

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en adyuvancia de melanoma

IPT, 15/2022. V1

Fecha de publicación: 24 de febrero de 2022¹

El melanoma es un tumor maligno originado en los melanocitos y que afecta fundamentalmente a la piel, causando el 90% de la mortalidad de cáncer de piel (1). El melanoma se diagnostica histopatológicamente y luego se trata de acuerdo con la clasificación histológica y del riesgo. La clasificación tiene en cuenta: el espesor del tumor, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis (2). El criterio más importante para evaluar el pronóstico y posterior tratamiento, incluyendo los márgenes de seguridad requeridos y la biopsia del ganglio linfático centinela, es el grosor del tumor. La ulceración es otro marcador histopatológico relevante que se asocia en forma independiente con un mal pronóstico. Todos ellos son factores predictivos independientes para la supervivencia en pacientes con estadio III.

Aproximadamente el 90% de los melanomas son diagnosticados como tumores primarios sin evidencia de metástasis (3) La incidencia de melanoma con afectación ganglionar es de 0,29 a 0,35 casos por 100.000 habitantes o un 7 a 10% de los casos de melanoma diagnosticado (2). A estos estadios III “de novo” habría que añadir los casos que recaen de forma locorregional desde un estadio I o II inicial; se estima que recaen alrededor de un 15% de estos enfermos y que el 75% de las recaídas serán locorregionales (4).

La cirugía es un tratamiento potencialmente curativo en los pacientes con melanoma, siempre que esta sea factible. En el caso de los pacientes con estadio III, el tratamiento estándar es la resección del tumor junto con los ganglios linfáticos asociados. Pacientes con melanoma estadio III totalmente reseccionado tienen todavía un alto riesgo de recaída, con una supervivencia libre de recaída a los 5 años de 28 - 44 % y sin un beneficio en la supervivencia global (5). Los pacientes en los que la enfermedad tiene un espesor de 4 o más milímetros, ha alcanzado los ganglios linfáticos o ha desarrollado metástasis reseccionables son los que se consideran con mayor riesgo de recaída tras la cirugía y a los que se han dirigido los tratamientos adyuvantes preventivos de esta. El objetivo del tratamiento adyuvante es eliminar cualquier enfermedad microscópica residual después de la resección y tratar de prevenir la recaída y la propagación a órganos distantes y, en última instancia, mejorar la supervivencia. El pronóstico es variable en estos pacientes en función de la extensión de la afectación de los ganglios y la presencia o no de ulceración en el tumor primario (6).

Hasta ahora las únicas opciones de tratamiento adyuvante o preventivo de la recaída, disponibles en España, eran la radioterapia y el tratamiento con interferón, opciones recomendadas por las principales GPC además de una vigilancia o seguimiento del

paciente (7-10). La radioterapia puede tener un impacto sobre la supervivencia libre de recidiva locorregional, sin embargo, no ha demostrado beneficio en el caso de la supervivencia global (7, 11). Por ello se reserva para pacientes con una recaída previa o de muy alto riesgo por la afectación ganglionar extensa siempre balanceando el riesgo de su toxicidad aguda y crónica. El interferón α (INF- α) ha demostrado, en diversos metaanálisis, un efecto sobre la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recidiva (SLR) consistente. Sin embargo, en el metaanálisis más reciente, el efecto neto fue escaso con unas diferencias absolutas a 5 y 10 años de 3,5 y 2,7% para supervivencia libre de eventos y de 3 y 2,8% para la supervivencia global (12), lo que unido a que no se conoce bien el esquema óptimo de tratamiento y a su elevada toxicidad ha motivado que este tratamiento no sea generalizado a todos los pacientes potencialmente candidatos. Las tasas de supervivencia a 5 años de acuerdo con la clasificación 8 de la AJCC son de 93%, 83%, 69%, y 32% para los estadios IIIA, IIIB, IIIC y IIID, respectivamente (3).

Recientemente se han autorizado los fármacos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, y la asociación de dabrafenib (inhibidor de la quinasa BRAF) y trametinib (inhibidor de las quinasas MEK1 y MEK2) en el tratamiento adyuvante de adultos con melanoma.

Al igual que en el resto de pacientes con cáncer, las intervenciones psicológicas constituyen una parte esencial de los cuidados de estos pacientes. Es frecuente, que el paciente se vea afectado emocionalmente (miedo, ira, dolor, ansiedad, depresión, soledad, etc.), requiriendo ser atendido psicológicamente (13).

PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

Pembrolizumab como monoterapia está indicado en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en estadio III y con afectación ganglionar que han sido sometidos a una resección total (14). Además, también está indicado en monoterapia para el tratamiento del melanoma avanzado (irreseccionable o metastásico) en adultos.

Pembrolizumab también está autorizado en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y en linfoma de Hodgkin clásico (14).

Pembrolizumab se presenta en vial de 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Cada ml de concentrado contiene 25 mg de pembrolizumab (14).

La dosis recomendada de pembrolizumab en monoterapia es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (14).

El tratamiento adyuvante se mantendrá en ausencia de recaída o toxicidad durante un periodo máximo de 12 meses.

Farmacología

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAb) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos T y es crucial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria en condiciones fisiológicas.

Pembrolizumab potencia las respuestas de los linfocitos T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral.

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 24 de septiembre de 2019.

Eficacia (3, 15)

La eficacia de pembrolizumab en el tratamiento adyuvante de adultos con melanoma en estadio III completamente reseccionado y con afectación de los ganglios linfáticos se basa fundamentalmente en los resultados del ensayo clínico pivotal fase III KEYNOTE-054 (EORTC1325).

El estudio KEYNOTE-054 es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, realizado en colaboración con la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) en pacientes adultos con melanoma de alto riesgo sometidos a una resección total (estadio IIIA (metástasis ganglionar > 1 mm), IIIB y IIIC de la AJCC 7ª Edición, 2009) para recibir pembrolizumab en adyuvancia o placebo.

Se aleatorizaron (1:1) 1.019 pacientes adultos (población por intención de tratar, ITT) para recibir pembrolizumab 200 mg c3s (n = 514) o placebo (n = 505) hasta un año o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero. Ocho sujetos no recibieron tratamiento del estudio, 5 del brazo de pembrolizumab y 3 del brazo placebo.

La aleatorización se estratificó por estadio de la enfermedad según criterios de la AJCC 7ªEd (IIIA [metástasis > 1 mm] vs. IIIB y vs. IIIC 1-3 ganglios linfáticos positivos vs. IIIC ≥4 ganglios linfáticos positivos) y por región geográfica (Norteamérica, Europa, Australia y otros países).

Los principales criterios de inclusión fueron: estadios IIIA [metástasis > 1 mm], IIIB y IIIC según criterios de la AJCC 7ªEd, de alto riesgo de recaída, estado funcional ECOG 0 o 1, con disección de ganglios linfáticos y con muestra del tumor evaluable para la expresión de PD-L1, evaluación postquirúrgica del paciente mediante TC y/o MRI de tórax, abdomen, pelvis y cuello, radioterapia completada dentro de las 13 semanas posteriores a la cirugía y antes del inicio del tratamiento e intervalo desde cirugía hasta inicio del tratamiento farmacológico ≤ 13 semanas. Se excluyeron del estudio pacientes con melanoma ocular o mucoso, con recaída loco-regional, metástasis a distancia o evidencia clínica de metástasis cerebrales, con historia de enfermedad autoinmune, VIH, hepatitis C o B y tratamiento previo con anti-CTLA4, anti-PD-1, anti-PD-L1 o anti-PD-L2.

Con la técnica utilizada para la determinación de la expresión PD-L1, los pacientes con tumores PD-L1 positivos expresaron PD-L1 ≥1% células (puntuación MEL ≥ 2) y los que presentaron tumores PD-L1 negativos expresan PD-L1 <1% células (puntuación MEL 0 o 1).

La aleatorización de los pacientes se debía realizar en un periodo no superior a 13 semanas tras la cirugía y estar libre de enfermedad confirmada por pruebas de imagen radiológicas. Las pruebas de imagen se realizaron cada 12 semanas durante los dos primeros años, después cada 6 meses del año 3º al 5º y luego anualmente.

El estudio consta de dos partes, en la parte 1 (terapia adyuvante) se administró pembrolizumab 200 mg c3s o placebo durante un total de 18 administraciones (aproximadamente 1 año) o hasta progresión o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera antes; la parte 2 (cruce o retratamiento con pembrolizumab tras la primera recaída) está actualmente en curso y por el momento no se dispone de resultados.

Las co-variables primarias de eficacia fueron la supervivencia libre de recaída (SLR) evaluada por el investigador por intención de tratar (ITT) y en pacientes con tumores PD-L1 positivos. Todas las imágenes radiológicas de los pacientes fueron revisadas por un Comité de Revisión Independiente ciego (CRIC).

Las variables secundarias del estudio fueron la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD) en la población ITT y en pacientes con tumores PD-L1 positivos y la supervivencia global

(SG) en la población ITT y en pacientes con tumores PD-L1 positivos.

Las variables exploratorias fueron la calidad de vida medida en la población ITT por el cuestionario EORTC QLQ-C30 y EuroQOL EQ-5D™, y la supervivencia libre de recaída/progresión 2 (SLRP2).

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre ambos grupos. La mediana de edad fue de 54 años (19-88) y un 24,6% eran ≥ 65 años, mayoritariamente hombres (61,6%), europeos (66,4%) y ECOG 0 (94,2%). Un 15,7% presentaba estadio IIIA con metástasis > 1 mm (por debajo del límite especificado del 20%), 45,8% IIIB y 38,4% IIIC (18,4% con 1-3 ganglios positivos y 20% con ≥ 4 ganglios positivos). La mayoría de los sujetos (83,7%) tenían tumores positivos para PD-L1, un 11,4% PD-L1 negativo y en el 4,9% de los pacientes la expresión PD-L1 fue desconocida y un 49,8% tenía tumores positivos para la mutación BRAF V600, un 43,9% de los pacientes no la presentaban y en un 6,4% fue desconocida. Un 89,8% de los melanomas primarios fueron cutáneos y hubo un caso de melanoma ocular en el brazo de pembrolizumab. El tumor primario estaba ulcerado en el 39,7% de los pacientes. En el estudio el 13,6% de los pacientes presentaron un índice de Breslow ≤ 1 mm, siendo > 1 en el 73,1% (criterio de inclusión) y desconocido en el 13,2% de los pacientes y un 65,8% de los ganglios linfáticos positivos eran macroscópicos.

Un 9,5% (49/514) y un 11,3% (57/505) de los pacientes recibieron radioterapia después de la disección de los ganglios linfáticos en los brazos de pembrolizumab y placebo respectivamente.

La mediana de dosis recibidas fue de 18 en ambos brazos de tratamiento (pembrolizumab y placebo). Aproximadamente la mitad de los sujetos completaron el tratamiento adyuvante en ambos brazos (51,4% brazo pembrolizumab vs. 55,4% brazo placebo) a fecha de corte de datos 02-Oct-2017. De los pacientes que iniciaron tratamiento con pembrolizumab, 13,8% lo suspendieron por eventos adversos vs. 2,2% en el brazo placebo; en el 13,0% del brazo de pembrolizumab vs. 1,6% del brazo placebo, el investigador consideró que estaban relacionados con el tratamiento. Un 21,4% de los pacientes en el brazo de pembrolizumab suspendió el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad/recaída o muerte frente al 35,6% del grupo placebo. La suspensión del tratamiento fue por decisión del paciente en el 4,1% vs. 1,6%, en el brazo de pembrolizumab y placebo respectivamente.

El análisis interino de eficacia (fecha de corte 02-Oct-2017, 351 eventos) se llevó a cabo tras una mediana de seguimiento de 16 meses. Los pacientes fueron reclutados entre el 22 de julio de 2015 y el 14 de noviembre de 2016. La mediana de SLR en la población ITT (co-variable primaria) no se había alcanzado en el brazo de pembrolizumab y fue de 20,4 meses (16,2 – NA) en el brazo placebo, con una HR de 0,57 (IC 98,4%: 0,43 - 0,74), $p < 0,0001$. Un posterior análisis de los resultados de la SLR en la población ITT con una mediana de seguimiento de 21,6 meses (fecha de corte 02-Mayo-2018, 404 eventos de los 409 inicialmente definidos, se muestran en la tabla 1 y la figura 1.

Los resultados de la SLR por expresión de PD-L1 a fecha del primer corte de datos (02-Oct-2017; 351 eventos; mediana de seguimiento de 16 meses) se muestran en la tabla 2. La SLR en sujetos con tumores negativos para PD-L1 no se controló por multiplicidad ni se especificó previamente.

El análisis de subgrupos para SLR muestra que prácticamente todos los subgrupos predefinidos obtenían beneficio del tratamiento con pembrolizumab con independencia del sexo, estadio de la enfermedad, presencia de ulceración, tipo de afectación ganglionar o tipo de mutación BRAF y expresión PD-L1. En el caso de la edad, la posible diferencia debe interpretarse con cautela. El resultado para

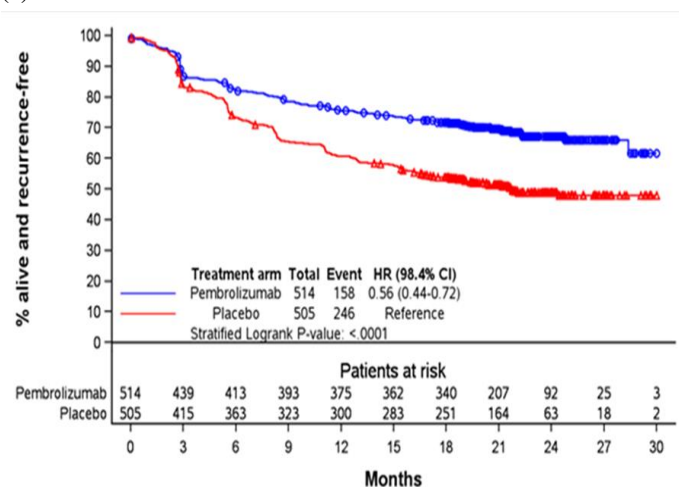
pacientes con PD-L1 "desconocido" (HR 0,88) debe interpretarse con precaución dado el pequeño tamaño de la muestra en este subgrupo. En general, los pacientes en todos los grupos de edad habían mejorado la SLR en el brazo de pembrolizumab en comparación con el placebo. Sin embargo, para el subgrupo de pacientes menores de 50 años, el efecto observado no fue tan importante como para los pacientes mayores de 50 años [HR: 0,76 (IC 95%: 0,53 – 1,09)]. El HR fue de 0,54 (IC 95%: 0,34 – 0,86) y 0,50 (IC 95%: 0,21 – 1,21) en pacientes de 65-74 y \geq 75 años, respectivamente (Figura 2). Los datos sobre ganglios linfáticos y estado de ulceración no estuvieron disponibles para 133 pacientes; En el caso de los pacientes con mutación BRAF se obtuvo una HR de 0,49 (IC 95%: 0,36 – 0,67) mientras que en pacientes sin mutación BRAF la HR fue de 0,64 (IC 95%: 0,47 – 0,87). Los datos sobre el estado de la mutación BRAF no estuvieron disponibles para 65 pacientes.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-054 en la población ITT (fecha de corte 02-Mayo-2018)

Variable de eficacia	Pembrolizumab n=514	Placebo n=505
Número (%) de pacientes con evento	158 (30,7%)	246 (48,7%)
SLR, mediana en meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	21,7 (17,1 – NA)
Hazard ratio* (IC 98,4%)	0,56 (0,44 – 0,72)	
p-Value (log-rank estratificado)	< 0,0001	
Tasa de SLR a los 12 meses (IC 95%)	75,6% (71,6 – 79,1)	60,8% (56,3 – 64,9)
Tasa de SLR a los 18 meses (IC 95%)	71,8% (67,6 – 75,5)	53,8% (49,3 – 58,1)
Tasa de SLR a los 24 meses (IC 95%)	67,1% (62,5 – 71,4)	48,8% (44,1 – 53,4)

*Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox.
Abreviaturas: NA = no alcanzado; SLR = Supervivencia libre de recaída;

Figura 1: Análisis de Kaplan-Meier de SLR; ITT; 2 Mayo 2018 (3).



En cuanto a las variables secundarias: supervivencia global (SG) y supervivencia libre de metástasis distal (SLMD), en el momento del cierre de la base de datos, no se había alcanzado el número mínimo de eventos necesario para su análisis. Por lo tanto, el ensayo

KEYNOTE 054 continuará hasta que se alcance el número de eventos requerido para su evaluación.

Tabla 2: Resultados de eficacia por la expresión de PD-L1 en el estudio KEYNOTE-054 (fecha corte 02-Oct-2017)

	Pembrolizumab	Placebo	Pembrolizumab	Placebo
	PD-L1 positivo (PD-L1 \geq 1)		PD-L1 negativo (PD-L1 <1)	
	n=428	n=425	n=59	n=57
Nº Eventos (%)	102 (23,8%)	176 (41,4)	20 (33,9%)	27 (47,4)
SLR, mediana en meses (IC 95%)†	NA (NA, NA)	NA (17,1 – NA)	NA (15, 8 – NA)	19,4 (5,7 – NA)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,54 (0,42 – 0,69) p [§] <0,0001		0,47 (0,26 – 0,85)	
Tasa de SLR a los 6 meses†	83,8% (80,0-87,0)	75,4% (71,0-79,2)	81% (68,4-89,0)	63,7% (49,6-74,9)

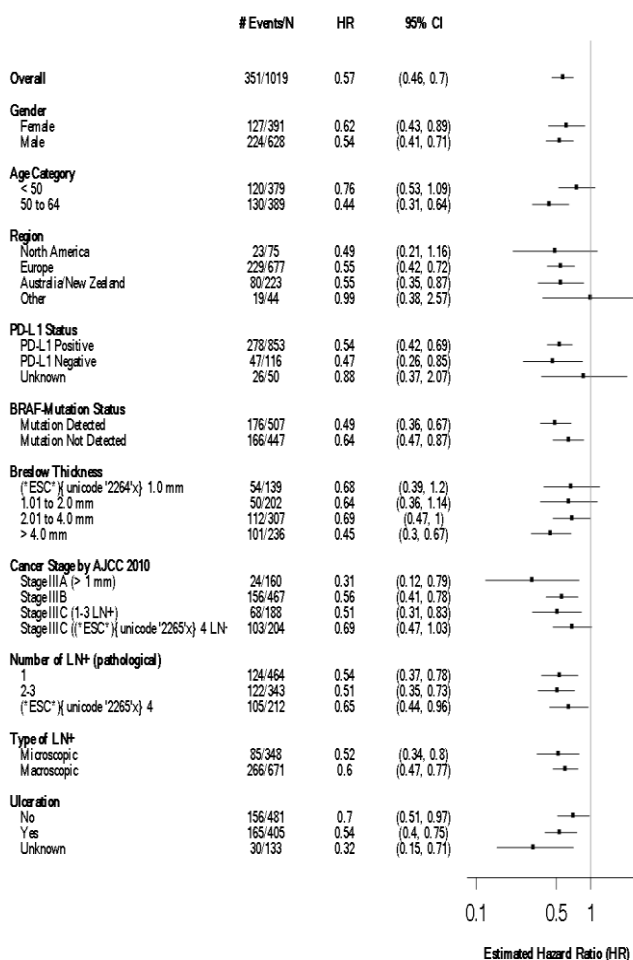
*Basado en el modelo de riesgo estratificado proporcional de COX

†Método del producto límite para datos censurados (Kaplan-Meier)

§ Valor de p unilateral basado en la prueba de log-rank

Abreviaturas: NA = no alcanzado; SLR = Supervivencia libre de recaída;

Figura 2: Forest Plot para el HR de SLR en la población ITT por subgrupos (fecha de corte 02-Oct-2017)



La variable exploratoria, la mediana de SLRP2 en la población ITT tampoco se había alcanzado en ninguno de los 2 brazos, si bien muestra un beneficio para pembrolizumab con una HR de 0,64, con 18,9% (97/514) de eventos en el brazo de pembrolizumab y 27,5% (139/505) en el de placebo, con un HR de 0,64. Las tasas de SLRP2 a 12, 18 y 24 meses fueron de 90,4%, 84,6% y 79,3% para pembrolizumab y de 82,0%, 75,8% y 69,8% para placebo.

En la actualización de datos de 02-Mayo-2018, un 30,4% (156/514) de los pacientes del brazo de pembrolizumab y un 48,5% (245/505) de los pacientes del brazo placebo recibieron tratamientos subsiguientes después de la primera recaída. En un 46,2% vs. 38,8% en los brazos de pembrolizumab y placebo respectivamente requirió cirugía, un 23,7% vs. 25,3% recibió radioterapia, 7,7% vs. 5,3% quimioterapia, 28,2% vs. 26,1% inhibidores BRAF/MEK, 28,2% vs. 21,2% anti-CTLA4, 29,5% vs. 78,8% anti-PD-L1/anti-PD-L2.

La reclasificación de los pacientes con la clasificación de la AJCC 8ª Edición no modifica de forma substancial las HR para SLR de ninguno de los estadios, como se muestra en las tablas 3 y 4.

A la fecha de corte de datos de 2-Oct-2017, 109 (21,6%) pacientes del brazo de placebo cruzaron a pembrolizumab y sólo un paciente (0,2%) del brazo de pembrolizumab recibió un nuevo tratamiento con pembrolizumab (Parte 2 del estudio).

Tabla 3: Análisis de la supervivencia libre de recaída (SLR) en la población por ITT según la clasificación AJCC actual (8ªEd) a fecha de corte 02-Oct-2017

	Pembrolizumab n=514	Placebo n=505
Número (%) de pacientes con evento	135 (26,3%)	216 (42,8%)
SLR, mediana en meses (IC 95%)	NA (NA – NA)	20,4 (16,2 - NA)
Hazard ratio* (98,4% CI)	0,55 (0,42 - 0,71)	
p-Value (log-rank estratificado)	< 0,0001	
Tasa de SLR a los 6 meses (IC 95%)	82,2% (78,6 – 85,3)	73,3% (69,2 – 77,0)

*Basado en el modelo de riesgo proporcional estratificado de Cox.
Abreviaturas: NA = no alcanzado; SLR = Supervivencia libre de recaída;

Tabla 4: Hazard ratio para la supervivencia libre de recaída (SLR) por estadio de la enfermedad según la clasificación AJCC actual (8ªEd) y la usada en el ensayo (7ªEd) a fecha de corte 02-Mayo-2018

Estadio AJCC 7ª Edición	N	Nº eventos (SLR%)	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor-p
IIIA (> 1 mm)	pembro 80 placebo 80	10 (12,5) 23 (28,7)	0,38 (0,14 -1,01)	0,0084
IIIB	pembro 237 placebo 230	69 (29,1) 106 (46,1)	0,57 (0,38- 0,84)	0,0002
IIIC (1-3 LN+)	pembro 95 placebo 93	32 (33,7) 51 (54,8)	0,53 (0,29- 0,94)	0,0038
IIIC (≥4 LN+)	pembro 102 placebo 102	47 (46,1) 66 (64,7)	0,64 (0,39-1,05)	0,0190
Estadio AJCC 8ª Edición	N	Nº eventos SLR (%)	Hazard Ratio (IC 95%)	
IIIA	pembro 42 placebo 40	6 (14,3) 7 (17,5)	0,84 (0,20-3,54)	

IIIB	pembro 163 placebo 190	43 (26,4) 78 (41,1)	0,59 (0,36-0,96)	
IIIC	pembro 267 placebo 239	87 (32,6) 141 (59,0)	0,45 (0,32-0,64)	
IIID	pembro 20 placebo 18	11 (55,0) 13 (72,2)	0,69 (0,24-1,98)	

Seguridad

Los datos de seguridad de pembrolizumab proceden de más de 5.000 pacientes incluidos en los ensayos fase II y III de las distintas indicaciones aprobadas para pembrolizumab.

En el ensayo clínico KEYNOTE-054 (1) la seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de pembrolizumab como tratamiento adyuvante en melanoma (n = 509). La mediana de exposición al tratamiento fue de 357 días en los pacientes tratados con pembrolizumab. El 76% y 13,2% de los pacientes tratados con pembrolizumab recibieron tratamiento durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses respectivamente.

El total de pacientes con al menos un evento adverso (EA) en el estudio KEYNOTE-054 fue del 93,3% vs. 90,2% con pembrolizumab y placebo respectivamente. Se informaron altas tasas de EA relacionados con el tratamiento (77,8% pembrolizumab vs. 66,1% placebo). La incidencia de EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento fue mayor con pembrolizumab (14,5% pembrolizumab vs. 3,4% placebo), así como los EA graves relacionados con el tratamiento (13% vs. 1,2%), las discontinuaciones del tratamiento por EA relacionados con el tratamiento (12,2% vs. 1,6%) y las discontinuaciones del tratamiento por EA graves relacionados con el tratamiento (4,3% vs. 0,4%).

Los EA más frecuentes con pembrolizumab (≥ 10%) vs. placebo en el estudio KEYNOTE-054 fueron: fatiga (33,0% vs. 33,5%), diarrea (27,7% vs 25,9%), prurito (19,4% vs. 11,6%), cefalea (18,7% vs. 18,5%), náuseas (17,3% vs 14,5%), artralgia (15,5 vs. 14,3%), hipertensión (14,5% vs. 15,3%), tos (13,8% vs. 11%), erupción (13,2% vs. 8,6%), aumento de peso (12,4% vs. 16,3%), astenia (11% vs. 8,4%), pérdida de peso (10,8 vs. 7,8) y síndrome similar a la influenza (10,8 vs. 7,6). Los pacientes tratados con pembrolizumab presentaron una tasa de disfunción tiroidea significativamente mayor que los controles (14,7% vs. 2,8% y 10,4% vs. 1,2% para el hipo y el hipertiroidismo, respectivamente), incluso más frecuentes que en ensayos anteriores. La tiroiditis (3,1%) también se observó con mayor frecuencia que en estudios previos. No se observaron diferencias importantes en la frecuencia de los otros eventos entre los grupos de tratamiento.

Los EA más frecuentes relacionados con el tratamiento (≥ 10%) con pembrolizumab vs. placebo el estudio KEYNOTE-054 fueron: fatiga (28,1% vs. 26,9%) diarrea (18,5% vs. 16,3%), prurito (16,7% vs. 9,8%), hipotiroidismo (14,3% vs. 2,6%), náuseas (11,4% vs. 8,6%) y artralgia (10% vs. 9,4%).

Los EA relacionados con el fármaco mostraron una preponderancia de alteraciones endocrinas en la comparación entre pembrolizumab y placebo, su incidencia fue mayor que la informada anteriormente para pembrolizumab (24% en KEYNOTE-054 vs. 10,5%), incluyendo tanto el hipo como el hipertiroidismo.

Los EA de especial interés (EA EI) incluyen principalmente los de tipo inmunológico. La frecuencia de aparición de estos EA entre los pacientes tratados con pembrolizumab fue del 34% (173/509) vs. 7,6% (38/502) con placebo, de los que un 31,8% vs. 5,6% estuvieron relacionados con el tratamiento, fueron EA grado 3-5 relacionados con el tratamiento 6,3% vs. 0,6% y EA graves relacionados con el tratamiento 7,5% vs. 0,4%, y llevaron a suspender el tratamiento a

2,4% vs. 1%, respectivamente. La mayoría de los EAEI relacionados con pembrolizumab fueron de grado 2 en gravedad (95/173; 55%), requirieron tratamiento en el 32% (55/173) de los casos y el 72,2% (125/173) de los eventos se resolvieron (con o sin secuelas). La colitis (1,2%) y la diabetes mellitus tipo 1 (1%) fueron los EA grado 3-5 más comúnmente informados. El carcinoma de células basales (3,3%), la colitis (1,6%), la neumonitis (1,4%), carcinoma de células escamosas (1,2%) y la diarrea (1%) fueron los principales EA graves ($\geq 1\%$) relacionadas con pembrolizumab en el estudio KEYNOTE-054.

Se informaron dos muertes en el brazo de pembrolizumab, una por una reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos, y un caso de miositis inmunomediada relacionada con el pembrolizumab. En el grupo de placebo, se observó una muerte por infarto de miocardio, no relacionada con el tratamiento del estudio.

Con respecto al análisis de subgrupos por la edad, con pembrolizumab en el tratamiento adyuvante de melanoma, se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de EA graves, EA grado 3-5 y EA que llevaron a suspender el tratamiento en pacientes ≥ 75 años. Un 28,6% vs. 12% en pacientes ≥ 75 años vs. < 50 años tuvieron EA grado 3-5 relacionados con el fármaco; y un 21,4% vs. 12,5% tuvieron EA graves relacionados con el fármaco respectivamente. Con respecto al género, se observaron más EA relacionados con el fármaco (82,5% vs. 75%) y EA graves relacionado con el fármaco (16,4% vs. 10,9%) en la población femenina tratada con pembrolizumab. También se observó en general, mayor frecuencia de EA en mujeres que en hombres para diferentes categorías de EA, no solo en el brazo de pembrolizumab sino también en la cohorte de placebo (por ejemplo, se observaron EA relacionados con el fármaco en el 73,0% de las mujeres en el grupo de placebo frente al 61,6% de sujetos masculinos y se observaron EA graves en el 19,5% de las mujeres frente al 14,2% de los varones en el brazo de placebo).

La proporción de pacientes tratados con pembrolizumab que precisaron interrupciones del tratamiento fue del 40,7% similar a la observada en el grupo placebo (40,4%). Los EA más frecuentes que llevaron a interrumpir el tratamiento en el brazo de pembrolizumab fueron: diarrea (2%), neumonitis (1,8%) y artralgia (1,4%).

En cuanto a la inmunogenicidad, la incidencia de anticuerpos frente al fármaco (ADA) en pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en el entorno adyuvante es mayor que la incidencia general en el entorno no adyuvante (3,4% vs. 2%), si bien no parece tener efecto en la eficacia y seguridad de pembrolizumab.

Los EA fueron en general manejables y principalmente de grado 1-2.

DISCUSIÓN

El tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma de alto riesgo de recidiva hasta la aprobación de los fármacos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab, y la asociación de dabrafenib (inhibidor de la quinasa BRAF) y trametinib (inhibidor de las quinasas MEK1 y MEK2), disponible en España, ha sido el IFN- α , el cual tenía un uso muy limitado por su elevada toxicidad y escaso beneficio terapéutico. El beneficio neto de SLR con IFN- α respecto a placebo a 5 y 10 años es del 3,5% y 2,7% respectivamente (12). En un metaanálisis en pacientes que recibieron IFN- α en adyuvancia en melanoma cutáneo de alto riesgo (estadio II-III, AJCC), IFN- α se asoció con una mejora en supervivencia libre de enfermedad (SLE: HR 0,83; IC 95%: 0,78-0,87; $p < 0,00001$) y en menor medida en SG, en comparación con la observación (SLE: y SG: HR 0,91; IC 95%: 0,85-0,97; $p = 0,003$) (16). El ensayo clínico pivotal KEYNOTE-54 (3) es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego en el que la población incluida es representativa de la población real en práctica

clínica donde el estadio de la enfermedad más común fue IIIB (46%) y la mayoría de los pacientes fueron PD-L1 positivo (83,7%). Los resultados de este estudio, aún siendo muy inmaduros (en la última actualización de datos la mediana de seguimiento era de 21,6 meses), se han considerado lo suficientemente relevantes como para dar la opinión positiva por parte de la EMA de pembrolizumab en el entorno adyuvante del melanoma. Con un 30,7% de eventos en el brazo de pembrolizumab y un 48,7% en el brazo de placebo (con un total de 404 eventos de los 409 requeridos para analizar esta variable), pembrolizumab demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLR (co-variable primaria) vs. placebo en la población ITT (HR = 0,56; IC 98%: 0,44 - 0,72; $p < 0,0001$). No obstante, como ya se ha comentado, no alcanza los eventos inicialmente previstos y requeridos para el análisis sólido de esta variable. La mediana de SLR aún no se había alcanzado en el grupo de pembrolizumab y fue de 21,7 meses en el brazo placebo. La diferencia en la tasa de SLR a los 24 meses fue de 18,3 puntos (67,1% brazo pembrolizumab vs. 48,8 % brazo placebo). Por otro lado, se observa una mejoría en la SLR con pembrolizumab vs. placebo independientemente de la expresión de PD-L1. El beneficio fue también consistente en otros factores analizados, incluyendo el espesor (Breslow) del tumor, el número de ganglios afectados, el estadio de la enfermedad, la presencia/ausencia de mutación BRAF, entre otros. Se observa un efecto aparentemente más limitado en pacientes más jóvenes (< 50 años) con un HR 0,76; (IC 95%: 0,53 - 1,09). El HR fue de 0,54 (IC 95%: 0,34 - 0,86) y 0,50 (IC 95%: 0,21 - 1,21) en pacientes de 65-74 y ≥ 75 años, respectivamente. Sin embargo, esta observación debe ser interpretada con cautela: la ausencia de plausibilidad biológica y consistencia con otros estudios cuestiona su fiabilidad.

La SG en el estudio KEYNOTE-054 fue una variable secundaria, y en el momento del primer análisis interino, la mediana no se había alcanzado en ninguno de los 2 brazos (pembrolizumab y placebo). El seguimiento disponible para esta variable es extremadamente corto si se tiene en cuenta que la mayoría de las recaídas ocurren en los 3 primeros años y con datos de supervivencia aún por debajo de la supervivencia esperada para este grupo de pacientes.

Respecto a la variable secundaria SLMD, como ya se ha comentado, aún no se dispone del seguimiento suficiente para su análisis, ya que tampoco se había alcanzado la mediana.

La mediana de supervivencia libre de progresión tras el segundo tratamiento (SLRP2) tampoco se había alcanzado en ninguno de los 2 brazos, si bien también muestra un beneficio para pembrolizumab con una HR de 0,64.

El estudio KEYNOTE-054 evaluó los cambios en la calidad de vida a través de los cuestionarios EORTC-QLQ-C30 y EQ-5D-3L, que se administraron al inicio del estudio y cada 12 semanas durante el primer y segundo año tras la aleatorización, y cada 6 meses durante el tercer y cuarto año tras la aleatorización. En el momento de la autorización los resultados respecto a la calidad de vida no estaban disponibles, a pesar de haber sido incluida como variable exploratoria en el estudio pivotal. Cabe destacar que se necesitan datos de SG y de metástasis a distancia más maduros y que existe incertidumbre en relación a la duración del efecto del pembrolizumab. En cuanto al perfil de seguridad de pembrolizumab, en el estudio KEYNOTE-054, no se observaron nuevas señales de seguridad y estuvo en línea con el previamente conocido, los EA fueron principalmente grado 1-2, y generalmente manejables. Los principales EA incluyen erupción cutánea, diarrea, náuseas, prurito y fatiga. Los EA grado ≥ 3 se informaron en el 14,7%, de los pacientes, por lo que parece ser menos tóxico que ipilimumab (45,9%) y similar al nivolumab (14,4%), sin embargo, hubo una muerte relacionada con pembrolizumab (0,2%), en comparación con ninguna con nivolumab y cinco (1,1%) con ipilimumab en los

respectivos ensayos clínicos pivotales. En el brazo de pembrolizumab los EA más frecuentes fueron fatiga (28,1%), diarrea (18,5%), prurito (16,7%), hipotiroidismo (14,3%), náuseas (11,4%) y artralgia (10%). Con pembrolizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma, se observó una tendencia hacia una mayor frecuencia de EA graves en pacientes ≥ 75 años.

El perfil de seguridad de pembrolizumab es coherente con lo previamente conocido, aunque en el estudio KEYNOTE-054 se informó una menor incidencia de EA de grado 3-5, EA graves y modificaciones en el tratamiento debidas a EA en comparación con los datos de referencia, probablemente por ser una población más joven, con mejor estado funcional y por las características de la propia enfermedad. Sin embargo, aumentó la frecuencia de las alteraciones endocrinas.

La supervivencia libre de progresión o de recaída se acepta como objetivo primario en numerosos estudios de adyuvancia para otras neoplasias y puede considerarse válido para melanoma en adyuvancia, siempre que no se acabe demostrando un efecto negativo sobre la supervivencia. El beneficio obtenido en SLR en este escenario se considera relevante para la práctica clínica, pendiente de un mayor seguimiento de los pacientes y la obtención de beneficio en la variable SG en el ensayo.

La elección de placebo como brazo comparador se considera aceptable ya que en el momento de iniciarse el estudio no había un tratamiento estándar aceptado para los pacientes en estadio III, aunque el INF- α o ipilimumab hubieran sido también aceptables. La duración del tratamiento se estableció en un máximo de un año en ausencia de progresión o recidiva, lo cual es congruente con lo realizado en otros estudios de adyuvancia (17-20) y está de acuerdo con las recomendaciones de la EMA para la realización de estudios de adyuvancia en melanoma.

La eficacia de la asociación de dabrafenib y trametinib en el tratamiento adyuvante del melanoma está avalada por el ensayo fase III de registro BRF 115532 (Combi-AD) (20). El ensayo cumple con su objetivo primario y se demuestra un incremento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de progresión para el brazo de tratamiento con una HR de 0,47 (IC95%: 0,39 - 0,58; $p=1,53 \times 10^{-14}$). La mediana de tiempo a la recidiva es de 16,6 meses en el brazo de placebo y no alcanzada en el caso del brazo de tratamiento. Además, las tasas de supervivencia libre de recidiva a 1, 2 y 3 años también favorecen el tratamiento con dabrafenib y trametinib respecto a placebo siendo de 0,88, 0,67, 0,58 vs. 0,56, 0,44 y 0,40, respectivamente. La actualización de los datos con el cierre posterior de la base de datos a 30 de abril 2018 mantiene una HR de 0,49 (IC 95% 0,40 - 0,59), con una mediana de seguimiento de 44 meses (21), por lo que si se tiene en cuenta que la mayoría de las recaídas de melanoma ocurren en los 3 primeros años se puede considerar que el seguimiento es suficiente para tener unos resultados de confianza. Respecto al objetivo secundario de supervivencia global, los datos eran todavía inmaduros y las medianas de supervivencia no se habían alcanzado para ninguno de los dos brazos de tratamiento, las tasas a 1, 2 y 3 años fueron 0,97 vs. 0,94, 0,91 vs. 0,83 y 0,86 vs. 0,77 a favor del brazo de tratamiento y la HR entre las curvas de supervivencia fue de 0,57 (IC 95%: 0,42 - 0,79). El segundo objetivo secundario de SLMD tampoco había alcanzado la mediana debido a la baja tasa de eventos, sin embargo, la HR de 0,51 (IC 95%: 0,40 - 0,65) muestra una tendencia a soportar el beneficio del tratamiento respecto a placebo (21). No se recogieron datos de supervivencia libre de progresión tras el segundo tratamiento lo que dificulta la interpretación de la eficacia del tratamiento subsiguiente, si bien la aparición de respuestas con el tratamiento inhibidor de BRAF posterior (21) es tranquilizador en este aspecto. En ausencia de una comparación directa, y considerando que los datos de pembrolizumab no muestran una eficacia diferente en pacientes con

mutación BRAF, no existe evidencia que permita considerar superioridad de un tratamiento sobre otro en estos pacientes.

Respecto a la toxicidad de dabrafenib y trametinib un 41% de los pacientes presentaron efectos adversos grado 3-4 y en el 14% de los que recibieron placebo. En cuanto a los EA grado 3 y 4 relacionados con el fármaco, se presentaron en el 30% y 2% de los pacientes del brazo de dabrafenib y trametinib, respectivamente, mientras que en el brazo placebo ocurrió en el 5% y $< 1\%$, respectivamente. Un 26% de los pacientes suspendieron el tratamiento por efectos adversos graves relacionados con la combinación (20-21).

La documentación de la eficacia de nivolumab en la indicación de adyuvancia en melanoma proviene del estudio CA209238 (Checkmate 238) (18), fase III, aleatorizado, doble ciego, en el que pacientes con melanoma estadio IIIb o IIIc de la AJCC (7ª Edición) o metastático completamente resecado se randomizaron a recibir nivolumab o ipilimumab. En este ensayo se utilizó ipilimumab como comparador, no autorizado en Europa para esta indicación, aunque sí lo está en Estados Unidos en base a los resultados del ensayo EORTC-18071 (22) que comparó ipilimumab con placebo y se demostró la superioridad de ipilimumab. La supervivencia libre de evento (SLE) al año en el brazo de ipilimumab en el ensayo EORTC-18071 fue de 63,5% (22). El mismo brazo en el estudio Checkmate 238 obtuvo una tasa de SLE al año para ipilimumab de 60% (18).

El ensayo Checkmate 238 cumplió su objetivo primario de prolongar la SLR en los pacientes aleatorizados a nivolumab. Tras una mediana de seguimiento de 24 meses, la mediana de SLR fue de 30,75 meses con nivolumab y 24,08 meses con ipilimumab (HR 0,66 (IC 95%, 0,54 - 0,81)). Las tasas de SLR a 6, 12, 18, 24 y 30 meses para nivolumab fueron: 79,6%, 70,4%, 65,8%, 62,6% y 60,4% y para ipilimumab 72,4%, 60%, 53%, 50,2% y 44,4% respectivamente. La diferencia en la tasa de SLR ha ido creciendo a lo largo de estos periodos temporales 7,2%, 10,4%, 12,8%, 12,5% y 16% (23). Este beneficio a favor de nivolumab frente a ipilimumab en la SLR es independiente de los diferentes subgrupos pronósticos, incluido el estadio de la enfermedad y el estado mutacional de BRAF. Los resultados de supervivencia global están aún inmaduros por lo que habrá que esperar para confirmar el beneficio en esta variable. El beneficio de nivolumab respecto a ipilimumab en pacientes con expresión de PD-L1 $< 1\%$ no se confirmaría, si bien, se debe tener en cuenta que esta observación proviene del análisis de subgrupos. Por su parte, pembrolizumab mantiene beneficio en PD-L1 negativo (teniendo en cuenta que los umbrales de negatividad son distintos a nivolumab), y este mantenimiento de beneficio es frente a un placebo.

No hay datos de nivolumab para pacientes con melanoma uveal, o con estadio IIIA de la clasificación AJCC vigente en el momento del ensayo (7ª edición). Respecto a la toxicidad nivolumab se asoció a efectos adversos graves relacionados con el medicamento en un 5,3% de los pacientes y fueron de grado 3-4 en un 3,3% (23). Un 3,5% de los pacientes con nivolumab precisó interrumpir el tratamiento por efectos adversos graves relacionados con el fármaco. Los efectos adversos graves más frecuentes con nivolumab fueron diarrea y neumonitis con un 0,7% cada uno. La interrupción del tratamiento por efectos adversos se produjo en el 7,7% de los pacientes de nivolumab. Si bien el perfil de toxicidad parece favorable a nivolumab hay que tener en cuenta que las endocrinopatías asociadas a este llegan al 23,5% y aunque se resuelven en un 52,9% de los casos, es persistente en los demás pacientes (23). Los datos obtenidos en el estudio pivotal son consistentes con los definidos en diferentes tipos tumorales en los diferentes ensayos de nivolumab sin que se aprecie evidencia de nuevas señales de toxicidad.

El ensayo combi-AD (20) y el KEYNOTE-054 (3) incluyeron pacientes con estadios IIIA a IIIC por lo que una comparación con el Checkmate 238 (18) que incluyó pacientes de peor pronóstico (IIIB y IIIC), además de utilizar comparadores diferentes, no permitiría sacar conclusiones válidas. Teniendo en cuenta los pacientes que sí están incluidos en ambos estudios (IIIB y IIIC), con los datos disponibles y en ausencia de comparaciones, no parece que la evidencia disponible permita sostener diferencias de beneficio por el uso de uno u otro fármaco, salvo en el caso de pacientes con PD-L1 <1% que podrían obtener un resultado algo inferior al resto en el estudio de nivolumab.

En relación a los perfiles de seguridad de los fármacos autorizados para la adyuvancia en melanoma (combinación dabrafenib y trametinib, pembrolizumab y nivolumab), un 3,5% de los pacientes con nivolumab precisó interrumpir el tratamiento por EA graves relacionados con el fármaco, un 4,3% con pembrolizumab, mientras que con dabrafenib y trametinib fue en el 26% de los pacientes. La toxicidad de la combinación parece peor que la observada para los fármacos anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab). Sin embargo, hay que tener en cuenta que los fármacos anti PD-1 se asocian a endocrinopatías en un 23,5% de los pacientes que pueden ser irreversibles en la mitad de ellos. Se pueden tener en cuenta las características de la enfermedad para posicionar el medicamento ya que el riesgo de recidiva en los pacientes con afectación ganglionar no es homogéneo, por ello la clasificación AJCC establece tres categorías de clasificación con diferentes pronósticos (24). La supervivencia específica de melanoma para cada estadio de la más reciente clasificación se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Supervivencia específica de melanoma de acuerdo a la clasificación AJCC 8ª Edición (5).

Estadio	5 años (%)	10 años (%)
IIIA	93	88
IIIB	83	77
IIIC	69	60
IIID	32	24

Los ensayos clínicos recientes de adyuvancia utilizaron la AJCC 7ª edición para el estadiaje, que ha sido sustituida por una nueva clasificación. En la más reciente clasificación de la AJCC-TNM, aparece una nueva categoría IIID que antes no existía, pero estaba englobada en los estadios precedentes por lo que no impacta en las poblaciones estudiadas en los ensayos clínicos actuales de adyuvancia. Respecto al estadio IIIA ha mejorado su pronóstico al pasar los pacientes de peor pronóstico (T3a, N1-2a) a la categoría IIIB y ha recibido los pacientes de mejor pronóstico de la categoría IIIB (T1b, N1-2a), de forma que algunos pacientes considerados IIIB en el ensayo en la actualidad se consideran IIIA (24).

También hay que tener en cuenta que existen criterios adicionales de riesgo que valoran el volumen de la metástasis ganglionar y su localización dentro del ganglio en el estadio IIIA considerándose que los pacientes con enfermedad menor de 0,1-0,2 mm tienen el mismo riesgo de recaída que los pacientes N0 e incluso la misma supervivencia específica de melanoma (25, 26). Sin embargo, es cuestionable si los pacientes estadio IIIA con enfermedad ganglionar micrometastásica de menos de 0,1 mm se deben considerar de alto riesgo de recidiva y candidatas a tratamiento adyuvante. Particularmente, los pacientes con muy poca carga tumoral ganglionar (<0,1 mm) tienen muy buen pronóstico que

haría que los riesgos de cualquier adyuvancia superaran a los potenciales beneficios.

Por otro lado, hay que destacar que los resultados obtenidos provienen de un seguimiento de 21,6 meses. Teniendo en cuenta que la mayoría de las recidivas de melanoma ocurren en los 3 primeros años, podemos estimar que se necesita un mayor seguimiento para la obtención de resultados de confianza. En el caso de la combinación dabrafenib y trametinib (ensayo Combi-AD) hubo un seguimiento de 44 meses. Finalmente, entre las áreas de incertidumbre se podrían señalar la SG e identificación de biomarcadores predictores. Por otra parte, se necesitaría un seguimiento a largo plazo de los pacientes con melanoma tratados con pembrolizumab en adyuvancia, que desarrollan enfermedad avanzada y vuelven a ser tratados con un anti-PD-1.

CONCLUSIÓN

En pacientes adultos con melanoma en estadio III con afectación ganglionar completamente reseca, pembrolizumab administrado en las ≤ 13 semanas siguientes a la cirugía, ha demostrado mejorar la supervivencia libre de recaída (SLR) de forma estadísticamente significativa, con una HR de 0,56 (IC 98%: 0,44, 0,72; $p < 0,0001$) tras una mediana de seguimiento de 21,6 meses. Este beneficio se observó en distintos subgrupos analizados, incluyendo diversos marcadores de riesgo y la mutación BRAF. La expresión de PD-L1 tampoco se comportó como factor predictor de respuesta, al observarse una mejoría en la SLR con pembrolizumab independientemente del valor de expresión de PD-L1.

Los resultados de supervivencia global son aún muy inmaduros. Sin embargo, debe tenerse presente que en este escenario adyuvante, el beneficio en SG tardaría mucho en ponerse de manifiesto.

El perfil de seguridad de pembrolizumab fue el esperado ya conocido sin que se hayan detectado nuevas señales de toxicidad. Los eventos adversos fueron principalmente grado 1-2, y generalmente manejables. Los principales EA son erupción cutánea, diarrea, náuseas, prurito y fatiga, hipotiroidismo e hipertiroidismo, neumonitis y sarcoidosis. Los datos de seguridad de pembrolizumab en el contexto del melanoma adyuvante en pacientes ≥ 75 años son limitados.

La interrupción del tratamiento por efectos adversos graves fue del 4,3% en los pacientes que recibieron pembrolizumab. La interrupción del tratamiento por efectos adversos grado 3-5 fue del 3,5% en los que recibieron nivolumab y del 26% en los que recibieron la combinación de dabrafenib y trametinib.

En el contexto adyuvante, se desconoce la duración óptima del tratamiento, si bien se mantendrá en ausencia de recaída o toxicidad durante un periodo máximo de un año.

Los datos disponibles para pembrolizumab, nivolumab y dabrafenib/trametinib, con ausencia de comparaciones directas y las limitaciones de las comparaciones indirectas, no permiten considerar diferencias relevantes de eficacia a favor de uno u otro tratamiento.

Pembrolizumab se considera una opción alternativa terapéutica a nivolumab (y a la combinación dabrafenib/trametinib en pacientes con mutación BRAF V600) en el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en estadio III que han sido sometidos a una resección total. La elección entre ellos deberá tener en cuenta sus distintos perfiles de seguridad y la estrategia global del tratamiento en caso de recidiva. Los pacientes deben tener afectación ganglionar, no considerándose adecuado el tratamiento de pacientes con enfermedad ganglionar micrometastásica de menos de 0,1 mm salvo que existan factores de riesgo adicionales, como la presencia de tumor >4 mm y ulcerado (que por definición son IIIB por AJCC7 o IIIC por AJCC8, independiente de la carga tumoral ganglionar).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para KEYTRUDA® (pembrolizumab) en monoterapia, en la indicación de tratamiento adyuvante en adultos con melanoma en estadio III y con afectación de los ganglios linfáticos que hayan sido sometidos a resección completa; limitando su utilización al tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadios IIIC y IIID y con afectación de los ganglios linfáticos, que hayan sido sometidos a resección completa.

La elección entre KEYTRUDA® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

- Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, Grob JJ, Malvehy J, Newton-Bishop J, Stratigos AJ, Pehamberger H, Eggermont AM; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. Eur J Cancer. 2016 Aug;63:201-17.
- Tarhini A, Ghatge S, Ionescu-Ittu R, Shi S, Nakasato A, Ndife B, et al. Stage III melanoma incidence and impact of transitioning to the 8th AJCC staging system: a US population-based study. Future oncology (London, England). 2018. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0671>.
- Informe público de evaluación (EPAR) de Keytruda® (pembrolizumab). Variación 47. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- Mervic L. Time course and pattern of metastasis of cutaneous melanoma differ between men and women. PloS one. 2012;7(3):e32955.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance Published: 19 December 2018. nice.org.uk/guidance/ta553. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553/resources/pembrolizumab-for-adjuvant-treatment-of-resected-melanoma-with-high-risk-of-recurrence-pdf-82607020193221>.
- Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA: a cancer journal for clinicians. 2017;67(6):472-92.
- Berrocal A, Arance A, Castellon VE, de la Cruz L, Espinosa E, Cao MG, et al. SEOM clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017). Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico. 2018;20(1):69-74.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma: assessment and management (NG 14). NICE guideline Published: 29 July 2015. nice.org.uk/guidance/ng14 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853>.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146 • Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. January 2017. Disponible en: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign146.pdf>.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cutaneous Melanoma. Versión 1. 2019. NCCN 2019. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf.
- Henderson MA, Burmeister BH, Ainslie J, Fisher R, Di Iulio J, Smithers BM, et al. Adjuvant lymph-node field radiotherapy versus observation only in patients with melanoma at high risk of further lymph-node field relapse after lymphadenectomy (ANZMTG 01.02/TROG 02.01): 6-year follow-up of a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2015;16(9):1049-60.
- Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon-alpha for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. European Journal of Cancer 2017;82:171-83.
- Barre PV, Padmaja G, Rana S, Tiamongla. Stress and quality of life in cancer patients: medical and psychological intervention. Indian J Psychol Med. 2018 May-Jun;40(3):232-238.
- Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med 2018; 378(19):1789-801.
- Mocellin S, Lens MB, Pasquali S, Pilati P, Chiarion Sileni V. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 18;(6).
- Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018 Apr;19(4):510-520. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2. Epub 2018 Feb 21.
- Weber J, Mandalà M, Del Vecchio, M, Gogas, H, Arance, A, Cowey, C, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med 2017;377:1824-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
- A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. (CheckMate 915). ClinicalTrials.gov. NIH. National Library of Medicine. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068455>.
- Long G, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med 2017; 377:1813-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539.
- Informe público de evaluación (EPAR) de Tafinlar® (Dabrafenib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tafinlar-h-c-ws-1274-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncol 2015; 16 (5): 522–530. ISSN 1470-2045. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70122-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70122-1).
- Informe público de evaluación (EPAR) de Opdivo® (nivolumab). Variación 41. Disponible en:



https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

24. Gershenwald, J.E. & Scolyer, R.A. Melanoma Staging: American Joint Committee of Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol* (2018) 25 (8): 2105-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7>.
25. Ploeg APTvd, Akkooi ACJv, Rutkowski P, Nowecki ZI, Michej W, Mitra A, et al. Prognosis in Patients With Sentinel Node–Positive Melanoma Is Accurately Defined by the Combined Rotterdam Tumor Load and Dewar Topography Criteria. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2206-14.
26. Kim C, Economou S, Amatruda TT, Martin JC, Dudek AZ. Prognostic significance of microscopic tumor burden in sentinel lymph node in patients with cutaneous melanoma. *Anticancer research*. 2015;35(1):301-9.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer, la Alianza General de Pacientes y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la RevalMED.