

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-215/V1/19012024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento adyuvante de adultos y adolescentes mayores de 12 años con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que se hayan sometido a una resección completa

Fecha de publicación: 19 enero de 2024

Índice

Introducción	1
Pembrolizumab (Keytruda®)	3
Farmacología	3
Eficacia.....	3
Estudios de apoyo.....	8
Eficacia en la población pediátrica	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Evaluaciones por otros organismos.....	9
Seguridad.....	9
Valoración del beneficio clínico.....	10
Discusión	11
Conclusión.....	14
Grupo de expertos	16
Anexo.....	17
Referencias.....	24

Introducción

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 y clasifica según histología, con lo que se obtiene el TNM, el cual se usa como base para la elección del tratamiento. La estadificación tiene en cuenta: el índice de Breslow, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis. Los criterios histológicos del tumor primario que se tienen en cuenta en la estadificación son: el índice de Breslow y la presencia o no de ulceración microscópica. (2,3). 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. En el caso de los melanomas en estadio IIB o IIC, la biopsia y estado del ganglio centinela cobra especial importancia y utilidad para establecer el pronóstico de los pacientes en estos estadios (4,5).

Aproximadamente el 90% de los melanomas son diagnosticados como tumores primarios sin evidencia de metástasis. La supervivencia a los 10 años oscila entre el 75-95%. Los lugares más frecuentes de aparición de estas lesiones en los adultos son la cara y el cuello. En los adolescentes mayores de 12 años, el lugar más frecuente es el tronco en los varones y las extremidades en las mujeres (6, 7).

La estratificación de los pacientes está basada en la guía AJCC en su 8ª edición 2. Los estadios IIB y IIC se corresponden con tumores de alto riesgo (N0, M0) con lesiones > 2-4 mm de grosor y ulcerados (T3b), o >4 mm de grosor con o sin ulceración (T4a y T4b). El estadio IIC se considera más agresivo que el IIB, mostrando un pronóstico peor al de los estadios IIIA y IIIB (2, 6).

El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia ha aumentado más rápidamente en los últimos años. Para 2022, en España se estima un total de 3.377 casos nuevos en varones y 4.097 casos nuevos en mujeres, por lo que la cifra total asciende a 7.474 casos estimados, según el informe de SEOM "Las cifras del cáncer en España 2022". No obstante, hay que tener en cuenta que estos datos infraestiman la situación real de la patología, dado que muchos casos de buen pronóstico no se incluyen en los registros académicos oficiales. Es, además, una de las principales causas de años perdidos de vida por causa oncológica (8, 9).

La tasa de incidencia global cruda del melanoma en España es de 8,82 (IC95%: 7,59; 10,04) /100.000 personas-año y es probable que esté aumentando. El melanoma, por su incidencia y pronóstico, es el tumor cutáneo que ocasiona una mayor mortalidad: 2,17 casos por 100.000 personas-año (10). El diagnóstico y tratamiento del melanoma supone una importante carga de trabajo para los dermatólogos y el sistema de salud (11).

La cirugía es potencialmente curativa en los pacientes con melanoma fino. Los avances en el tratamiento del melanoma incluyen técnicas quirúrgicas, que han permitido reducir los márgenes quirúrgicos necesarios, y, en especial, la incorporación del ganglio centinela (extirpación únicamente de los primeros ganglios de drenaje linfático), permitiendo reducir de forma significativa la morbilidad de los pacientes, al reducirse los casos de linfedema. Sin embargo, el gran cambio se ha producido en la incorporación de nuevos tratamientos adyuvantes, dirigidos a prevenir las recaídas. Hasta el 2016, el único tratamiento disponible en esta situación era el interferón alfa a dosis altas, que, aunque demostró su beneficio, éste era a costa de una toxicidad muy elevada. La inmunoterapia, en especial los inhibidores PD1 nivolumab y pembrolizumab, ha supuesto un cambio en el paradigma de tratamiento de estos pacientes, ya que se ha demostrado beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLR) de los pacientes con estadio III resecado. A estos inhibidores de PD-1 se les suma dabrafenib en combinación con trametinib, indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma con mutación BRAF V600 en estadio III, tras una resección completa (8).

En el caso del melanoma cutáneo estadios IIB y IIC, que suponen en torno a un 8-9% de los casos, la mayoría de recaídas se producen en los primeros 5 años, si bien el riesgo de recaída se extiende hasta los 10 años. Para estos estadios, se estima que la supervivencia global específica de melanoma a 5 años es del 87% y del 82%, respectivamente, de acuerdo con los datos que generaron la clasificación AJCC (8ª edición). Sin embargo, el pronóstico en algunas cohortes históricas europeas amplias, indica cifras peores, con supervivencias globales a 5 años del 77,7% y 68,5% para IIB y IIC, respectivamente (12).

Tabla 1 del anexo muestra los detalles de las distintas alternativas.

Pembrolizumab (Keytruda®) (13)

Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que hayan sido sometidos a resección completa.

Inicialmente, pembrolizumab fue autorizado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con melanoma en estadio III y con afectación ganglionar que han sido sometidos a una resección total, indicación que fue objeto de un informe de posicionamiento terapéutico elaborado previamente (14). El ámbito del informe de posicionamiento terapéutico actual es la indicación de adultos y adolescentes mayores de 12 años con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que se hayan sometido a una resección completa. Para esta indicación específica, pembrolizumab es el primer tratamiento de inmunoterapia autorizado en la UE.

Pembrolizumab también obtuvo la autorización para el tratamiento de: melanoma avanzado (irreseccable o metastásico), cáncer de pulmón no microcítico, linfoma de Hodgkin clásico, carcinoma urotelial, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR), carcinoma de esófago, cáncer de mama triple negativo, cáncer de endometrio y cáncer de cuello uterino.

Pembrolizumab está comercializado en forma de solución para perfusión. Cada vial de 4 ml de concentrado contiene 100 mg de pembrolizumab (25mg/ml). Se administra mediante perfusión en vena. La dosis es de 200 mg cada tres semanas o de 400 mg cada seis semanas. La dosis de pembrolizumab en niños y adolescentes es de 2 mg por kg de peso corporal, sin superar los 200 mg. El tratamiento adyuvante de melanoma debe continuar hasta recaída de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un año.

Farmacología (13)

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.

Las características farmacocinéticas de pembrolizumab son similares a las de otros anticuerpos monoclonales. No se ha estudiado el fármaco en insuficiencia renal grave ni en insuficiencia hepática moderada o grave.

Eficacia (15, 16, 17,18)

La eficacia de pembrolizumab en el tratamiento adyuvante de adultos y adolescentes mayores de 12 años con melanoma en estadios IIB y IIC sometidos a resección completa fue evaluada en el estudio KEYNOTE-716. Se trata de un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo controlado con placebo (parte 1 del estudio). Un total de 976 sujetos fueron aleatorizados en 16 países, con un esquema 1:1, para recibir por vía intravenosa cada 3 semanas pembrolizumab 200 mg (n=487) (la dosis en los sujetos adolescentes, de 12 a 17 años, fue de 2 mg/kg hasta un máximo de 200 mg) o placebo (n=489) hasta un año (17 ciclos) o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero. En una segunda parte del estudio, aquellos pacientes, tanto del grupo de pembrolizumab como del grupo placebo, que completaron los 17 ciclos de la primera parte y que experimentaron recaída de la enfermedad fueron elegibles para formar parte de la segunda parte del estudio en la que se administra cada 3 semanas pembrolizumab 200 mg hasta 1 año (17 ciclos) en caso de recurrencia local o distante tras resección

quirúrgica o hasta 2 años (35 ciclos) en caso de no ser posible la resección. Los datos y el análisis de eficacia y seguridad de este informe son solo de la primera parte del estudio.

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Caso confirmado de estadio IIB o IIC de melanoma cutáneo de acuerdo con los criterios de la AJCC 8ª Edición y resecado por cirugía.
- No haber sido tratado farmacológicamente para el melanoma.
- ≤12 semanas entre la resección quirúrgica final y la aleatorización.
- Sin evidencias de metástasis.
- Estado funcional ECOG 0 o 1. Para pacientes ≤16 años tener una puntuación ≥50 en la escala LPS (Lansky-Play Performance Scale). Para pacientes >16 y <18 años tener una puntuación ≥50 en la escala KPS (Karnofsky Performance Status Scale).

Los principales criterios de exclusión fueron:

- Tener una neoplasia maligna adicional conocida que está progresando o ha requerido terapia antineoplásica activa (incluida la hormonal) en los últimos 5 años, con la excepción del carcinoma de células basales de la piel, el carcinoma de células escamosas de la piel o el carcinoma in situ que se han sometido a una terapia potencialmente curativa.
- Tener un diagnóstico de inmunodeficiencia o estar recibiendo terapia crónica con esteroides sistémicos o cualquier otra forma de terapia inmunosupresora dentro de los 7 días anteriores a la primera dosis del tratamiento del estudio.
- Haber recibido alguna terapia anti PD-1, anti PD-L1, anti PD-L2 o con algún fármaco con actividad estimuladora o co-inhibitoria de receptores de células T.
- Haber recibido anteriormente algún tratamiento sistémico para el melanoma.

El objetivo principal del estudio fue comparar la supervivencia libre de recaída (SLR) entre los grupos de pembrolizumab y placebo. La hipótesis (H1) es que pembrolizumab es superior al placebo respecto a la SLR.

Los objetivos secundarios fueron la comparación entre pembrolizumab y placebo respecto a la supervivencia libre de metástasis distante (SLMD), supervivencia global (SG); y la evaluación de la seguridad y tolerabilidad de pembrolizumab comparado con placebo en cuanto a la proporción de eventos adversos (EA).

La variable principal de eficacia fue la SLR, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta: 1. cualquier tipo de recurrencia (local o regional, incluyendo tumor ipsilateral invasivo y tumor invasivo locoregional, o distante), o 2. muerte por cualquier causa. Los nuevos melanomas primarios no fueron contabilizados como eventos de la SLR.

Las variables secundarias fueron SLMD definida como el tiempo desde la aleatorización y la aparición de metástasis distante (órganos o ganglios linfáticos distantes) y la SG definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, el número de participantes que experimentan al menos un EA, y el número de participantes que discontinúan el tratamiento debido a EA.

Como variables exploratorias se evaluaron: el tiempo hasta la terapia posterior (TTST), definido como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera terapia posterior (cirugía, radioterapia, terapia antineoplásica) o muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero. Y la supervivencia libre de progresión/recurrencia 2 (SLP2), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión de la enfermedad según RESCIST 1.1 (19) más allá de la recurrencia inicial de la enfermedad no resecable, la segunda recurrencia en pacientes sin evidencia de enfermedad

tras una primera resección quirúrgica tras una primera recurrencia, o muerte, lo que ocurra primero. Adicionalmente a las dos anteriores, se incluyó también la calidad de vida relacionada con la salud, como variable exploratoria.

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas en ambos grupos. La mediana de edad era 61 años (IQR 52-69), el 40% de los pacientes eran mujeres, 60% hombres. El 89% eran de raza blanca. El 93,2% de los pacientes tenían un estado funcional ECOG 0. Solo 2 pacientes pediátricos fueron incluidos, 1 en cada grupo. Respecto a los diferentes estadios T, todos estaban bien representados (T3b 41,1%; T4a 23,5%; T4b 35,2%) aunque existía una predominancia del estadio IIB (IIB 64% vs. IIC 34,88).

Para la variable principal (SLR), el análisis se llevará a cabo hasta que aproximadamente se observen 179 eventos, a menos que el estudio finalice antes. Se estima que se llegará a esos 179 eventos aproximadamente en 48 meses después que el primer paciente es aleatorizado. De acuerdo con el objetivo de 179 eventos al final del análisis, y con un análisis intermedio aproximadamente en el 71% de eventos, el estudio tiene una potencia del 92% para detectar un hazard ratio (HR) de 0,6 en un 2,5% de nivel de significación (unilateral).

Hubo una estratificación de acuerdo con el estadio del melanoma (sólo en pacientes adultos), los pacientes pediátricos (12 a 17 años) estaban separados en un estrato separado. Los estadios IIB y IIC están definidos como las categorías T3b, T4a o T4b, sin metástasis en los ganglios adyacentes (N0) confirmado mediante una biopsia negativa del ganglio centinela y sin evidencia de metástasis a distancia (M0) (Ver tabla 1).

Tabla 1. Estratificación según estadio del melanoma

Estadio del melanoma	Estadio T	Definición del estadio (grosor y estado de ulceración)
IIB	T3b	>2,0 – 4,0 mm con ulceración
IIB	T4a	>4,0 mm sin ulceración
IIC	T4b	>4,0 mm con ulceración

La población por intención de tratar (ITT) fue la utilizada en el análisis de datos de eficacia.

Hubo varios subgrupos preespecificados de acuerdo con las siguientes características:

- Estadio T (T3b vs. T4a vs. T4b)
- Edad (<65 años vs. ≥ 65 años)
- Sexo (masculino vs. Femenino)
- Raza (blanco vs. no blanco)
- ECOG (0 vs. 1)
- Región (USA vs. no USA)

La consistencia del efecto del tratamiento se evaluó descriptivamente a través de estadísticas de resumen por categoría para las variables de clasificación enumeradas anteriormente. Si el número de participantes en una categoría de una variable de subgrupo es inferior al 10% de la población ITT, el análisis de subgrupos no se realizó para

esta categoría de la variable de subgrupo y es posible que esta variable de subgrupo no se muestre en el diagrama de forest plot. Los análisis de subgrupos se realizaron mediante un modelo de Cox no estratificado.

Debido a que la enfermedad fue evaluada de manera periódica, los eventos como recaída de la enfermedad o recaída metastásica pueden ocurrir en el intervalo de tiempo entre la última evaluación, donde el evento no fue documentado, y la evaluación donde el evento es documentado. Para el análisis primario, se tuvo en cuenta la fecha en la que el evento fue documentado. Los pacientes que no experimentaron un evento de primera recaída se censuraron en la última evaluación.

Se controló la multiplicidad, la hipótesis principal se basaba en la superioridad del pembrolizumab frente al placebo respecto a la SLR, las hipótesis secundarias se basaban en la superioridad de pembrolizumab frente al placebo respecto a la SLMD y SG. El error Tipo-I general entre las 3 hipótesis está fuertemente controlado en 2,5% (unilateral). El estudio se consideró positivo si se demostraba que la mejoría de SLR era estadísticamente significativa en un análisis intermedio o en el análisis final bajo control de multiplicidad.

El primer análisis intermedio (AI1) se llevó a cabo con los datos obtenidos en la fecha de corte del 4/12/2020, la mediana de seguimiento fue de 14,4 meses (rango: 1,5 a 26,4) en el grupo de pembrolizumab y 14,2 meses (rango: 1,0 a 26,2) en el grupo placebo.

En el momento de este AI1, 136 pacientes tuvieron una primera recaída de la enfermedad o murieron, 54 (11%) de 487 en el grupo de pembrolizumab y 82 (17%) de 489 en el grupo placebo, con una HR de 0,65 (IC95%: 0,46; 0,92), $p=0,00658$. La tasa estimada del SLR, a los 12 meses, fue 90% (IC95%: 87,1; 93,0) en el grupo de pembrolizumab y 83% (79,0; 86,5) en el grupo placebo. La mediana de SLR no se alcanzó en ninguno de los grupos. (Ver en el anexo las tablas 2 y 3 con los resultados de la SLR en el AI1 y figura 1 con la representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier de la SLR en la población ITT)

Un análisis de sensibilidad que incluyó los nuevos melanomas primarios que aparecieron durante el curso del estudio fue consistente con el análisis primario de SLR, 62 pacientes (13%) tuvieron este evento en el grupo de pembrolizumab vs. 96 (20%) en el grupo placebo, con una HR de 0,64 (IC95%: 0,46; 0,88), $p=0,00274$ nominal.

El segundo análisis intermedio (AI2) se llevó a cabo con los datos obtenidos en la fecha de corte del 21/06/2021, la mediana de seguimiento fue de 20,9 meses (16,7 – 25,3) en el grupo de pembrolizumab y 20,9 meses (16,6 – 25,3) en el grupo placebo. Este AI2 representa el análisis final preespecificado de la SLR, según el protocolo de análisis estadístico (20), 187 pacientes tuvieron un primer evento de recaída o murieron, 72 (14,8%) de 487 en el grupo de pembrolizumab y 115 (23,5%) de 489 en el grupo de placebo, con una HR de 0,61 (IC95%: 0,45; 0,82), $p=0,00046$. La tasa estimada del SLR fue 86% (IC95%: 82; 89) en el grupo de pembrolizumab y 77% (IC95%: 73; 81) en el grupo placebo. La mediana de SLR no se alcanzó en ninguno de los grupos. Según el diseño del estudio estadístico la superioridad estadística del pembrolizumab frente al placebo no fue testeada en este AI2. (Ver en el anexo la tabla 4 con los resultados de la SLR, la tabla 5 el estado de la enfermedad en el AI2 y la figura 2 con la representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier de la SLR en la población ITT).

Entre los 187 con un evento de recaída de la enfermedad en el AI2, 42 (58%) de 72 pacientes en el grupo de pembrolizumab y 44 (38%) de 115 en el grupo placebo recibieron terapia sistémica después de la primera recaída. Entre esos pacientes, 7 (10%) de 72 en el grupo de pembrolizumab y 19 (17%) de 115 en el grupo placebo recibieron tratamiento anti-PD-1, 12 (17%) y 9 (8%) pacientes recibieron una terapia de combinación anti-PD-1 y anti-CTLA-4, y 15 (21%) y 9 (8%) recibieron terapia dirigida a BRAF-MEK. Los pacientes también recibieron radioterapia o cirugía después de la primera recaída

El análisis de sensibilidad de este AI2, incluyendo nuevos melanomas primarios, mostró una reducción continua en el riesgo de recaída de enfermedad. Esto ya se observó en el análisis primario (80 [16%] pacientes tuvieron eventos en el grupo de pembrolizumab vs. 129 [26%] en el grupo placebo: HR 0,60 [IC95%: 0,45; 0,79]).

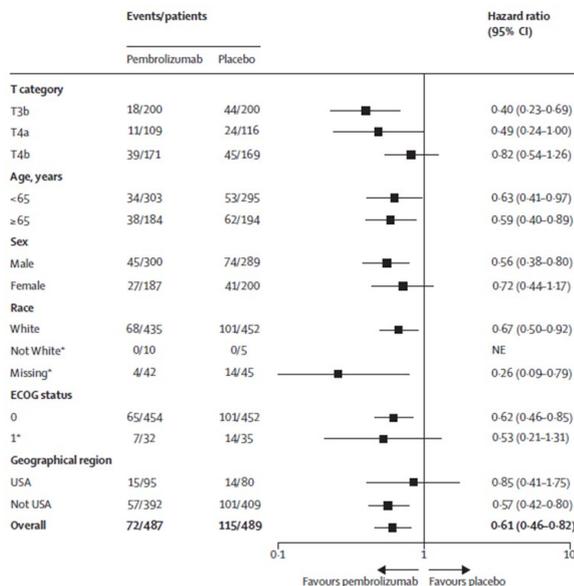
En un tercer análisis intermedio (AI3), con fecha de corte 4/1/2022, la mediana de seguimiento fue de 26,9 meses (4,6 – 39,2). Sus resultados fueron obtenidos para analizar la SLR y la SLMD. Respecto a la SLR, el número de eventos fue 95 (19,5%) de 487 sujetos en el grupo de pembrolizumab y 139 (28,4%) de 489 sujetos en el grupo de placebo, con una HR de 0,64 (IC95%: 0,5; 0,84). La tasa estimada de SLR en el mes 18 es 86% (IC95%: 82,6; 88,9) para el grupo pembrolizumab y 78% (IC95%: 73,7; 81,2) para en grupo de placebo. En cuanto a la SLMD, el número de eventos fue 63 (12,9%) de 487 sujetos en el grupo de pembrolizumab y 95 (19,4%) de 489 sujetos en el grupo de placebo, con una HR de 0,64 (IC95%: 0,47; 0,88). La tasa estimada de SLMD en el mes 18 es 93% (IC95%: 89,9; 94,7) para el grupo pembrolizumab y 87% (IC95%: 83,1; 89,3) en el grupo de placebo con una p=0,00292.

(Ver en el anexo las tablas 6 y 7 con los resultados de la SLR, y SLMD en el AI3 y la figura 3 con la representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier de la SLR en la población ITT)

Respecto al análisis de subgrupos, se observó un efecto similar a lo largo de los distintos subgrupos preespecificados, siendo consistente con la población ITT. La aparente diferencia según el estadio T carece de interacción, por lo que es compatible con el azar.

El análisis de la SLR en los subgrupos preespecificados por características basales de los pacientes para el AI2 se muestra en la figura 1.

Figura 1. Forest plot de SLR (HR) por subgrupos (población ITT)



De acuerdo con el protocolo, el titular de la autorización de comercialización (TAC) tiene planificado un cuarto análisis intermedio, en el segundo trimestre de 2023, para evaluar la SLMD, el objetivo es realizar el análisis final de esta variable secundaria. Un quinto análisis intermedio para evaluar la SG en el cuarto trimestre de 2028, en el caso de que no se alcance significancia estadística, seguirá el doble ciego hasta el análisis final, planificado para el cuarto trimestre de 2033.

En cuanto a las variables exploratorias, para el cuestionario EORTC QLQ-C30, en la semana 12, las tasas de finalización fueron 84,6% y 90,5% para los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente. La tasa de cumplimiento fue 84,8%

y 90,5%, respectivamente. El tratamiento adyuvante con pembrolizumab tuvo un resultado en la diferencia de mínimos cuadrados (LSM) de -2,18 (IC95%: -4,19; -0,17) en la calidad de vida estado global de salud comparado con placebo, que es un nivel de cambio no considerado clínicamente significativo. El cambio desde el inicio hasta la semana 12 en el funcionamiento físico fue similar en ambos grupos de tratamiento. Para el cuestionario EQ-5D-5L, en la semana 36 las tasas de finalización fueron 61% y 64,4% para los grupos pembrolizumab y placebo, respectivamente. La tasa de cumplimiento fue 78,4% y 82,8%, respectivamente. El análisis de las puntuaciones del cuestionario EQ-5D-5L en la semana 36, tampoco mostró diferencias entre ambos grupos de tratamiento.

Estudios de apoyo

KEYNOTE-054 (21) es un estudio en marcha, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III con pembrolizumab como tratamiento adyuvante en el melanoma estadio III después de una resección completa. Los resultados de este estudio KEYNOTE-054 mostraron que el tratamiento adyuvante con pembrolizumab consiguió un beneficio significativo y clínicamente relevante en la SLR y en SLMD comparado con placebo y estableció la inhibición PD-1 como una terapia adyuvante activa para pacientes con melanoma en estadio III, de alto riesgo, resecaado e independientemente del estado PD-L1, del subestadio del cáncer y del estado de la mutación BRAF.

En cuanto a los resultados del estudio KEYNOTE-054, respecto a la variable SLR, con mediana de seguimiento de 15 meses, su HR fue 0,57 (IC98,4%: 0,42; 0,74; $p < 0,0001$). La tasa de SLR estimada a los 12 meses fue de 75,4% (IC95%: 71,3; 78,9) para el grupo de pembrolizumab vs. 61% (IC95%: 56,5; 65,1) en el grupo de placebo. En el análisis con una mediana de 45,5 meses de seguimiento, el HR fue de 0,59 (IC95%: 0,49; 0,70). La tasa de SLR a los 3 años fue de 64% y 44% en los grupos de pembrolizumab y placebo, respectivamente. Estas mejoras en la SLR se observaron en todos los tipos de subestadios de cáncer analizados, e incluyendo el subgrupo PD-L1 positivo (en base a los criterios AJCC 7ª Ed.). Respecto a la variable SLMD, el HR fue de 0,60 (IC95%: 0,49; 0,73), $p < 0,0001$, independientemente del estado PD-L1, del estadio del cáncer y del estado de mutación BRAF. En el último análisis comunicado, con 4,9 años de seguimiento, los resultados se mantienen (SLR 55,4% vs 38,3%; SLMD, 60,6% vs 44,5%), sin diferencias para SG (22).

Eficacia en la población pediátrica

La eficacia en la población pediátrica se sustenta en la extrapolación de los datos de eficacia de los estudios KEYNOTE-006, KEYNOTE-054, KEYNOTE-716. Además, el estudio KEYNOTE-051 (23) (fase I / II) proporciona apoyo con datos de eficacia en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin clásico (cLH) y con datos de seguridad en pacientes pediátricos con distintos tipos de tumores, incluido el melanoma.

Por otro lado, el TAC reclama que, debido a una necesidad médica y la falta de datos de eficacia en la población pediátrica entre los 12 y 17 años, se puede hacer una extrapolación desde los adultos hasta esa población pediátrica de acuerdo con los siguientes argumentos:

- Similitud entre la biología de la enfermedad del melanoma entre adultos y pacientes pediátricos entre 12 y 17 años.
- Similitud en la farmacología y similaridad en la exposición-respuesta para la eficacia y la seguridad.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

De acuerdo con las directrices actuales de la EMA, las variables de eficacia utilizadas en el estudio pivotal y los auxiliares se consideran adecuadas.

En cuanto a las limitaciones, cabe destacar la baja representación de adolescentes (solo 2 participantes entre 12 y 18 años) y en la franja de edad > 75 años, esto supone tener muy pocos datos respecto a la eficacia y seguridad en estas

frangas de edad; generándose incertidumbres en la toxicidad a largo plazo con inhibidores de puntos de control en los pacientes adolescentes. A su vez, hay una escasa diversidad en lo referente a la raza y etnia. Por otro lado, los niveles de expresión PD-L1, así como el estado de mutación de BRAF, no se caracterizaron en la población del estudio. Esto se considera un aspecto limitante del estudio para verificar la homogeneidad del efecto del tratamiento en la población objetivo, especialmente considerando el panorama terapéutico en rápida evolución en el ámbito de la adyuvancia, donde las terapias dirigidas están actualmente bajo escrutinio y podrían estar disponibles. Por otro lado, se reconoce que se espera que la respuesta al tratamiento sea independiente de estos marcadores, considerando que los resultados del estudio KEYNOTE-054 mostraron un efecto similar independientemente del fenotipo PD-L1 o BRAF y que PD-L1 no es un biomarcador considerado relevante en el contexto del melanoma cutáneo en estadios precoces.

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio poseen un ECOG=0, existe incertidumbre sobre si los resultados del estudio podrían no ser representativos en pacientes con un peor estado funcional (ECOG 1), estando asociados a un peor perfil de eficacia y/o seguridad.

En general, a pesar de haber alcanzado la significancia estadística para la mejoría tanto para la SLR como para la SLMD (pendientes estos últimos de un análisis adicional en 2023), no están disponibles los datos de SG, que requerirán un seguimiento considerablemente más prolongado. Está previsto que el TAC presente los resultados del análisis de esas variables y datos más maduros de los resultados ya presentados. Teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad de las recaídas son locorregionales (algunas de ellas susceptibles de rescate quirúrgico) y que el tratamiento sistémico de la recaída ha mejorado en los últimos años, la SG se asume que es la de mayor significación clínica. Sin embargo, la SLR se considera una variable de resultado adecuada por las agencias reguladoras en este contexto y la posibilidad de cruzamiento o retratamiento con pembrolizumab podría limitar el análisis de la SG.

Evaluaciones por otros organismos

En la fecha de redacción de este informe de posicionamiento terapéutico está pendiente de publicación definitiva (prevista para el 26-octubre-22) la evaluación por NICE, si bien está ya disponible la evaluación final, en la que se aprueba la utilización de pembrolizumab como tratamiento adyuvante del melanoma estadio IIB-IIC resecaado en mayores de 12 años ⁽²⁴⁾. La guía NCCN (versión 3.2022) incluye también como opción la consideración del tratamiento adyuvante con pembrolizumab en estadios IIB-IIC, con una recomendación de discusión detallada con el paciente sobre beneficios potenciales y toxicidad, considerando edad, comorbilidad, ECOG, antecedentes de enfermedad autoinmune y tolerancia al riesgo ⁽²⁵⁾. Las guías de tratamiento del melanoma española y europea (SEOM y ESMO) son anteriores y no han valorado esta indicación. No se ha localizado evaluaciones por otros organismos sobre pembrolizumab (Keytruda®) en adyuvancia en melanoma en estadios IIB y IIC.

Seguridad

Los datos de seguridad de pembrolizumab proceden de más de 8000 pacientes incluidos en distintos ensayos clínicos fase II y III de las distintas indicaciones autorizadas para pembrolizumab.

El análisis de la seguridad del estudio KEYNOTE-716 se realizó en todos aquellos participantes que recibieron al menos 1 dosis de pembrolizumab o de placebo. En este análisis (AI1), la mediana de seguimiento fue de 14,3 meses (rango: 1,0 a 26,4), esta mediana de exposición fue similar en el estudio KEYNOTE-054. En el estudio KEYNOTE-716 el 88,6% y el 69,8% de los pacientes permanecieron en el tratamiento durante ≥ 3 meses y ≥ 6 meses respectivamente.

El total de pacientes con al menos un EA en el estudio KEYNOTE-716 fue del 93% vs. 89,1% con pembrolizumab y placebo respectivamente. Hubo una alta notificación de EA relacionados con el tratamiento (79,9% pembrolizumab vs. 60,9% placebo). La incidencia de EA de grado 3-5 relacionados con el tratamiento fue más elevada con pembrolizumab (16,1% pembrolizumab vs. 4,3% placebo), de igual manera, los EA graves relacionados con el

tratamiento (9,1% vs. 1,9%), las discontinuaciones por EA relacionados con el tratamiento (15,9% vs. 4,5%) y las discontinuaciones por EA graves relacionados con el tratamiento (6,2% vs. 0,8%).

Aquellos EA que tuvieron una diferencia en la incidencia $\geq 8\%$ entre los dos grupos de tratamiento fueron: fatiga, diarrea, prurito, rash, hipotiroidismo e hipertiroidismo. Los EA relacionados con el tratamiento (incidencia $\geq 10\%$) fueron: prurito, fatiga, diarrea, rash hipotiroidismo y artralgia.

La principal causa de abandono del tratamiento por los pacientes fue los EA 15,5% en el grupo de pembrolizumab, frente a un 4,1% en el grupo placebo.

Respecto a los EA de especial interés (siendo los principales: hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, colitis, y hepatitis), su incidencia fue mayor en el grupo de pembrolizumab (36,2%) comparado con el placebo (8,4%). Menos del 10% de los participantes en el grupo de pembrolizumab discontinuó el estudio debido a EA de especial interés. En el grupo de pembrolizumab la mediana del tiempo hasta la aparición del primer episodio de EA de especial interés fue de 64 días, y la mediana de la duración de estos episodios fue de 193 días, con un promedio de 1,5 episodios de EA de especial interés por participante. Los más frecuentes fueron hipotiroidismos e hipertiroidismo, similar a lo observado en el estudio KEYNOTE-054.

Se realizaron análisis de subgrupos preespecificados, donde se puso de manifiesto un incremento edad-dependiente en la incidencia de EA grado 3-5 (relacionados o no con el tratamiento) y EA de especial interés en el grupo de pembrolizumab. La tolerabilidad al pembrolizumab está particularmente reducida en pacientes ≥ 75 años. Respecto al sexo, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de EA.

En análisis posteriores (AI2 y AI3) se mantuvo el perfil de seguridad inicialmente observado en AI1. No se observaron nuevas señales de seguridad en el estudio KEYNOTE-716, en relación con lo reportado en otros ensayos clínicos previos y no se identificaron nuevos problemas de seguridad. Los EA fueron generalmente manejables y de gravedad 1-2. Su gravedad y frecuencia de aparición fueron similares a los observados en el estudio KEYNOTE-054 y otros estudios.

Valoración del beneficio clínico

La escala ESMO-MCBS 1.1 otorga a pembrolizumab una valoración A (mediante el formulario de evaluación 1, para nuevos diseños de terapias adyuvantes o nuevas terapias potencialmente curativas). Por lo tanto, se considera que pembrolizumab aporta un beneficio clínico sustancial en la indicación estudiada en este informe (26).

En entorno adyuvante del melanoma, la variable principal SLR puede considerarse una variable subrogada adecuada para inferir los efectos del tratamiento, teniendo en cuenta la relación demostrada con la SG. El estudio KEYNOTE-716 proporciona evidencia de una ventaja estadísticamente significativa de pembrolizumab sobre el placebo como terapia adyuvante en el melanoma en estadio II durante una mediana de seguimiento de 26,9 meses. Aunque el análisis presentado está limitado por la duración, todavía escasa, del seguimiento, se ha alcanzado ya el número previsto de eventos para la variable principal (SLR), correspondiendo el 23,5% de eventos del brazo control a aproximadamente dos tercios de las recaídas esperables. Gran parte de los eventos han ocurrido durante los primeros 12 meses de observación, que corresponden a la fase de tratamiento. Aunque inmadura, la evaluación inicial de SLMD en el IA3 proporcionó evidencia de una reducción estadísticamente significativa de eventos en el brazo de pembrolizumab en relación con el placebo, que es consistente con los datos de SLR. En cualquier caso, el beneficio del tratamiento basado en los resultados de SLR en el estudio KEYNOTE-716 requiere confirmación mediante una mayor duración del seguimiento y el apoyo de criterios de valoración clínicamente relevantes adicionales para concluir positivamente sobre el beneficio de una intervención tan temprana frente a las terapias tardías (en caso de recurrencia). El TAC se ha comprometido a enviar los resultados finales de SLMD y de SG.

En el estudio KEYNOTE-716 hay que destacar los escasos datos en población pediátrica (12 a 17 años) disponibles hasta la fecha. No obstante, se respalda la extrapolación basada en la similitud de la enfermedad entre adultos y niños en términos de biología y de los efectos farmacológicos. No se dispone de datos de seguridad en niños y adolescentes en el entorno adyuvante del melanoma.

Discusión

Históricamente el melanoma no ha sido tratado ampliamente con terapias adyuvantes. Esto era en gran parte debido a la ausencia de opciones de tratamiento sistémico eficaces. El interferón alfa (IFN- α) se estudió en muchos esquemas diferentes (dosis alta, dosis intermedia, dosis baja, IFN- α pegilado, con o sin inducción, o terapia de mantenimiento más corta o más larga), pero en general el efecto fue mínimo (27, 28, 29, 30). En España el tratamiento adyuvante disponible para pacientes con melanoma de alto riesgo de recidiva, hasta la autorización de los fármacos anti-PD-1, ha sido el IFN- α , el cual tenía un uso muy limitado por su elevada toxicidad y escaso beneficio terapéutico. En un metaanálisis (31), donde se analizaron varios estudios con IFN- α como terapia adyuvante en melanoma con alto riesgo de recidiva, se observó un modesto beneficio del IFN- α comparado al placebo: para la SG fue de 3% y 2,8%, y para la SLR fue de 3,5% y 2,7%, a los 5 y 10 años respectivamente. No hubo evidencias de que el beneficio del IFN- α difiriera según la dosis, la duración del tratamiento, la edad, el género, el lugar del tumor primario, el estadio de la enfermedad. Solo hubo evidencia de mayor beneficio obtenido en aquellos pacientes con tumor ulcerado. En otro 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; IC95%: 0,78; 0,87; $p < 0,00001$) y en menor medida en SG, en comparación con la observación (SLE: y SG: HR 0,91; IC95%: 0,85; 0,97; $p = 0,003$) (32).

En estadios más avanzados del melanoma respecto a la indicación objeto de este informe de posicionamiento terapéutico, actualmente están autorizados fármacos anti-PD-1: pembrolizumab, nivolumab, y la asociación de dabrafenib (inhibidor de la quinasa BRAF) en población con mutación BRAF V600 y trametinib (inhibidor de las quinasas MEK1 y MEK2), también en población con mutación BRAF V600.

Recientemente, nivolumab ha recibido autorización para extender su indicación como tratamiento único en adultos y adolescentes a partir de los 12 años que padecen melanoma en estadio IIB o IIC, así como melanoma con afectación ganglionar o enfermedad metastásica, siempre y cuando hayan sido sometidos a una resección completa. Esta ampliación se basa principalmente en los resultados del estudio CheckMate76K, un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (33, 34, 35). El diseño del estudio guarda similitudes con el estudio KEYNOTE-716, incluyendo la variable principal y las principales variables secundarias, así como los criterios de inclusión. Además, la población estudiada presentaba características similares a las del estudio KEYNOTE-716, en cuanto a edad, sexo, raza y las proporciones de los diferentes estadios de la enfermedad.

En un análisis primario intermedio predefinido (con un seguimiento mínimo de 7,8 meses), se observó una mejora estadísticamente significativa en la SLR al comparar nivolumab con placebo, con un HR de 0,42 (IC 95%: 0,30; 0,59; $p < 0,0001$). En un análisis descriptivo posterior de la SLR (con un seguimiento mínimo de 15,6 meses y una mediana de seguimiento de aproximadamente 24 meses), nivolumab siguió mostrando mejoría en la SLR con un HR de 0,53 (IC 95%: 0,40; 0,71). La reducción de recurrencias se atribuyó principalmente a menos recurrencias a distancia (8,4% frente a 14,8%) y regionales (3,0% frente a 8,7%) a favor de nivolumab.

Este beneficio en la SLR se observó de manera consistente en todos los subgrupos relevantes, incluyendo estadio de la enfermedad, categoría T y edad. Los datos sobre la supervivencia global aún no son concluyentes y se espera su publicación en marzo de 2029.

A pesar de la ausencia de adolescentes mayores de 12 años en el estudio CheckMate 76K, se aplicaron los principios de extrapolación para respaldar la ampliación de la indicación a pacientes mayores de 12 años. En este contexto, el

estudio CheckMate 238 se presentó como un respaldo, siendo un ensayo de fase III, doble ciego y controlado con ipilimumab, para evaluar la eficacia de nivolumab versus ipilimumab en pacientes con melanoma en estadio IIIb/c o estadio IV que han sido sometidos a resección completa y tienen alto riesgo de recurrencia.

Actualmente existen ensayos clínicos fase III en marcha, para la misma indicación objeto de este informe, con la combinación encorafenib & binimetinib en población con mutación BRAF V600 (36).

Pembrolizumab es el primer fármaco de inmunoterapia autorizado en la UE para adyuvancia en melanoma en estadio IIB/C. Sus datos de eficacia y seguridad provienen de un único ensayo pivotal, KEYNOTE-716 es un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo en el que la población incluida representa a la población real en la práctica clínica para el melanoma cutáneo de alto riesgo en estadio IIB/IIC y que hayan sido sometidos a resección completa. Hubo una mayor representación de los pacientes en estadio IIB (64%), si bien las características de los pacientes se consideran representativas de la población de pacientes con melanoma en estadios IIB-IIC, que generalmente presentan buen estado general y ausencia de sintomatología relacionada con la neoplasia. La expresión de PD-1 y el estado de mutación BRAF 600V no fueron utilizados como factor de estratificación. Aunque la medición de estos marcadores no se realiza de forma rutinaria en la práctica clínica para el melanoma en estadio II, debido a la falta actual de tratamientos adyuvantes autorizadas en este entorno clínico (ya sea inmunológico o dirigido), la recopilación de información sobre estos biomarcadores habría proporcionado una caracterización del efecto del tratamiento en la población objetivo mediante un análisis subgrupos apropiado. Debido a la disponibilidad limitada de muestras de tejido en el estudio KEYNOTE-716, el TAC no consideró valioso recopilar datos sobre sobre estos aspectos; además, informó que en el estudio KEYNOTE-054 no se encontraron diferencias respecto a la SLR y la SLMD ligadas a las mutaciones BRAF y el estado de expresión de PD-L1. Los resultados positivos de este estudio, aun siendo todavía algo inmaduros (en el último análisis intermedio la mediana de seguimiento era de 26,9 meses) y sin datos para SG, se han considerado lo suficientemente relevantes como para obtener la opinión positiva del CHMP de la EMA como adyuvante en el melanoma estadio IIB/IIC.

La principal variable de eficacia utilizada para medir la eficacia de la terapia adyuvante fue la SLR, no obstante, la SG es la variable clínicamente más significativa, pero tiene el inconveniente de requerir tiempos de seguimiento muy amplios y de estar influenciada por las líneas de tratamiento subsecuentes, especialmente en el entorno de adyuvancia. Una variable de eficacia que se alcanza rápidamente como lo es la SLR puede potencialmente acelerar el proceso de autorización del nuevo fármaco. Además, en el entorno específico de adyuvancia, un criterio de valoración que no está influenciado por los tratamientos posteriores proporciona una información más clara y limpia. La SLR fue recomendada como variable principal por la EMA tras una asesoría científica y es un resultado también valorado como relevante por los pacientes con melanoma en estadios precoces (24).

El AI1, con una mediana de seguimiento de 14,4 meses, se realizó con datos muy inmaduros debido a una baja cantidad de eventos (11,1% en el brazo de pembrolizumab y 16,8% para el grupo placebo) y una tasa de censura elevada a partir de los 3 meses; se observó una ventaja estadísticamente significativa de pembrolizumab frente al placebo (HR=0,65; IC95%: 0,46; 0,92; p=0,00658). Un análisis de sensibilidad que incluyó nuevos melanomas primarios, como parte del análisis de la SLR, confirmó esta ventaja del pembrolizumab. A pesar de la significancia estadística alcanzada, los resultados fueron difíciles de interpretar para establecer un beneficio del tratamiento, ya que los intervalos de confianza se solaparon en todos los puntos de tiempo y a los 24 meses la tasa de eventos se volvió incluso desfavorable en el grupo de pembrolizumab en comparación con el placebo (69,4 % frente a 73,8 % en SLR). Además, un tercio del total de pacientes seguía recibiendo la medicación del estudio, lo que implica una falta de tiempo de observación suficiente en la población del estudio para distinguir el efecto curativo de un efecto retardado.

En el AI2, con una mediana de seguimiento de 20,9 meses, los resultados de la SLR mostraron un 14,8% de recurrencia en el grupo de pembrolizumab y un 23,5% en el grupo placebo (HR=0,61, IC95%: 0,45; 0,82, p=0,00046). Los resultados

de este AI2 confirmaron lo observado en el AI1, además, tal como se observó en el AI1, esta reducción en la recurrencia fue observada tanto en la loco-regional como en la distante. Este AI2 representa el análisis final preespecificado de la SLR, según el protocolo de análisis estadístico.

Los resultados más actualizados del estudio KEYNOTE-716 corresponden a su AI3, con una mediana de seguimiento de 26,9 meses. Se observó un 12,9% de eventos en el brazo de pembrolizumab y un 28,4% en el brazo de placebo, pembrolizumab demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLR vs. placebo en la población ITT (HR=0,64; IC95%: 0,50; 0,84). En este AI3, se presentaron también datos, aun inmaduros, de SLMD que mostraron una reducción estadísticamente significativa de eventos en el grupo de pembrolizumab comparado al grupo placebo (HR=0,64; IC95%: 0,47; 0,88; p=0,00292). Los datos de SG, la variable más relevante clínicamente, no han sido analizados y se espera que sean publicados en el cuarto trimestre de 2028, si bien el cruzamiento a pembrolizumab permitido por el estudio y la posibilidad de tratamiento dirigido en los pacientes con tumores con mutación de BRAF podría limitar el impacto en SG y hacer necesario un mayor seguimiento.

La elección del comparador (placebo) está en línea con el estándar de atención actual, considerando que la vigilancia activa generalmente se adopta tras la cirugía del melanoma. El IFN- α es el único tratamiento autorizado para el melanoma en estadio II hasta la fecha, pero no se recomienda generalmente debido al beneficio marginal en la SG a pesar de su toxicidad significativa.

En cuanto a la calidad de vida, evaluada utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L, no se observaron diferencias entre los grupos de pembrolizumab y placebo. Aunque esta variable fue exploratoria, el diseño doble ciego, los niveles equiparables de cumplimentación entre ambas ramas y la consistencia en las dos escalas utilizadas, apoyan la validez en los resultados.

El análisis de subgrupos del AI1 mostró eficacia similar en los estratos preespecificados, con una tendencia de una eficacia más atenuada según se incrementa el estadio T (T3a HR:0,5; T4a HR:0,69; T4b HR:0,77) y que es más evidente según el estadio del cáncer (IIB HR:0,44; IC95%: 0,27; 0,2; IIC HR:0,94; IC95%: 0,56; 1,59), aunque este último análisis no estaba preespecificado. El menor número de pacientes del subgrupo estadio IIC comparado con el subgrupo IIB (340 vs. 625) podría haber limitado la detección del efecto del tratamiento y hay que tener en cuenta la falta de potencia estadística en todos los subgrupos. A pesar de esta limitación, los resultados del AI2 y AI3 consolidaron lo observado en el AI1 respecto a una mejor eficacia en pacientes en estadio IIB y en la población por intención de tratar.

Del estudio KEYNOTE-716 no se pueden obtener datos de eficacia y seguridad en pacientes de 12 a 17 años de edad, solo 2 pacientes participaron en el estudio. El TAC alega similitudes en los aspectos biológicos de la enfermedad y la farmacocinética de pembrolizumab entre adultos y niños como base para una estrategia puente que tiene como objetivo extender el uso de pembrolizumab a adolescentes mayores de 12 años tanto en el entorno adyuvante de estadio II como de estadio III, y como tratamiento para melanoma avanzado (estadio IV). Los principales argumentos para establecer esta similitud se basan en que las alteraciones histológicas y genéticas son similares entre los adultos y los adolescentes >12 años, al igual que los factores de pronóstico y la respuesta al tratamiento farmacológico. Las observaciones clínicas sobre la eficacia son actualmente muy limitadas y no concluyentes, en realidad muestran una tendencia negativa en términos de respuesta. A su vez, la estrategia puente propuesta en apoyo de una indicación pediátrica actualmente carece de evidencia directa de las relaciones exposición-respuesta en el melanoma adolescente. Sin embargo, el CHMP de la EMA reconoce la similitud biológica de la enfermedad y proporciona apoyo a la extrapolación propuesta por el TAC. Respecto a la farmacología, solo se puede sacar una conclusión indirecta sobre la exposición-respuesta basada en la similitud demostrada en la relación exposición-respuesta y el perfil farmacocinético entre pacientes adultos y pediátricos en cLH, y la suposición de que la relación exposición-respuesta plana observada en adultos en múltiples tipos de tumores es conservado en pacientes pediátricos en todas las indicaciones.

El TAC presentó los siguientes estudios como apoyo al estudio KEYNOTE-716:

- KEYNOTE-054: estudio fase III diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de pembrolizumab como tratamiento adyuvante de adultos con melanoma en estadio III completamente reseccionado y con afectación de los ganglios linfáticos. Comparte una metodología y variables de eficacia similares al KEYNOTE-716. Los resultados respecto a la variable SLR, con mediana de seguimiento de casi 5 años, muestran una HR de 0,61 (IC 95%; 0,51; 0,72) (22). Se ha observado que no se produce efecto rebote al finalizar el tratamiento, lo que disminuye la incertidumbre sobre una posible pérdida del beneficio del tratamiento tras su finalización.
- KEYNOTE-051: estudio fase I/II en niños con melanoma avanzado o tumor sólido avanzado PD-L1 positivo recidivante o refractario o linfoma.

En cuanto al perfil de seguridad de pembrolizumab, durante el estudio KEYNOTE-716 no se observaron nuevas señales de seguridad y estuvo en línea con el previamente conocido, con una menor incidencia de EA grado 3-5, EA graves y EA relacionados con el fármaco con resultado de fallecimiento, respecto al estudio previo KEYNOTE-054. Esto podría ser explicado por la menor edad, el mejor estado clínico y la naturaleza de la enfermedad de los pacientes en estudio KEYNOTE-716 (sin evidencia de metástasis y mejor estado ECOG). Los EA relacionados con el pembrolizumab más frecuentes (incidencia >10%) fueron prurito, fatiga, diarrea, rash, hipotiroidismo y artralgia. Estos fueron consistentes con lo notificado en el estudio KEYNOTE-054, no obstante, los EA endocrinos: hipotiroidismo e hipertiroidismo se han observado con mayor frecuencia en el KEYNOTE-716. Hubo un incremento de la incidencia de los EA grado 3-5, EA grado 3-5 relacionados con el fármaco y EA graves relacionados con la edad; la tolerabilidad en ≥ 75 años se redujo particularmente. La consideración de la toxicidad a largo plazo, especialmente en lo relativo a problemas endocrinos crónicos, es especialmente relevante en el contexto adyuvante y debe ser considerada en el balance de riesgo-beneficio (37).

Se desconocen las toxicidades a largo plazo asociadas al tratamiento de inhibidores de check points en la población adolescente. La EMA ha acordado con el TAC un plan de investigación pediátrico.

La elección del placebo como comparador se considera aceptable ya que en el momento de iniciarse el estudio no había un tratamiento estándar aceptado para los pacientes en estadio IIB/C. Aunque el IFN- α hubiera sido también aceptable, este no se utiliza ya en la práctica clínica debido a su toxicidad y escaso beneficio clínico, además de su no disponibilidad actual en España. 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 y está de acuerdo con las recomendaciones de la EMA para la realización de estudios de adyuvancia en melanoma y con las directrices de la EMA para el desarrollo clínico de medicamentos antineoplásicos (38).

No se ha localizado comparaciones directas o indirectas de en la indicación objeto de este informe entre pembrolizumab y nivolumab.

Conclusión

Pembrolizumab ha sido autorizado como monoterapia en la indicación de tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes mayores de 12 años con melanoma en estadios IIB / IIC o III (AJCC 8ª edición) y que hayan sido sometidos a resección completa. Los datos de eficacia proceden del estudio KEYNOTE-716, muestran resultados estadísticamente significativos para sus análisis intermedios de la variable principal de eficacia SLR, en su AI2 con HR=0,61 (IC95%: 0,45; 0,82) y p=0,00046. En su último análisis, AI3, su HR=0,64 (IC95%: 0,50; 0,84); en este último AI3 también se obtuvieron los primeros datos, aun inmaduros, de la SLMD con una HR=0,64 (IC95%: 0,47; 0,88) y p=0,00292, consistentes con la SLR. Estos resultados se consideran un beneficio clínico relevante, si bien, considerados individualmente, los resultados de SLR podrían ser limitados, los datos de SLMD se basan en un análisis intermedio y los resultados de SG

aún no han sido obtenidos. Este último dato es el que posee una mayor relevancia clínica, pero en el escenario adyuvante será necesario un seguimiento más prolongado para determinar si existen diferencias en SG.

El análisis de subgrupos preespecificados ha mostrado consistencia en todos los subgrupos analizados.

En el análisis de subgrupos, se observó un efecto similar a lo largo de los distintos subgrupos preespecificados, siendo consistente con la población ITT. La aparente diferencia para el subgrupo T4b carece de interacción, por lo que sugiere que estas diferencias son compatibles con el azar.

No se observaron nuevas señales respecto a la seguridad, los EA observados fueron generalmente manejables y de grado 1-2. Sin embargo, la tasa de abandonos de tratamiento por EA fue significativamente mayor en el grupo de pembrolizumab, además se observó una mayor incidencia de EA de especial interés principalmente relacionados con alteraciones endocrinas (hipotiroidismo e hipertiroidismo) y de discontinuaciones debido a EA relacionados con el fármaco, posiblemente, debido a la mayor exposición de los pacientes en el estudio KEYNOTE-716 que en estudios anteriores. Tampoco se observaron nuevas señales de seguridad en la población pediátrica al comparar los datos con la población adulta. Sin embargo, los resultados de seguridad presentados son limitados debido al bajo número de pacientes adolescentes incluidos que impiden obtener conclusiones firmes y se desconocen las toxicidades a largo plazo asociadas al tratamiento con inhibidores de puntos de control. En el caso de la población adolescente, los datos de eficacia se basan principalmente en la similitud de la enfermedad en adultos y extrapolando los resultados obtenidos en adultos y en adolescentes en otros estudios para otras indicaciones, si bien, los resultados de SLR aportados ya permiten considerar un beneficio clínico relevante, están pendientes resultados de SLR y SG a más largo plazo.

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

Al no disponer de comparaciones directas o indirectas frente a nivolumab no es posible establecer la superioridad de uno frente al otro.

Pembrolizumab se considera una opción alternativa terapéutica a nivolumab, y una opción de tratamiento superior a la observación en términos de supervivencia libre de recaída en pacientes mayores de 12 años con melanoma en estadio IIB/IIC (T3 - T4a, N0 tras biopsia de ganglio centinela) o III totalmente reseccionado. Su uso debería restringirse a pacientes sin contraindicaciones para inmunoterapia y con buena situación funcional (ECOG 0-1 en mayores de 18 años, KPS \geq 50 para pacientes entre 16 y 18 años y LPS \geq 50 para menores de 16 años). Dada las incertidumbres sobre el impacto en supervivencia global, se recomienda una información detallada y personalizada al paciente sobre beneficios potenciales y riesgos de toxicidad.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM), la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPC) y la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Pembrolizumab	Nivolumab
Presentación	25 mg/ml concentrado para solución para perfusión.	10 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
Posología	<p>En adultos es 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p> <p>En pacientes pediátricos a partir de 12 años de edad con melanoma es 2 mg/kg de peso corporal (hasta un máximo de 200 mg) cada 3 semanas, administrada mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos.</p> <p>Para el tratamiento adyuvante del melanoma se debe administrar hasta recidiva de la enfermedad, toxicidad inaceptable o una duración del tratamiento de hasta un año</p>	<p>Adultos y adolescentes (a partir de 12 años y con un peso mínimo de 50 kg): 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos o 480 mg cada 4 semanas durante 60 minutos o durante 30 minutos</p> <p>Adolescentes (a partir de 12 años y con un peso inferior a 50 kg): 3 mg/kg cada 2 semanas durante 30 minutos o 6 mg/kg cada 4 semanas durante 60 minutos</p>
Indicación aprobada en FT o no	En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con melanoma en estadio IIB, IIC o III y que hayan sido sometidos a resección completa	En monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante en adultos y adolescentes a partir de 12 años con melanoma en estadio IIB o IIC o melanoma con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica que hayan sido sometidos a resección completa
Efectos adversos	<p>Muy frecuentes: anemia, Reacción asociada a la perfusión, hipotiroidismo, apetito disminuido, cefalea, disnea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito, erupción, fatiga, astenia, edema*, pirexia</p> <p>Frecuentes: infección del tracto urinario, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, hipertiroidismo, hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia, mareo, neuropatía periférica, letargia, disgeusia, neumonitis, colitis, boca seca, hepatitis, reacciones cutáneas graves, eritema, dermatitis, piel seca,</p> <p>vitiligo, eczema, alopecia, dermatitis acneiforme,</p>	<p>Muy frecuentes: infección del tracto respiratorio superior, linfopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, disminución del apetito, hiperglucemia, cefalea, taquicardia, fibrilación auricular, disnea, tos, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, erupción, prurito, dolor musculoesquelético, artalgia, elevación de la AST, hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de la fosfatasa alcalina, elevación de la creatinina, elevación de la ALT, elevación de la lipasa, hiperpotasemia, elevación de la amilasa, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipercalcemia</p>

	miositis , dolor en una extremidad, artritis, alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, hipercalcemia, bilirrubina elevada en sangre, creatinina en sangre elevada	Frecuentes: neumonía , bronquitis, reacción relacionada con la perfusión (incluido el síndrome de liberación de citocinas), hipersensibilidad (incluyendo reacción anafiláctica), hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, neuropatía periférica, mareo, visión borrosa, ojo seco, neumonitis , derrame pleural, colitis , estomatitis, boca seca, artritis, dolor, dolor torácico, edema, elevación de la bilirrubina total, hipernatremia, hipermagnesemia
Utilización de recursos*	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día
Conveniencia**	Administración vía intravenosa.	Administración vía intravenosa.

Tabla 2. Resultados de la SLR en el AI; población ITT

Tratamiento	N	Número de eventos (%)	Personas-mes	Tasa de eventos/ 100 personas-mes	Mediana SLR (meses) (IC95%)	Tasa SLR en mes 6 en % (IC95%)
Pembrolizumab	487	54 (11,1)	5807,1	0,9	NA (22,6; NA)	95,4 (93,0; 97,0)
Placebo	489	82 (16,8)	5815,5	1,4	NA(NA; NA)	93,5 (90,9; 95,4)
Comparación Pembrolizumab vs. Placebo					HR (IC95%)	p-valor
					0,65 (0,46; 0,92)	0,00658

NA: No alcanzado

Tabla 3. Tasas estimadas de SLR a lo largo del tiempo en el AI; población ITT

	Pembrolizumab (N=487) %(IC95%)	Placebo (N=489) %(IC95%)
Tasa SLR en un punto del tiempo		
6 meses	95,4 (93,0; 97,0)	93,5 (90,9; 95,4)
12 meses	90,5 (87,1; 93,0)	83,1 (79,0; 86,5)

18 meses	83,3 (77,8; 87,5)	76,6 (71,2; 81,1)
24 meses	69,4 (49,0; 83,0)	73,8 (65,7; 80,2)

Figura 1. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier de la SLR en el AI1; población ITT

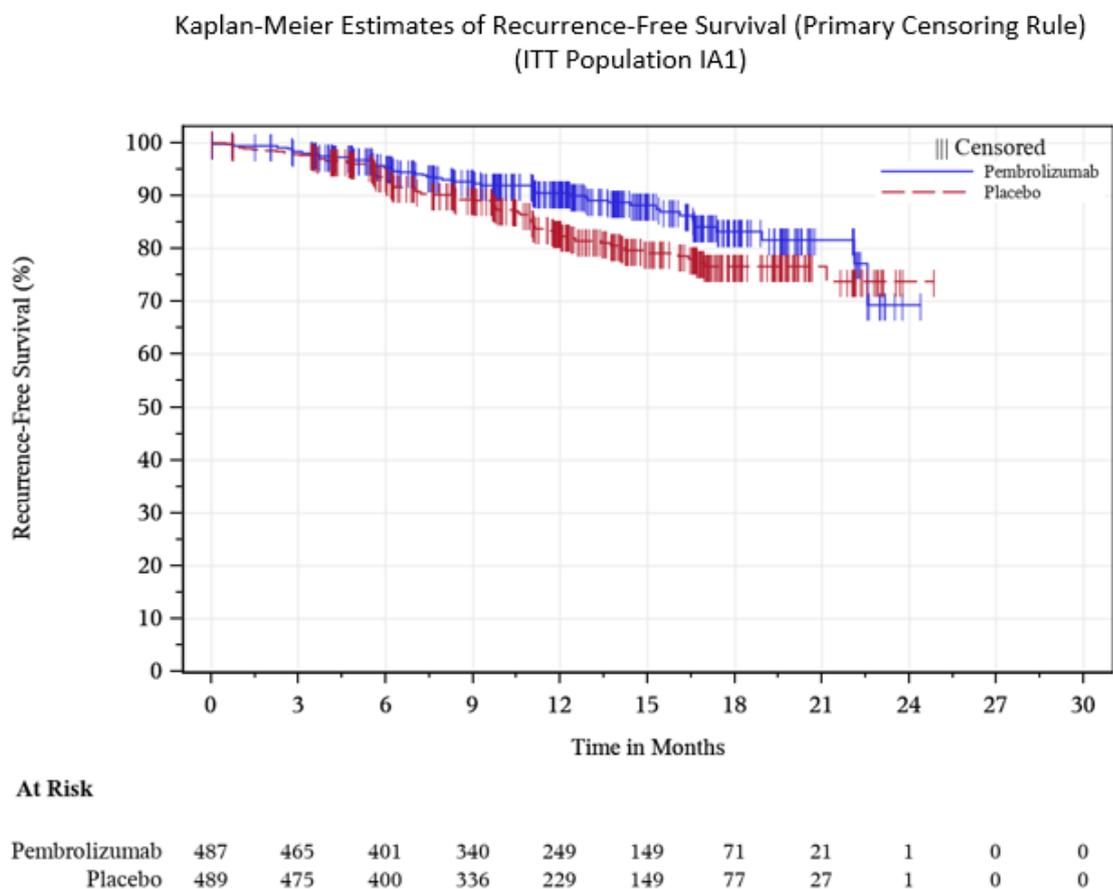


Tabla 4. Resultados de la SLR en el AI2; población ITT

Tratamiento	N	Número de eventos (%)	Personas-mes	Tasa de eventos/ 100 personas-mes	Mediana SLR (meses) (IC95%)	Tasa SLR en mes 18 en % (IC95%)
Pembrolizumab	487	72 (14,8)	8282,2	0,9	NA (NA; NA)	85,8 (82,0; 88,9)
Placebo	489	115 (23,5)	8105,5	1,4	NA(29,9; NA)	77,0 (72,6; 80,7)
Comparación Pembrolizumab vs. Placebo					HR (IC95%)	p-valor
					0,61 (0,45; 0,82)	0,00046

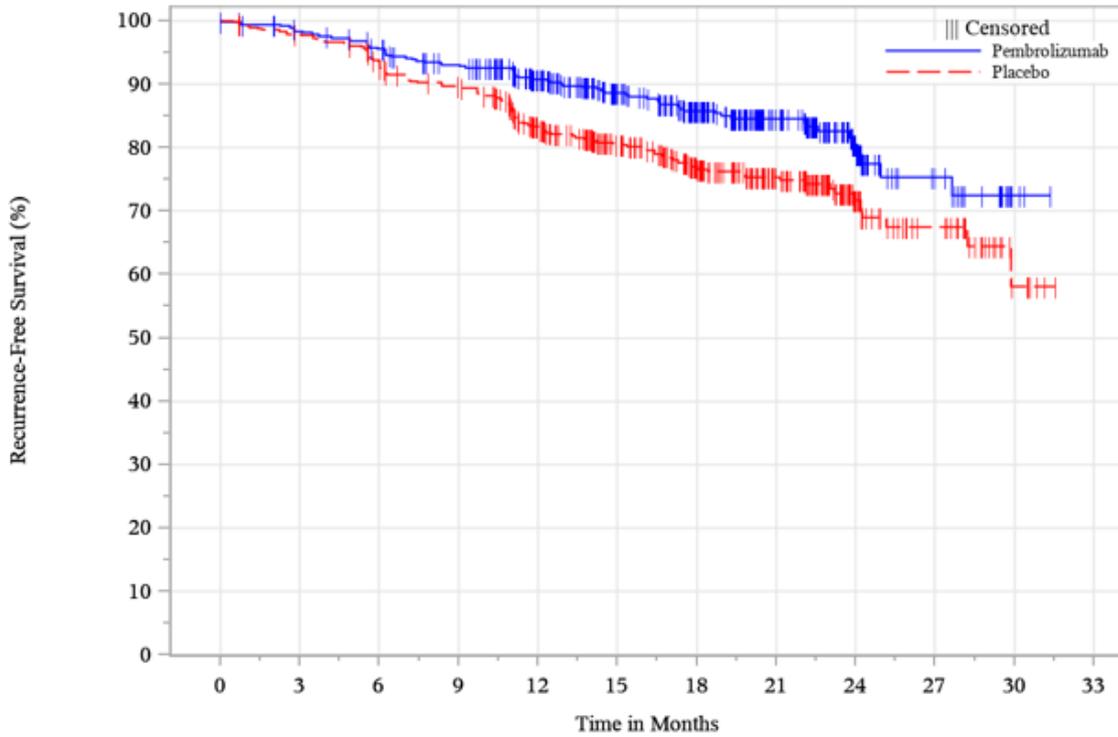
NA: No alcanzado

Tabla 5. Patrones de recurrencia en el AI2; población ITT

	Pembrolizumab (n=487)	Placebo (n=489)	Total (n=976)
Tipo del primer evento en el análisis SLR - n , (%)			
Sin evento	415 (85,22)	374 (76,48)	789 (80,84)
Evento	72 (14,78)	115 (23,52)	187 (19,16)
• Local/Regional/Locoregional	38 (7,80)	50 (10,22)	88 (9,02)
• Distante	31 (6,37)	60 (12,27)	91 (9,32)
• Muerte	3 (0,62)	5 (1,02)	8 (0,82)

Figura 2. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier de la SLR en el AI2; población ITT

**Kaplan-Meier Estimates of Recurrence-Free Survival (Primary Censoring Rule)
(ITT Population IA2)**



At Risk

Pembrolizumab	487	471	454	432	369	300	229	149	60	28	3	0
Placebo	489	476	451	425	352	273	213	151	63	34	6	0

Tabla 6. Resultados de la SLR en el AI3; población ITT

Tratamiento	N	Número de eventos (%)	Personas-mes	Tasa de eventos/ 100 personas-mes	Mediana SLR (meses) (IC95%)	Tasa SLR en mes 18 en % (IC95%)
Pembrolizumab	487	95 (19,5)	10653,6	0,9	37,2 (NA; NA)	86,1 (82,6; 88,9)
Placebo	489	139 (28,4)	10200,7	1,4	NA(NA; NA)	77,8 (73,7; 81,2)
Comparación Pembrolizumab vs. Placebo					HR (IC95%)	
					0,64 (0,50; 0,84)	

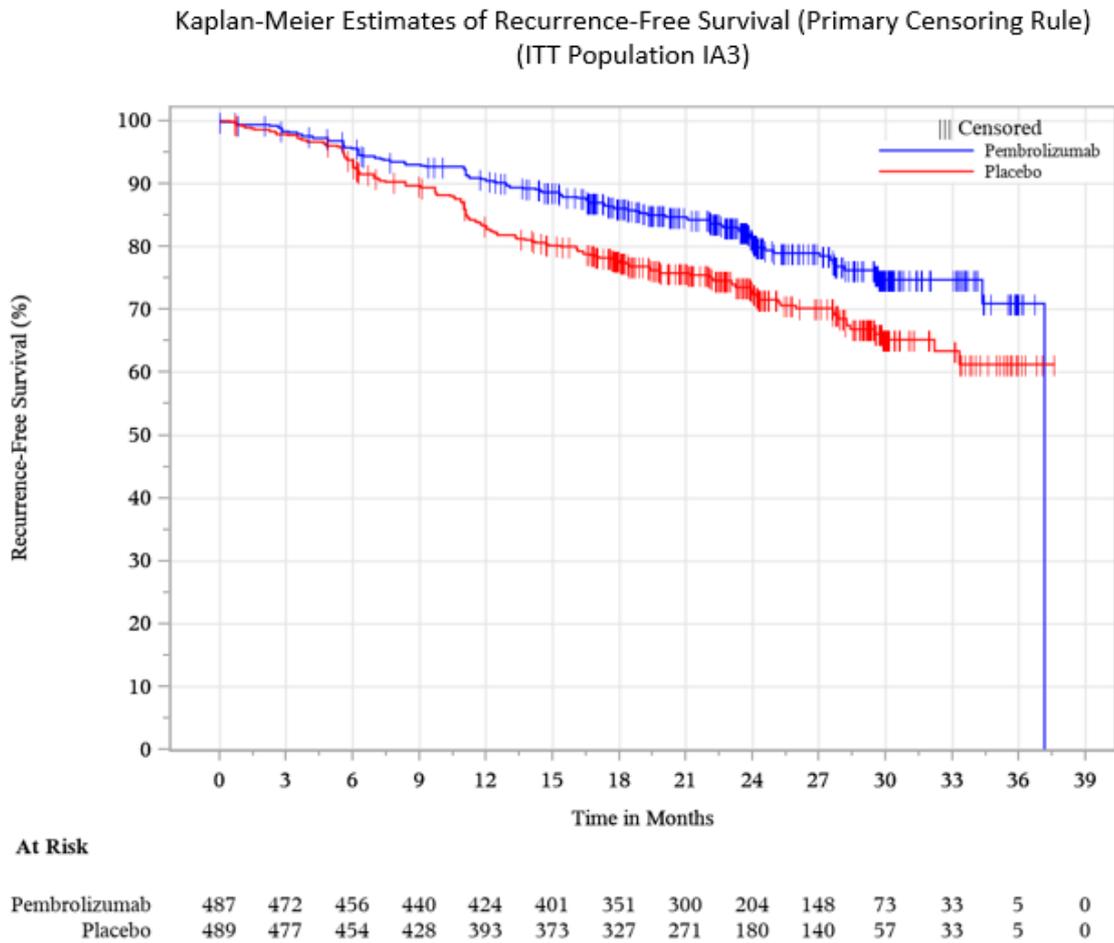
NA: No alcanzado

Tabla 7. Resultados de la SLMD en el AI3; población ITT

Tratamiento	N	Número de eventos (%)	Personas-mes	Tasa de eventos/ 100 personas-mes	Mediana SLMD (meses) (IC95%)	Tasa SLMD en mes 18 en % (IC95%)
Pembrolizumab	487	63 (12,9)	11100,8	0,6	NA (NA; NA)	92,7 (89,9; 94,7)
Placebo	489	95 (19,4)	10870,0	0,9	NA(NA; NA)	86,5 (83,1; 89,3)
Comparación Pembrolizumab vs. Placebo					HR (IC95%)	p-valor
					0,64 (0,47; 0,88)	0,00292

NA: No alcanzado

Figura 3. Representación gráfica del estimador de Kaplan–Meier de la SLR en el AI3; población ITT



Referencias

1. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al; 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.c
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492.
3. Keung EZ, Gershenwald JE. The eighth edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) melanoma staging system: implications for melanoma treatment and care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Aug;18(8):775-784.
4. Fonseca IB, Lindote MVN, Monteiro MR, Doria Filho E, Pinto CAL, Jafelicci AS, et al. Sentinel Node Status is the Most Important Prognostic Information for Clinical Stage IIB and IIC Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2020 Oct;27(11):4133-4140.
5. Mays MP, Martin RC, Burton A, Ginter B, Edwards MJ, Reintgen DS, et al. Should all patients with melanoma between 1 and 2 mm Breslow thickness undergo sentinel lymph node biopsy? *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1535-44.
6. 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 Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):472-492.
7. Del Fiore P, Russo I, Ferrazzi B, Monico AD, Cavallin F, Filoni A, et al. Melanoma in Adolescents and Young Adults: Evaluation of the Characteristics, Treatment Strategies, and Prognostic Factors in a Monocentric Retrospective Study. *Front Oncol*. 2021 Sep 16;11:725523
8. Majem M, Manzano JL, Marquez-Rodas I, Mujika K, Muñoz-Couselo E, Pérez-Ruiz E, de la Cruz-Merino L et al. SEOM clinical guideline for the management of cutaneous melanoma (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):948-960.
9. Las cifras del cáncer en España (2022). SEOM. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Última consulta: 20/07/2022]
10. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin Cancer Incidence and Mortality in Spain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016 May;107(4):318-28.
11. Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Molina-Leyva A, Gilaberte Y, Fernández-Crehuet P, Husein-ElAhmed H, et al. Outpatient Dermatological Diagnoses in Spain: Results From the National DIADERM Random Sampling Project. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2018 Jun;109(5):416-423.
12. Garbe C, Keim U, Amaral T, Berking C, Eigentler TK, Flatz L, et al. Prognosis of Patients With Primary Melanoma Stage I and II According to American Joint Committee on Cancer Version 8 Validated in Two Independent Cohorts: Implications for Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 10;40(32):3741-3749.
13. Ficha técnica de Keytruda® (pembrolizumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/productinformation/keytruda-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 20/07/2022]
14. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en adyuvancia de melanoma. https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_15-2022-Keytruda.pdf
15. European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Keytruda® (EMA/574905/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0111-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Última consulta: 20/07/2022]
16. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A et al. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol*. 2020 Jan;16(3):4429-4438.
17. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729.
18. Adjuvant Therapy With Pembrolizumab Versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE-716). NCT03553836. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836> [Última consulta: 20/07/2022]

19. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. Disponible en: <https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/> [Última consulta: 20/07/2022]
20. KEYNOTE-716 Supplemental Statistical Analysis Plan (sSAP) Disponible en https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/36/NCT03553836/SAP_001.pdf. [Última consulta: 20/07/2022]
21. Adjuvant Immunotherapy With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594> [Última consulta: 20/07/2022]
22. Eggermont AMM, Kicinski Michal, Blank Christian U, Mandala Mario, Long Georgina V, Atkinson Victoria, et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. NEJM Evidence 2022; DOI: 10.1056/EVIDoa2200214
23. A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332668> [Última consulta: 20/07/2022]
24. NICE. Final appraisal document Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma. Acceso (octubre-2022) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10786/documents/final-appraisal-determination-document>
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma: Cutaneous Version 3.2022 — April 11, 2022. Disponible en: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf [Última consulta: 10/11/2022]
26. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards v1.1. Pembrolizumab as adjuvant treatment of patients with stage IIB or IIC melanoma following complete resection. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-339-1> [Última consulta: 20/07/2022]
27. Agarwala, S.S.; Lee, S.J.; Flaherty, L.E.; Smylie, M.; Keord, R.F.; Carson, W.E.; et al. Randomized phase III trial of high-dose interferon alfa-2b (HDI) for 4 weeks induction only in patients with intermediate- and high-risk melanoma (Intergroup trial E 1697). J. Clin. Oncol. 2011, 29, 8505
28. Eggermont, A.; Suciú, S.; Santinami, M.; Testori, A.; Kruit, W.H.; Marsden, J.; et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: Final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008, 372, 117–126.
29. Grob, J.-J.; Dréno, B.; De La Salmoniere, P.; Delaunay, M.; Cupissol, D.; Guillot, B.; et al. Randomised trial of interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. Lancet 1998, 351, 1905–1910.
30. Pectasides, D.; Dafni, U.; Bafaloukos, D.; Skarlos, D.; Polyzos, A.; Tsoutsos, D.; et al. Randomized Phase III Study of 1 Month Versus 1 Year of Adjuvant High-Dose Interferon Alfa-2b in Patients With Resected High-Risk Melanoma. J. Clin. Oncol. 2009, 27, 939–944.
31. Ives NJ, Suciú S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al; International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. Eur J Cancer. 2017 Sep;82:171-183.
32. 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).
33. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Versus Placebo After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099251> [Última consulta: 2029/0711/20232]
34. Ficha técnica de Opdivio® (Nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf [Última consulta: 29/11/2023]
35. European Medicines Agency. European Public Assessment Report-Variation. Opdivio® (Nivolumab). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0130-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Última consulta: 29/11/2023]
36. Adjuvant encorafenib & binimetinib vs. placebo in resected stage II BRAF V600E/K mutated melanoma: a randomized triple-blind Phase III Study in collaboration with the EORTC Melanoma Group. Disponible en: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-000743-41/IT> [Última consulta: 20/07/2022]

37. Higham CE, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Fitzgerald CT, Trainer PJ, Eggermont AMM, Lorigan P. Adjuvant immunotherapy: the sting in the tail. *Eur J Cancer*. 2020 Jun;132:207-210.

38. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP/205/95 Rev.6) Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf. [Última consulta: 20/07/2022]