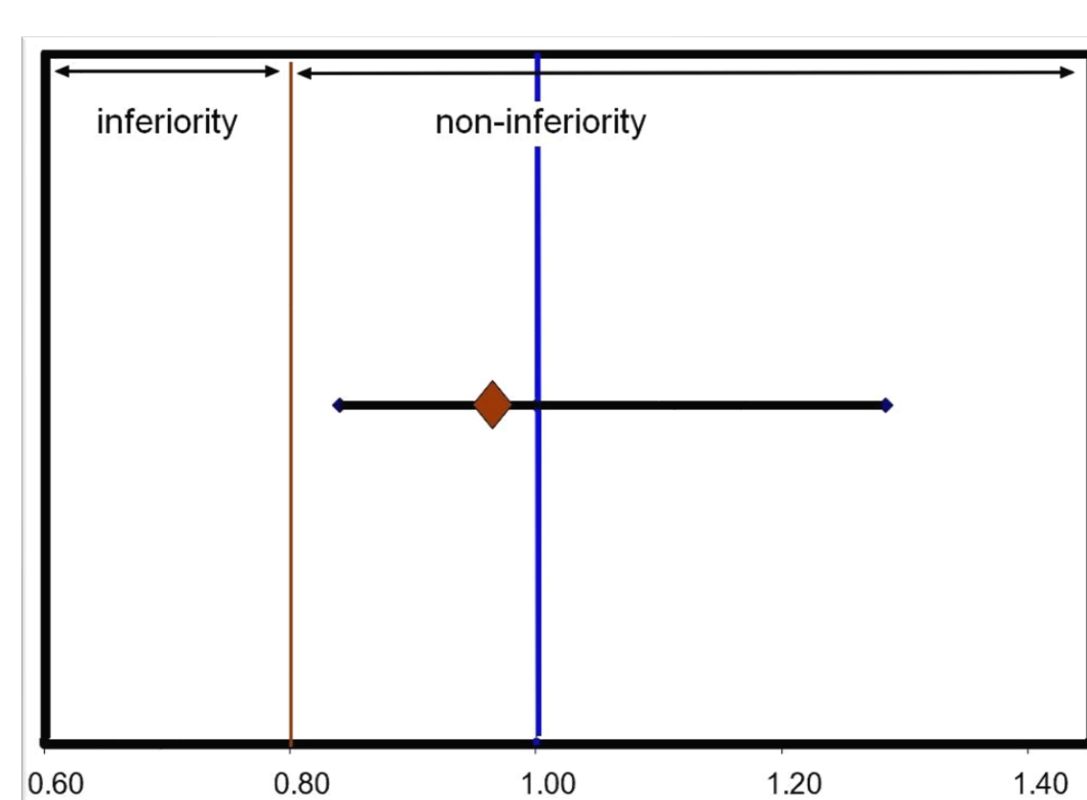
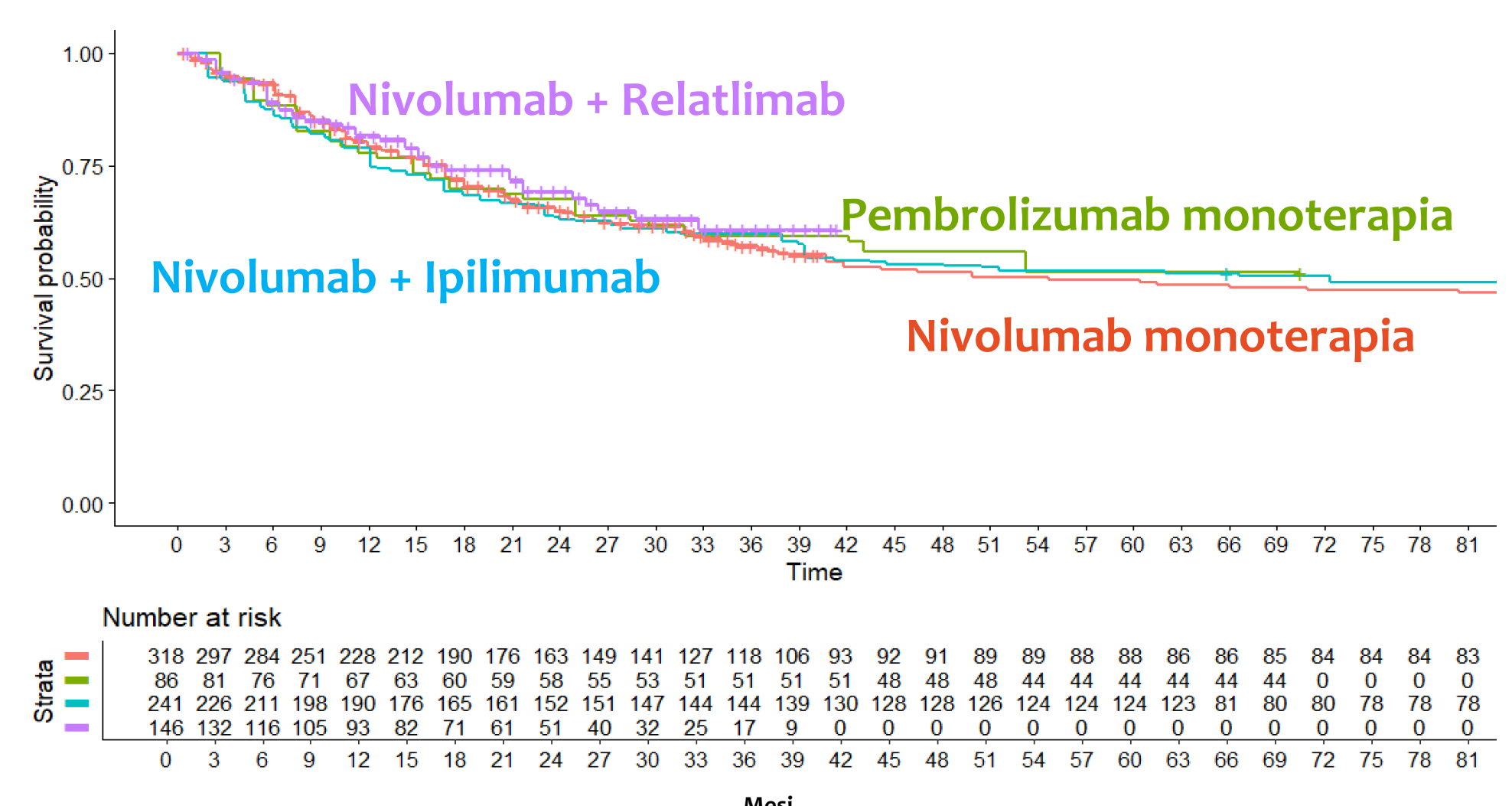
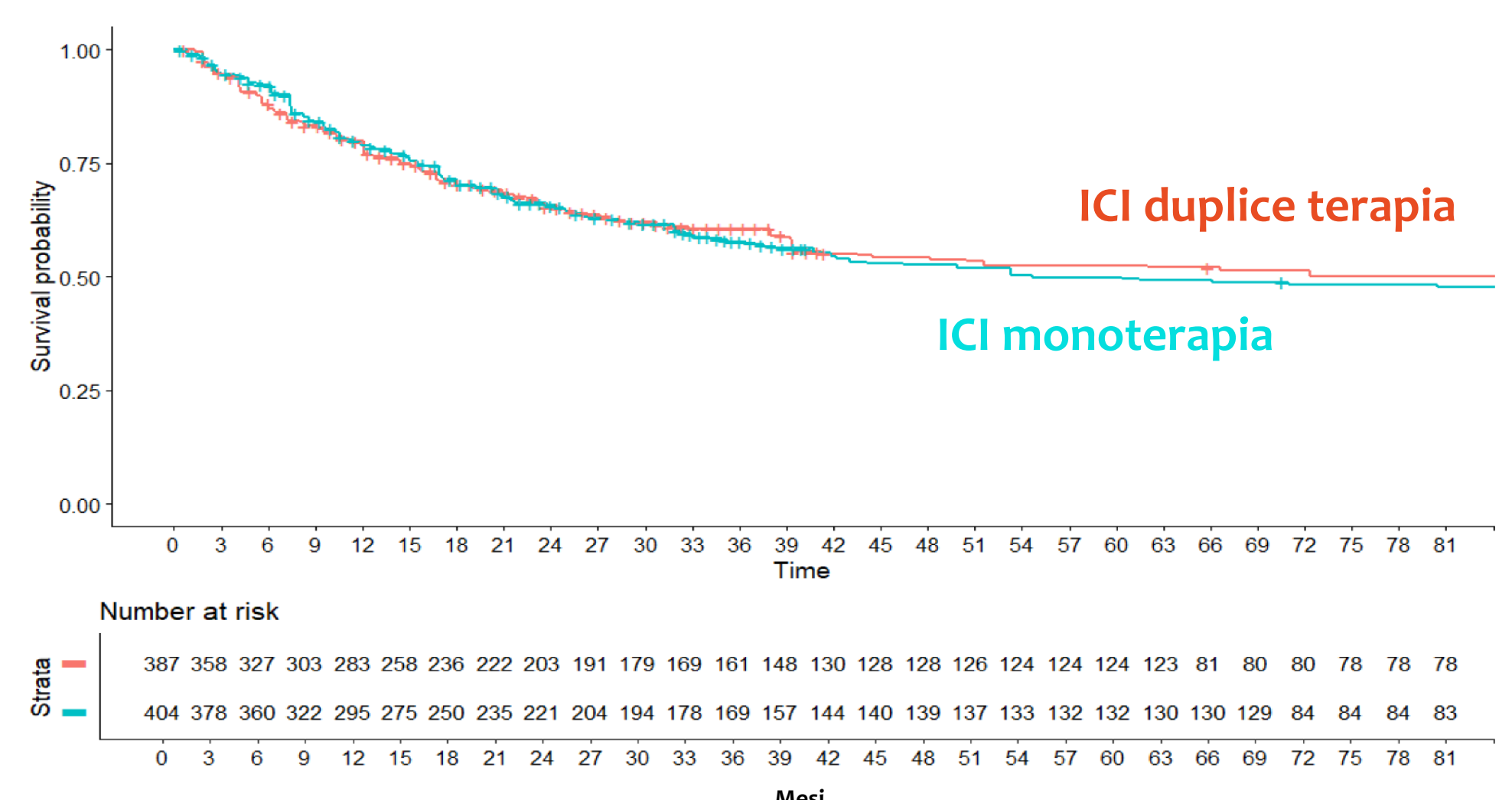
Calcolo HR con margine di non inferiorità a 0.80 e intervalli di confidenza al 90%.

Risultati

Dalla ricostruzione dei dati relativi ai singoli pazienti dei tre studi inclusi nell'analisi, risulta che 404 pazienti erano trattati con un ICI in monoterapia e 387 con una combinazione di ICI.

L'analisi di eterogeneità condotta sui 6 bracci di studio è risultata non statisticamente significativa (likelihood ratio test= 0 su 1 df, p=0,70; test di Wald = 0,12 su 1 df, p=0,70) ad indicare che i pazienti inclusi nei tre studi erano confrontabili.

I risultati dell'analisi principale evidenziano un HR di 0.96 (IC 90%, 0.84-1.28) supportando la non inferiorità della monoterapia rispetto alla duplice terapia poiché il vantaggio relativo di quest'ultima, nell'IC al 90%, rimane inferiore al 20%.



HR della duplice vs monoterapia

Discussione

Lo studio ha fornito una prova statistica formale che la monoterapia con ICI non è inferiore alla doppia immunoterapia nel trattamento del melanoma metastatico nei pazienti con espressione di PDL-1 >1%. I risultati supportano la conclusione di Donia e Prasad [1], secondo cui la doppia immunoterapia potrebbe essere inutile o addirittura dannosa a causa del sommarsi dei possibili effetti avversi. Questa raccomandazione è particolarmente rilevante in quanto il gruppo con PDL-1>1% rappresenta oltre il 40% dei pazienti. Infine, alla luce dei nostri risultati, le linee guida cliniche dovrebbero includere la valutazione di PD-L1 come biomcatore fondamentale per garantire un'appropriata decisione terapeutica.

1. Donia M, Prasad V. JAMA Oncol. 2024 Jul 1;10(7):860-862. doi: 10.1001/jamaoncol.2024.1117.
2. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. J Clin Oncol. 2022;40(2):127-137. doi:10.1200/JCO.21.02229
3. Ellebaek E, Khan S, Bastholt L, et al. Eur J Cancer. 2024;198:113476. doi:10.1016/j.ejca.2023.113476
4. Long GV, Stephen Hodi F, Lipson EJ, et al. NEJM Evid. 2023;2(4):a2200239. doi:10.1056/EVIDoa2200239
5. Damuzzo V, Rivano M, Baldo P, et al. Recenti Prog Med. 2022;113(11):680-687. doi 10.1701/3907.3889.

