
Dabrafenib en combinació amb trametinib, nivolumab i pembrolizumab per al tractament adjuvant del melanoma

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament**

Data (26 de setembre de 2019; actualització Àrea econòmica abril 2022)

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro i Marta Trapero.
- Experts clínics externs: José Luís Manzano (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Institut Català d'Oncologia-Badalona), Eva Muñoz (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de la Vall d'Hebron) i Ana Arance (Servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Clínic).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Institut Català d'Oncologia: Javier Martínez Benavides i Sandra Fontanals Martínez.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Dabrafenib en combinació amb trametinib, nivolumab i pembrolizumab per al tractament adjuvant del melanoma. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.**

Paraules clau: nivolumab, pembrolizumab, dabrafenib, trametinib, melanoma, adjuvència.

Alguns drets reservats

© 2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1. Punts clau	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	6
2.1. Descripció del problema de salut	6
2.2. Tractament de la malaltia	7
3. Àrea descriptiva del medicament	9
3.1. Mecanisme d'acció	9
3.2. Indicacions i data d'autorització	10
3.3. Posologia i forma d'administració	10
3.4. Utilització en poblacions especials	11
3.5. Dades farmacocinètiques	11
4. Evidència disponible	12
5. Avaluació de l'eficàcia	12
5.1. Assaigs clínics	12
6. Avaluació de la seguretat	21
6.1. Esdeveniments adversos	21
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions	23
6.3. Pla de gestió de riscos	26
7. Validesa interna i aplicabilitat	28
8. Àrea econòmica	31
8.1. Cost del tractament / cost incremental	31
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	32
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	33
Annex 2. Classificació TNM AJCC 7a vs. 8a edició	35
Annex 3. Glossari d'abreviacions	36
Bibliografia	37

1. Punts clau

- El melanoma representa el 4% de tots els tumors malignes de la pell, encara que és el responsable del 80% de les morts per aquest tipus de tumors. El pronòstic del melanoma no resecable o metastàtic disminueix bruscament, amb una mediana de supervivència dels pacients sense tractament de 6 a 9 mesos.
- L'objectiu principal del tractament adjuvant del melanoma és allargar el temps fins a la recaiguda i l'aparició de metàstasi, i allargar la supervivència.
- El tractament adjuvant o preventiu de la recaiguda es limitava a la radioteràpia, al tractament amb interferó o a l'observació. L'interferó va demostrar un benefici consistent respecte al retard de la recaiguda (HR de 0,61 a 0,78) enfront de l'observació, però sense benefici rellevant en la supervivència global (SG). El seu desfavorable perfil de seguretat fa que es tracti d'una opció terapèutica en desús.
- L'elecció del tractament sistèmic adjuvant enfront de l'observació per als pacients amb melanoma avançat ressecat depèn principalment del risc de recurrència i/o mort per malaltia. L'estadi IIIA és el grup de menor risc pel qual es considera el tractament adjuvant.
- Recentment, nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib-trametinib han obtingut l'aprovació de l'EMA per al tractament adjuvant del melanoma d'acord amb els resultats dels seus estudis pivot de fase 3: Checkmate 238, KEYNOTE-054 i Combi-AD, respectivament. Els pacients inclosos als respectius estudis presentaven melanoma d'alt risc completament resecat (i en el cas de dabrafenib-trametinib amb la mutació de BRAF V600, present aproximadament en el 45% dels melanomes).
- Nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib-trametinib han demostrat una millora estadísticament significativa de la supervivència lliure de recaiguda (SLR), variable principal dels estudis, en comparació amb placebo (braç control en els estudis de pembrolizumab i dabrafenib-trametinib) o enfront d'ipilimumab (braç control en l'estudi de nivolumab) com a tractament adjuvant en el melanoma cutani amb ganglis limfàtics positius després de la resecció completa.
- En el moment de l'avaluació no es disposava de dades de SG madures que ens permetin determinar l'impacte en la SG de l'augment de la SLR. Per a dabrafenib i trametinib es disposa de dades actualitzades, immadures, als 3 anys amb diferències estadísticament significatives.
- L'expressió de PD-L1, avaluada en els estudis de nivolumab i pembrolizumab, no s'ha demostrat que sigui un marcador predictiu de les respostes en l'adjuvència de melanoma.
- Actualment no es disposa de biomarcadors que permetin fer una millor selecció de la població de pacients que estaria més en risc i podria presentar millor resposta al tractament.
- Nivolumab i pembrolizumab han demostrat ser efectius independentment de la presència de la mutació BRAF V600. Tanmateix, no es disposa de dades comparatives directes d'eficàcia ni seguretat entre nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib amb trametinib en la població amb la mutació BRAF V600.

- Respecte al risc de toxicitat amb el tractament adjuvant, malgrat els fàrmacs anti-PD-1 i la teràpia inhibidora de BRAF/MEK s'associen amb taxes de toxicitat més baixes que les opcions de tractament adjuvant històriques (IFN alfa, bioquimioteràpia), es van observar EA de grau 3-4 (qualsevol causa) en un 25%-41% dels pacients tractats en els estudis i una petita proporció de pacients poden desenvolupar EA relacionats amb la immunitat durant tota la vida (irAEs).

El tractament adjuvant no va suposar diferències estadísticament significatives en les mesures de qualitat de vida respecte al braç control.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

Nivolumab i pembrolizumab

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

A data de publicació de l'Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT, dabrafenib en combinació amb trametinib disposa d'una resolució negativa de finançament al Sistema Nacional de Salut a Espanya.

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

El melanoma representa el 4% de tots els tumors malignes de la pell, encara que és el responsable del 80% de les morts per aquest tipus de tumors. És la forma més greu de càncer de pell i afecta els adults de totes les edats.

A Espanya, la incidència és del 2,21% segons dades de 2018. La incidència s'ha vist incrementada en les últimes dècades de manera contínua i afecta totes les edats. Aproximadament, la prevalença de melanoma als 5 anys a Espanya és 18.181 pacients amb una incidència de 5.319 casos per any i 1.171 morts a l'any.(1) Segons les estimacions de REDECAN, el nombre de casos nous de melanoma diagnosticats el 2019 serà de 6.205. (2)

A Catalunya, anualment es diagnostiquen i moren 10,7 i 2,4 homes de cada 100.000, respectivament, i 11,0 i 1,6 dones, respectivament. Des de 1994, la incidència d'aquest augmenta un 1,8% anual en els homes i es manté estable en les dones. La mortalitat es manté estable tant en homes com en dones. Es van detectar 878 casos nous de melanoma i la mortalitat va ser de 175 casos a l'any 2017. (3)

La presentació clínica del melanoma cutani varia segons el subtipus, però les característiques típiques es refereixen a l'asimetria de la lesió, als marges irregulars, al color i al diàmetre de les lesions.

Més del 90% dels melanomes es diagnostiquen com a tumors primaris sense cap evidència de metastasi. Aproximadament el 82-85% dels pacients amb melanoma debuten amb malaltia localitzada, 10-13% amb malaltia locoregional i el 2-5% amb malaltia metastàtica.

Els factors pronòstics histològics més importants per al melanoma primari sense metastasi són l'espessor vertical dels tumors (profunditat de Breslow), la presència d'ulceracions, la taxa de mitotització i el nivell d'invasió (nivell de Clark). A més, el pronòstic és pitjor quan els pacients són grans o de sexe masculí i quan el tumor es troba al tronc, al cap i al coll en comparació amb els melanomes de les extremitats.

Els melanomes poden metastatitzar-se per via limfàtica o hematògena. Al voltant de dos terços de les metastasis es limiten originalment a la zona de drenatge dels ganglis limfàtics regionals. Una metastasi regional pot aparèixer com a metastasi satèl·lit (fins a 2 cm del tumor primari), metastasi en trànsit (situada a la pell entre 2 cm del lloc del tumor primari i el primer node limfàtic), la micrometastasi a la regió ganglis limfàtics (identificats a través de biòpsia ganglionar sentinella) i metastasis ganglis regionals identificables clínicament.

La supervivència als 10 anys per a aquests tumors és del 75%-85%, amb un 10-20% dels casos que es converteixen en metastàtics amb un desenllaç mortal. No obstant, la taxa de supervivència del melanoma no resecable o metastàtic disminueix bruscament; la supervivència a 10 anys és del 30-50% per als pacients amb metastasis de satèl·lit i de trànsit, del 30 al 70% per als pacients amb micrometastasis de ganglis limfàtics i del 20-40% per a aquelles amb metastasis clínicament

aparents als ganglis regionals. Amb metàstasis a distància, el pronòstic és dolent amb una mediana de supervivència dels pacients sense tractament de 6 a 9 mesos. (4-6)

L'objectiu principal del tractament adjuvant del melanoma és allargar el temps fins a la recaiguda i l'aparició de metàstasi i allargar la supervivència.

Aproximadament el 45% dels pacients amb melanoma tenen una mutació activadora a la quinasa BRAF. Aquesta mutació activa constitutivament la proteïna BRAF i la transducció de senyals de la via avançada a la via RAF/MEK/ERK (via MAPK), que activa la proliferació i la supervivència de les cèl·lules canceroses.

Actualment, l'estadificació del melanoma es basa en els criteris de la vuitena edició del Comitè Mixt Cord-americà sobre Càncer (AJCC). No obstant, en el moment en què es van dur a terme els assaigs en adjuvència, s'emprava la setena edició. Les principals diferències en la vuitena edició actualitzada es relacionen amb la categorització "N", relativa als ganglis limfàtics i la terminologia de la malaltia nodal i es descriuen a l'annex 2. Amb la classificació actualitzada, la taxa de supervivència específica de melanoma a 5 anys oscil·la entre el 93% en l'estadi IIIA i el 32% en l'estadi IIID. A la setena edició, les taxes de supervivència específiques de melanoma de 5 anys per a pacients en estadi IIIA, IIIB i IIIC van ser del 78%, 59% i 40%, respectivament.

2.2. Tractament de la malaltia

En els pacients amb melanoma, la cirurgia, es considera un tractament potencialment curatiu sempre que sigui possible. Però quan l'estadi de la malaltia s'associa amb un augment de les recaigudes, la cirurgia té poques possibilitats de curar el pacient.

La cirurgia continua sent la pedra angular del tractament per als pacients amb melanoma d'estadi I-IIIB i també per als melanomes avançats locoregionals, incloent-hi la resecció de metàstasis de satèl·lit o de trànsit i la resecció de ganglis limfàtics regionals un cop detectats els ganglis positius. No obstant, el pronòstic dels pacients amb melanoma d'alt risc continua sent dolent amb taxes de supervivència a 5 anys del 40 al 80%.

Els pacients que presentin un gruix de malaltia de 4 o més mil·límetres, afectació de ganglis limfàtics amb metàstasi resecables, es consideren amb més risc de recaiguda després de la cirurgia.

El tractament adjuvant té com a objectiu prevenir la recaiguda i la propagació a òrgans distants i, en última instància, millorar la supervivència global. El pronòstic en aquests pacients varia segons l'extensió de l'afectació dels ganglis i la presència o no d'ulceracions en el tumor primari.

La incidència del melanoma amb afectació ganglionar és de 0,29 a 0,35 casos per 100.000 habitants, que representa un 7-10% dels pacients amb diagnòstic de melanoma. (7)

A més, a aquests diagnòstics "de novo" en estadi III, cal sumar els casos que recauen de forma locoregional des d'un altre estadi inicial (I o II), i s'estima que recauen sobre el 15% d'aquests pacients, i que el 75% de les recaigudes seran locoregionals.

Pel que fa a la incidència de malaltia metastàtica reseccable, no està ben establerta en la literatura, però es considera que és una situació infreqüent. El grup cooperatiu SWOG va trobar només 77 casos entre 18 centres en un període de 9 anys. (8)

La classificació de la malaltia té en compte el gruix del tumor, la implicació dels ganglis limfàtics i la presència o no de metàstasi, i el gruix del tumor és el criteri més significatiu a l'hora d'avaluar el pronòstic i el tractament. L'aparició d'ulceracions és un altre marcador histopatològic al qual se li associa un pitjor pronòstic.

A Espanya, el tractament adjuvant o preventiu de la recaiguda, es limitava a radioteràpia, al tractament amb interferó o a l'observació dels pacients. En els estudis controlats amb quimioteràpia adjuvant en pacients amb estadis II i III, la quimioteràpia no va demostrar cap avantatge terapèutic. En el cas de la radioteràpia, si bé s'observen beneficis a nivell de la supervivència lliure de recidiva (SLR) locoregional, no hi ha diferències en la supervivència global (SG) (9), i es limita així per a pacients amb recaiguda prèvia o afectació ganglionar extensa (tenint en compte el benefici-risc). No es recomana el tractament adjuvant fora del context d'un assaig clínic per a pacients amb malaltia en estadi I/II. (10)

D'altra banda, l'interferó alfa-2b, està aprovat des fa més de 20 anys a la Unió Europea (UE) per al tractament del melanoma d'estadi III després de la cirurgia. L'interferó va demostrar un benefici consistent respecte a la recaiguda (HR de 0,61 a 0,78) enfront de l'observació, però sense benefici en la SG. L'interferó s'associa a efectes tòxics considerables, incloent-hi fatiga, depressió i símptomes pseudogripals. La majoria dels pacients no completen l'any de tractament, amb una freqüència d'esdeveniments adversos (EA) de grau 3 o 4 superior al 65%, motiu pel qual ha quedat en un segon pla el tractament amb interferó.

Per als pacients amb melanoma avançat ressecat, recentment s'han autoritzat els fàrmacs anti-PD-1, nivolumab i pembrolizumab, i l'associació de dabrafenib (inhibidor de la quinasa BRAF) i trametinib (inhibidor de les quinases MEK1 i MEK2) per al tractament adjuvant d'adults amb melanoma (4,5) (6).

Actualment, la investigació en el tractament adjuvant del melanoma segueix activa amb nous fàrmacs (p. ex. vemurafenib vs. placebo [12], ipilimumab vs. interferó [13]). Als Estats Units, ipilimumab en monoteràpia ha estat aprovat com a tractament adjuvant, d'acord amb els resultats de l'estudi EORTC 18071 (14). Malgrat que l'ipilimumab va augmentar significativament la supervivència lliure de recidiva SLM, es va associar a toxicitats greus (15). A la UE, l'ipilimumab no està aprovat per al melanoma adjuvant i no s'inclouen a l'informe les dades relatives a aquesta indicació. Tampoc es detallen les de vemurafenib en no disposar d'indicació aprovada per al tractament adjuvant.

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib + trametinib

	Nivolumab (Opdivo®)	Pembrolizumab (Keytruda®)	Dabrafenib + trametinib (Tafinlar® + Mekinist®)
Laboratori	Bristol Myers Squibb Pharma	Merck-Sharpe-Dohme	Novartis Europharm Limited
Presentacions	Concentrat per a solució per a perfusió 10 mg/ml	Vial 50 mg	Trametinib: comprimits 0,5 mg i 2 mg Dabrafenib: comprimits 75 mg i 50 mg
Excipients de declaració obligatòria	Sodi, mannitol	Sacarosa	Mannitol Sodi
Codi ATC	Anticossos monoclonals L01XC17	Anticossos monoclonals L01XC	Inhibidor de la proteïna quinasa L01XE
Procediment d'autorització	Centralitzada	Centralitzada	Centralitzada
Data de comercialització / finançament de la indicació	Pendent CIPM	Pendent CIPM	Pendent CIPM
Condicions de dispensació	Ús hospitalari	Ús hospitalari	Ús hospitalari dispensació ambulatoria

Es recomana consultar la fitxa tècnica (4,5) (6) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Nivolumab i pembrolizumab són anticossos que s'uneixen al receptor de la mort programada-1 (PD-1) i bloquegen la seva interacció amb els lligands PD-L1 i PD-L2. El receptor PD-1 és un regulador negatiu de l'activitat de les cèl·lules T que està involucrat en el control de les respostes immunitàries de les cèl·lules T. Nivolumab i pembrolizumab potencien les respostes de les cèl·lules T, incloent-hi les respostes antitumorals, mitjançant el bloqueig de PD-1, unit a PD-L1 i PD-L2, que s'expressen en les cèl·lules presentadores d'antígens i que es poden expressar per tumors o altres cèl·lules en el microambient tumoral. (4,5)

Trametinib és un inhibidor al·lostèric, reversible, altament selectiu, del senyal extracel·lular activat per mitògens que regula l'activació i l'activitat quinasa de les quinases MEK1 i MEK2. Les proteïnes MEK són components de la via de senyalització extracel·lular relacionada amb quinases (ERK). Al melanoma i en altres tipus de càncer, aquesta via està activada freqüentment per isoformes mutades de BRAF que activen MEK. (6)

Dabrafenib és un inhibidor de quinases RAF. Les mutacions oncogèniques en BRAF condueixen a l'activació constitutiva de la via RAS/RAF/MEK/ERK. Per tant, trametinib i dabrafenib inhibeixen 2 quinases de la mateixa via, MEK i RAF, de manera que la combinació proporciona una doble inhibició d'aquesta via. La combinació de trametinib amb dabrafenib ha demostrat activitat antitumoral *in vitro* en les línies cel·lulars amb melanoma amb la mutació BRAF V600 i ha retardat l'aparició de resistències *in vivo* en empelts amb melanoma amb la mutació BRAF V600.

3.2. Indicacions i data d'autorització

Taula 2. Indicacions aprovades

Només s'inclou la informació relativa a les indicacions en melanoma

Nivolumab	EMA/AEMPS (4): 19/06/2015	<ul style="list-style-type: none"> Tractament <u>adjuvant</u> del melanoma amb afectació dels ganglis limfàtics o malaltia metastàtica que han estat sotmesos a una resecció completa. Tractament del melanoma <u>avançat</u> (irreseccable o metastàtic) en adults en monoteràpia o en combinació amb ipilimumab.
	FDA (16): 22/12/2014	<ul style="list-style-type: none"> Tractament <u>adjuvant</u> del melanoma amb afectació de ganglis limfàtics o malaltia metastàtica. Melanoma <u>irreseccable o metastàtic</u> BRAF V600 no mutat o mutat. Melanoma <u>irreseccable o metastàtic</u>, en combinació amb ipilimumab.
Pembrolizumab	EMA/AEMPS (5): 16/07/2015	<ul style="list-style-type: none"> Tractament <u>adjuvant</u> del melanoma en estadi III i amb afectació ganglionar en pacients sotmesos a una resecció completa. Melanoma <u>avançat</u> (irreseccable o metastàtic) en adults.
	FDA (17): 04/09/2014	<ul style="list-style-type: none"> Tractament <u>adjuvant</u> del melanoma amb afectació de ganglis limfàtics en pacients sotmesos a resecció completa. Melanoma <u>avançat</u> (irreseccable o metastàtic).
Dabrafenib Trametinib	EMA/AEMPS Dabrafenib (6): 26/08/2013 Trametinib: 30/06/2014	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib en combinació amb trametinib està indicat per al tractament <u>adjuvant</u> de pacients adults amb melanoma amb mutació BRAF V600 en estadi III, després d'una resecció completa. Dabrafenib (o trametinib) en monoteràpia o en combinació amb trametinib (o dabrafenib) està indicat per al tractament de pacients adults amb melanoma <u>irreseccable o metastàtic</u> amb mutació BRAF V600.
	FDA (18,19) 29/05/2013	<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenib en monoteràpia en melanoma <u>irreseccable o metastàtic</u> amb les mutacions BRAF V600E detectades per una prova validada per l'FDA. Trametinib en monoteràpia en melanoma <u>irreseccable o metastàtic</u> en pacients amb mutacions BRAF V600E o V600K detectades per una prova validada per l'FDA. En combinació estan indicats en: <ul style="list-style-type: none"> Melanoma <u>irreseccable o metastàtic</u> amb mutacions BRAF V600E o V600K detectades per una prova validada per l'FDA. <u>Adjuvència</u> en melanoma amb BRAF V600E o V600K detectades per una prova validada per l'FDA.

3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 3. Posologia

Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib
3 mg/kg per via intravenosa durant 60 minuts cada 2 setmanes. Durada màxima del tractament de 12 mesos.	200 mg cada 3 setmanes o 600 mg cada 4 setmanes per via intravenosa durant 30 minuts. Durada màxima del tractament de 12 mesos.	150 mg (2 càpsules de 75 mg o 3 càpsules de 50 mg) dabrafenib dues vegades al dia, almenys una hora abans o dues hores després dels àpats. 2 mg de trametinib al dia Durada màxima del tractament de 12 mesos.

Es recomana consultar la fitxa tècnica per als ajustaments de dosi específics recomanats per a cadascun dels fàrmacs.

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 4. Poblacions especials

Nivolumab; pembrolizumab; dabrafenib +trametinib	
Pacients d'edat avançada	No es requereix ajustament de dosi inicialment en pacients d'edat avançada (≥ 65 anys d'edat).
Pediatría	No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en infants i adolescents (< 18 anys).
Insuficiència renal (IR)	No es requereix ajustament de dosi en pacients amb IR lleu o moderada. No s'ha estudiat en IR greu. Dades limitades.
Insuficiència hepàtica (IH)	No es requereix ajustament de dosi en pacients amb IH lleu. No s'ha estudiat IH moderada o greu. Dades limitades.
Embaràs i lactància	No es recomana durant l'embaràs ni durant el període de lactància.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 5. Dades farmacocinètiques

	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib
Absorció	-	-	Biodisponibilitat (BD) dabrafenib = 95% BD trametinib = 72% Temps d'absorció màxim (T _{màx}) Dabrafenib = 2 hores / T _{màx} Trametinib = 1,5 hores
Distribució	VD = 8L, no s'uneix a proteïnes plasmàtiques (UPP)	VD = 6L; no UPP	UPP dabrafenib= 99,7% UPP trametinib = 97,4%
Metabolisme	S'espera que es degradi en pèptids i aminoàcids a través de vies catabòliques	Vies inespecífiques; el metabolisme no contribueix a la seva eliminació	Dab: CYP2C8 i CYP3A4 Tra: desacetilació
Eliminació	Semivida d'eliminació (t _{1/2}): 25 dies	t _{1/2} : 22 dies	T _{1/2} Dab = 2,6 hores T _{1/2} Tra = 127 hores

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib + trametinib per al tractament de l'adjuvant del melanoma prové d'un estudi pivot de fase III per a cadascun dels fàrmacs.

Estudis pivot:

- Nivolumab: Estudi CA209238 (Checkmate 238) (NCT02388906) (20): nivolumab respecte a ipilimumab.
- Pembrolizumab: Estudi KEYNOTE-054 (EORTC1325) (NCT02362594) (21): pembrolizumab respecte a placebo.
- Dabrafenib en combinació amb trametinib: Estudi BRF 115532 (Combi-AD) (NCT01682083) (22): dabrafenib i trametinib respecte a placebo.

Estudi de suport:

- Ipilimumab: Estudi CA 184029 (NCT00636168)(15,23): ipilimumab respecte a placebo (no objecte d'aquest informe tècnic).

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi o estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs clínics inclosos

Taula 6. Característiques dels assaigs clínics inclosos

Dabrafenib/trametinib, nivolumab o pembrolizumab- Adjuvència melanoma
Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Estudi	Disseny	Estratificació	Criteris inclusió	Criteris exclusió	Grup intervenció	Grup control	Variable principal
Checkmate 238 (20)	Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric	<p>Estadi de la malaltia (IIIB, IIIC o IV M1a, M1b, M1C, d'acord amb l'AJCC 7a ed.)</p> <p>Estat de PD-L1 (negatiu o intermedi vs. positiu) amb punt de tall en 5%</p>	<p>Pacients ≥ 15 anys amb melanoma estadi IIIB, IIIC* o IV completament ressecat segons l'AJCC 7a ed.</p> <p>≤12 setmanes després de la cirurgia i lliures de malaltia en les proves d'imatge requerides</p> <p>ECOG 0-1</p> <p>Resecció completa >12 setmanes abans</p> <p>Amb mostra del tumor avaluable per a l'expressió de PD-L1 (test Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx)</p>	<p>Melanoma ocular o uveal; història de càncer no melanoma sense remissió completa de 3 anys, malaltia autoimmune o tractament amb glucocorticoides; teràpia prèvia per al melanoma, excepte la cirurgia per a les lesions de melanoma i/o excepte la radioteràpia adjuvant (RT) després de la resecció neuroquirúrgica per a lesions del sistema nerviós central (SNC) i excepte interferó previ adjuvant</p> <p>Tractament previ amb anti-CTLA4, anti-PD - L1 o anti-PD-L2.</p>	<p>Nivolumab 3 mg/kg c/2 setmanes.</p> <p>Màxim 12 mesos de tractament</p> <p>N = 453</p> <p>No es van permetre reduccions de dosi i retards de dosi per al nivolumab i l'ipilimumab</p>	<p>Ipilimumab 10 mg/kg c/3 setmanes 4 dosis i després una dosi c/12 setmanes començant a la setmana 24</p> <p>Màxim 12 mesos de tractament</p> <p>N = 453</p>	SLR (supervivència lliure de recidiva) en ITT

Dabrafenib/trametinib, nivolumab o pembrolizumab- Adjuvència melanoma
Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

<p>KEYNOTE-054 (21)</p>	<p>Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric</p>	<p>Estadi de la malaltia segons criteris de l'AJCC 7a ed. (IIIA [metàstasi > 1 mm] vs. IIIB i vs. IIIC 1-3 ganglis limfàtics positius vs. IIIC ≥ 4 ganglis limfàtics positius)</p> <p>Regió geogràfica (Amèrica del Nord, Europa, Austràlia i altres països)</p>	<p>Pacients amb melanoma d'alt risc sotmesos a una resecció total estadi IIIA (metàstasi > 1 mm), IIIB i IIIC de l'AJCC 7a ed. Sense metàstasi en trànsit ni satèl·lit</p> <p>ECOG 0-1</p> <p>Interval des de la cirurgia fins al tractament ≤ 13 setmanes</p> <p>La radioteràpia posterior a la dissecció dels ganglis limfàtics s'havia d'haver completat dins del període postoperatori de 13 setmanes i abans del començament del tractament</p> <p>Amb mostra del tumor avaluable per a l'expressió de PD-L1 (per immunohistoquímica i mitjançant l'anticòs 22C3). Puntuació MEL: PD-L1-positiu MEL ≥ 2 (tinció en ≥ 1% de cèl·lules) o PD-L1-negativa si la puntuació MEL era 0 o 1 (< 1% de cèl·lules).</p>	<p>Melanoma ocular o mucós</p> <p>Recaiguda locoregional, metàstasi a distància o evidència clínica de metàstasi cerebrals</p> <p>Tractament previ per al melanoma, excepte la cirurgia per a les lesions primàries de melanoma; si havien rebut IFN per a melanomes primaris sense evidència d'afectació dels ganglis limfàtics eren elegibles</p> <p>Antecedents de malaltia autoimmunitària, VIH, hepatitis C o B i tractament previ amb anti-CTLA4, anti-PD-L1 o anti-PD-L2</p>	<p>Pembrolizumab 200 mg c/3 setmanes</p> <p>N = 514</p> <p>Màxim 12 mesos de tractament (= 18 administracions)</p> <p>L'estudi tenia una segona part de retractament o creuament encara sense resultats, que no és objecte d'aquesta avaluació ni se'n preveuen les dades a l'informe EPAR</p>	<p>Placebo</p> <p>N = 505</p> <p>Màxim 12 mesos de tractament</p>	<p>SLR (supervivència lliure de recidiva) en ITT i en PD-L1+</p>
--------------------------------	---	---	--	---	--	---	--

Dabrafenib/trametinib, nivolumab o pembrolizumab- Adjuvència melanoma
Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Combi-AD (22)	Fase III, aleatoritzat, cegament doble, multicèntric	Segons l'estat mutacional (V600E vs. V600K) i l'estadi de la malaltia previ a la cirurgia (subestadi de l'estadi III)	Pacients adults amb melanoma sotmesos a una resecció completa a les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització Amb mutacions BRAF V600E o V600K (bioMerieux (bMX) THxID BRAF Assay Estadi IIIA (metàstasi > 1 mm), IIIB i IIIC de la AJCC 7a ed. ECOG 0-1	Melanoma ocular o mucós, o presència de metàstasi en trànsit no resecables Tractament previ sistèmic contra el càncer, incloent-hi radioteràpia prèvia per al melanoma No es van seleccionar pacients amb mutacions activadores de RAS confirmades	Dabrafenib 150 mg cada 12 hores + trametinib 2 mg cada 24 hores N = 438 *Per toxicitat es podien fer 2 nivells de reducció de dosi (dabrafenib 100 mg/12 h + trametinib 1,5 mg/24 h i dabrafenib 75 mg/12 h + trametinib 1 mg/24 h)	Placebo (2 comprimits diferents) N = 432	SLR (supervivència lliure de recidiva)
-------------------------	--	---	--	--	---	---	--

AJCC: American Joint Committee on Cancer (7a edició), 2010; PD-L: Programmed Death-ligand; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4.

* En el melanoma d'estadi III (IIIb o IIIc) els pacients solen tenir ganglis limfàtics clínicament detectables que es confirmen com a malignes a l'informe del patòleg i/o lesions primàries ulcerades. Els pacients classificats com a "N2c" amb 2-3 nodes metastàtics, amb metàstasi/satèl·lits en trànsit sense nodes metastàtics o com a "N3" amb qualsevol "T" "T" i 4 o més nodes metastàtics o metàstasi/satèl·lits en trànsit amb nodes metastàtics eren elegibles.

Els ganglis limfàtics detectables clínicament es defineixen com a:

- (1) un node palpable (confirmat com a maligne per patologia)
- (2) un node limfàtic no palpable però ampliat per tomografia computada (almenys 15 mm d'eix curt) i confirmat com a maligne per patologia
- (3) un node limfàtic positiu de l'escàner PET de qualsevol mida confirmat per patologia
- (4) evidència de malaltia patològicament macrometastàtica en un o més ganglis limfàtics definits per un o més focus de melanoma d'almenys 1 cm de diàmetre

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

Taula 7. Variables utilitzades als assaigs

Variable principal		Comentaris
Nivolumab, dabrafenib + trametinib, pembrolizumab		
Supervivència lliure de recidiva (SLR)		<p>Temps entre la data de l'aleatorització i la data de la primera recaiguda (local, regional, metàstasi a distància) o la mort (per qualsevol causa), el que passi primer, avaluades per l'investigador/a (+revisió radiològica comitè independent amb cegament).</p> <p>*A més, en l'estudi Keynote-054 es va analitzar la SLR en tumors PD-L1 positius com a variable principal.</p> <p>(Pembrolizumab: PD-L1 positius = expressió PD-L1 \geq 1% ; PD-L1 negatius = expressió PD-L1 < 1%;).</p>
Variables secundàries rellevants		Comentaris
Supervivència global (SG)		<p>Temps des de la data de la primera dosi fins a la mort per qualsevol causa (per a pembrolizumab, dabrafenib + trametinib i nivolumab). Per a nivolumab era una variable exploratòria.</p> <p>*A més, en l'estudi Keynote-054 es va analitzar la SG en pacients amb tumors PD-L1 positius.</p>
Supervivència lliure de metàstasi a distància (SLMD)		<p>Temps entre la data de l'aleatorització i la data de l'aparició de la primera metàstasi a distància o la data de la mort (per qualsevol causa), el que passi primer, avaluades per l'investigador/a (per a pembrolizumab i dabrafenib + trametinib. Per a nivolumab era una variable exploratòria).</p> <p>*A més, en l'estudi Keynote-054 es va analitzar la SLMD en pacients amb tumors PD-L1 positius (PD-L1 \geq 1%).</p>
Supervivència lliure de recidiva (SLR) segons l'expressió de PD-L1		Expressió PD-L1: percentatge de cèl·lules tumorals que demostren una tinció de membrana plasmàtica PD-L1 de qualsevol intensitat en un mínim de 100 cèl·lules tumorals avaluables mitjançant el test Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx.
Dabra + trame	Llibertat sense recaiguda (freedom from relapse FFR)	Temps des de l'aleatorització fins a la recurrència local o a distància amb la censura de pacients morts per causes diferents al melanoma o la toxicitat relacionada amb el tractament en la data de la mort.
Seguretat		Els esdeveniments adversos (EA) es van registrar segons la classificació del NCI-CTCAE versió 4.0.
Qualitat de vida		<p>Nivolumab i pembrolizumab utilitzant el qüestionari EuroQol (EQ-5D) i el qüestionari de productivitat laboral i deteriorament de l'activitat: salut general (WPAI: GH), respectivament, i el qüestionari EORTC QLQ-C30 (instrument estàndard específic del càncer per mesurar la qualitat de vida relacionada amb la salut), tots dos a la població per ITT.</p> <p>Dabrafenib + trametinib: es van avaluar els canvis en la QVRS des de l'inici i es van comparar entre els grups de tractament mitjançant el qüestionari EuroQol-5D (EQ-5D).</p>
ITT: intent-to-treat; NCI-CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; EORTC QLQ-C30: European Organisation for the Research and Treatment of Cancer; QVRS: qualitat de vida relacionada amb la salut.		

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Nivolumab:

Les característiques basals dels pacients estaven ben equilibrades entre els dos grups. La mediana d'edat va ser de 55 anys (18-86), els estadis inclosos van ser IIIB (34,3%), IIIC (46,6%) i IV (18,7%). La mediana de temps des de la cirurgia fins a l'aleatorització va ser de 9,3 setmanes (0-35). El tumor primari estava ulcerat en un 32% dels pacients, un 3,2% dels melanomes van ser de mucoses i un 3,6% de melanoma acral. Pel que fa a la malaltia metastàtica ressecada, un 11% van ser pacients M1a, un 3% M1b i un 4,5% M1C. Un 42,1% dels pacients presentaven mutació de B-RAF.

Pembrolizumab:

Les característiques basals dels pacients estaven ben equilibrades entre els dos grups. La mediana d'edat va ser de 54 anys (19-88) i un 24,6% eren \geq 65 anys, majoritàriament homes (61,6%), europeus (66,4%) i ECOG 0 (94,2%). Un 15,7% presentava estadi IIIA amb metàstasi > 1 mm (per sota del límit especificat del 20%), 45,8% IIIB i 38,4% IIIC (18,4% amb 1-3 ganglis positius i 20% amb ≥ 4 ganglis positius). La majoria dels pacients (83,7%) tenien tumors positius per a PD-L1, un 11,4% eren PD-L1 negatiu i en el 4,9% dels pacients l'expressió PD-L1 va ser desconeguda; un 49,8% tenia tumors positius per a la mutació BRAF V600, un 43,9% dels pacients no la presentaven i en un 6,4% va ser desconeguda. Un 89,8% dels melanomes primaris van ser cutanis i hi va haver un cas de melanoma ocular en el braç de pembrolizumab. El tumor primari estava ulcerat en el 39,7% dels pacients. Un 9,5% (49/514) i un 11,3% (57/505) dels pacients que van rebre radioteràpia després de la dissecció dels ganglis limfàtics en els braços de pembrolizumab i placebo, respectivament.

Dabrafenib-trametinib:

Les característiques basals dels pacients estaven ben balancejades entre els dos grups de tractament. La mediana d'edat va ser de 51 anys (18-89), predominaven lleugerament els homes 55%, un 18% presentava estadi IIIA, un 41% IIIB i un 40% IIIC. Els pacients presentaven tumors ulcerats en un 41%, un 9% dels pacients tenien mutació V600K i presentaven malaltia en trànsit el 10% dels pacients.

5.1.4. Resultats dels assaigs clínics

Taula 8. Resultats dels assaigs clínics (les cel·les ombrejades indiquen la variable principal de l'estudi)

Estudi	Tractaments	Mediana de seguiment	SLR	SLMD	SG	Qualitat de vida
Nivolumab						
CheckMate 238 (20)	Nivo - Pbo (n = 453) Ipi - Pbo (n = 453)	18 m, actualització 24 m	% SLR 1-a: 71% vs. 61% HR = 0,65 [0,51-0,83] P = 0,001 Actualització % SLR 2-a: mediana 30,75 m vs. 24,08 m HR 0.66 (0,54-0,81) % SLR 2.5a: 60,4% vs. 44,4%	1-a: 80 vs. 73% 2-a: 70,5% vs. 63,7% HR = 0,73 [0,55-0,95] HR actualitzat = 0,76 (0,59-0,98)	NA (37% morts)	Sense diferències
Pembrolizumab						
KEYNOTE-054 (21)	Pembro (n = 514) Pbo (n = 505)	21,6 m Tall 2.10.2017, 16 mesos, actualització 2.5.2019, als 21,6 mesos	HR = 0,57 [0,43-0,74] P = 0,001 % SLR 1-a: 75% vs. 61% % SLR 2-a: 67,1% vs. 48,8%	NA	NA	Sense dades
Dabrafenib +trametinib						
COMBI-AD NCT01682083 (22) (24) Long et al, 23 2017	Dab -Tram (n = 438) Pbo (n = 432)	3,6 a Tall 30.7.2017, actualització 30.4.2018	HR = 0,47 [0,39-0,58] P = 0,001 % SLR 1-a: 88% vs. 56% % SLR 2-a: 67% vs. 44% % SLR 3-a: 59% vs. 40% % SLR 4-a: 54% vs. 38% HR actualitzat = 0,49 (0,40-0,59)	% SLR 3-a: 71%-57% HR = 0,51 [0,40-0,65], P = 0,001 HR actualitzat = 0,53 (0,42-0,67)	% SG 3-a: 86% vs. 77% (26% morts) HR = 0,57 [0,42-0,79] P = 0,0006	Sense diferències

1-a: un any; 2-a: dos anys; 3-a: tres anys; Ipi: ipilimumab (10 mg/kg cada 3 setmanes durant 4 dosis, després cada 3 mesos fins a 3 anys); Pbo: placebo; Nivo: nivolumab; Dab: dabrafenib; Tram: trametinib; Pembro: pembrolizumab; a: any, SLR: supervivència lliure de recaiguda; SLMD: supervivència lliure de metàstasi a distància.

Anàlisi de subgrups:

- segons l'expressió de PD-L1

L'anàlisi segons l'expressió de PD-L1 era covariable principal a l'estudi de pembrolizumab i era una variable secundària (l'expressió de PD-L1 era factor d'estratificació) a l'estudi de nivolumab.

Taula 9. Anàlisi de subgrups segons l'expressió de PD-L1

	Pembro (tall 2.10.2017)	Pbo	Pembro	Pbo	Nivo	Ipi	Nivo	Ipi
	PD-L1 positiu (PD-L1 ≥ 1)		PD-L1 negatiu (PD-L1 < 1)		PD-L1 positiu (PD-L1 ≥ 5)		PD-L1 negatiu (PD-L1 < 5)	
	n = 428	n = 425	n = 59	n = 57	N = 152	N = 154	N = 275	286
Nre. esdeveniments (%)	102 (23,8%)	176 (41,4%)	20 (33,9%)	27 (47,45%)	3 (20,4%)	57 (37%)	123 (44,7%)	151 (52,8%)
HR SLR (IC 95%)	0,54 (0,42, 0,69)		0,47 (0,26, 0,85)		0,54 (0,36, 0,81)		0,73 (0,57, 0,92)	

A l'EPAR de nivolumab s'indica que nivolumab va demostrar un menor risc de recurrència vs. ipilimumab tant en pacients amb nivells elevats d'expressió ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$) com amb nivells baixos ($< 1\%$, $< 5\%$ i $< 10\%$). Els pacients amb nivells més alts d'expressió de PD-L1 van mostrar un risc de progressió més baix (rang HR de 0,54-0,61) que els pacients amb nivells més baixos d'expressió PD-L1 (rang HR 0,71-0,78). També s'indica que hi ha incerteses sobre el benefici en SLR en pacients amb expressió de PD-L1 $< 1\%$ en cèl·lules tumorals amb nivolumab sobre ipilimumab, ja que la separació de les corbes de Kaplan-Meier no era tan clara com en els altres subgrups d'expressió de PD-L1 i perquè l'interval de confiança inclou l'1. Les anàlisis actualitzades van confirmar que l'efecte en pacients amb baixa expressió PD-L1 és petit en SLR i nul en SLMD, segons l'estat mutacional de BRAF.

Taula 10. Anàlisi de subgrups de la SLR segons l'estat mutacional de BRAF

Pembro	Pbo	Pembro	Pbo	Nivo	Ipi	Nivo	Ipi
BRAF mutat		BRAF no mutat		BRAF mutat		BRAF no mutat	
n = 245	n = 262	n = 233	n = 214	n = 149	n = 162	n = 158	n = 165
HR 0,49 (0,36-0,67)		HR 0,64 (0,47-0,87)		HR 0,73 (0,54-0,99)		HR 0,61 (0,45-0,82)	

Anàlisi de subgrups segons l'estadi de la malaltia

Taula 11. Quocient de riscos instantanis (*hazard ratio*) per a la supervivència lliure de recaiguda (SLR) per estadi de la malaltia segons la classificació AJCC actual (8a ed.) i la usada a l'assaig (7a ed.)

PEMBROLIZUMAB

Estadi AJCC 7a edició	n pacients	n esdeveniments 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
Estadi AJCC 8a edició	n pacients	n esdeveniments 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)	

DABRAFENIB-TRAMETINIB

Estadi AJCC 7a edició	IIIA	IIIB	IIIC	IIID
Hazard ratio (IC 95%)	0,58 (0,32 -1,06)	0,49 (0,37-0,66)	0,46 (0,34-0,61)	-
Estadi AJCC 8a edició	IIIA	IIIB	IIIC	
Hazard ratio (IC 95%)	0,63 (0,26 -1,56)	0,48 (0,34-0,67)	0,50 (0,38-0,64)	0,34 (0,14-0,79)

NIVOLUMAB

Estadi AJCC 7a edició	IIIB (n = 311)	IIIC (n = 422)	IV (n = 169)
Hazard ratio (IC 95%)	0,67 (0,44-1,00)	0,65 (0,49-0,87)	0,70 (0,45-1,10)
Estadi AJCC 8a edició	IIIB (n = 313)	IIIC (n = 421)	IV (n = 169)
Hazard ratio (IC 95%)	0,68 (0,47-1)	0,68 (0,52-0,91)	0,68 (0,44-1,06)

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

La informació de seguretat de nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib-trametinib prové dels respectius estudis en el global d'indicacions aprovades per a aquests fàrmacs. A continuació només es detalla la nova informació de seguretat, provinent dels respectius assaigs pivot per a la indicació d'adjuvència.

Taula 12. Dades de seguretat

Estudi	Checkmate 238 nivolumab (n = 452)	Keynote-054 pembrolizumab (n =509)	Dabrafenib-trametinib CombiAD
Mediana dosis rebudes	24 (1-26) per a nivolumab i de 4 (1-7) per a ipilimumab	18 dosis per a ambdós tractaments	-
Mediana durada tractament	11,5 mesos per a nivolumab i de 2,73 per a ipilimumab	357 dies	11 mesos
% EA	96,9% vs. 98,5%	93,3% vs. 90,2	97% vs. 88%
% EA relacionades amb el tractament	85,2% vs. 95,8%	77,8% pembrolizumab vs. 66,1% placebo	91% vs. 63%
% EA graus 3-4	25,4% nivolumab vs. 55,2% ipilimumab	31,0% vs. 19,1%	
% EA graus 3-4 relacionats amb tractament	14,4% vs. 45,9%	14,5% pembrolizumab vs. 3,4% placebo	41% vs. 14%
% EA greus relacionats amb el tractament	5,3% vs. 31,3%	13% vs. 1,2%	27% vs. 4%
% reducció dosi	No permès	No permès	38% vs. 3%
% Discontinuació per RA	9,7% de nivolumab vs. 42,6% ipilimumab	Suspensió definitiva: 13,8% pembrolizumab vs. 3,6% placebo	26% (40% els primers 3 mesos) vs. 3%
% Discontinuació per RA relacionats amb el tractament	7,7% dels pacients de nivolumab i en el 41,7% dels pacients de ipilimumab	12,2% vs. 1,6% EA greus relacionats amb el tractament (4,3% enfront de 0,4%).	26% Grau ≥ 3: 30% vs. 2%
% Morts	Dues morts relacionades amb el tractament (0,4%) amb ipilimumab i cap al braç de nivolumab	Dues morts relacionades amb el tractament (eosinofília i símptomes sistèmics i miositis immunomediada) amb pembrolizumab i una al braç de placebo no relacionada amb el tractament	Cap mort relacionada amb el tractament
EA freqüents (≥ 15%)	Fatiga, diarrea, prujja, rash, cefalea, i nàusea	Fatiga, diarrea, prujja, cefalea, nàusees, artràlgia	Pirèxia, nàusees, cefalea, calfreds, diarrea, vòmits, artràlgia, rash
EA greus	Increment de lipases diarrea i augment d'amilasa, pneumonitis	Carcinoma de cèl·lules basals, colitis, pneumonitis, carcinoma de cèl·lules escatoses, diarrea	Pirèxia, calfreds, disminució fracció d'ejecció

Aspectes concrets per a cadascun dels fàrmacs

Taula 13. Esdeveniments adversos

	Esdeveniments adversos segons les publicacions dels articles (EA grau 3-4)*					
	Nivolumab	Ipilimumab	Pembrolizumab	Placebo	Dabrafenib + trametinib	Placebo
Pirèxia	1,5% (0%)	11,9% (1%)	-	-	63% (5%)	11% (1%)
Fatiga	34,5% (1%)	33% (1%)	37% (1%)	33% (1%)	47% (4%)	28% (1%)
Nàusees	15% (0)	20% (0)	11% (0)	9% (0)	40% (1%)	20% (0)
Mal de cap	10% (0)	17% (0)	-	-	39% (1%)	24% (0)
Calfreds	-	-	-	-	37% (1%)	4% (0)
Diarrea	24% (2%)	46% (10%)	19% (1%)	17% (1%)	33% (1%)	15% (1%)
Vòmits	-	-	-	-	28% (1%)	10% (0%)
Artràlgia	13% (0)	7% (0)	12% (1%)	11% (0)	28% (1%)	14% (0)
Pruïja	23% (0)	34% (1%)	18% (0)	10% (0)	-	-
Rash	20% (1%)	30% (3%)	16% (0)	11% (0)	24% (0)	11% (1%)
Astènia	13% (0)	12% (1%)	37% (1%)	33% (0%)	13% (1%)	10% (1%)
Hipotiroidisme	11% (0)	7% (0)	14% (0)	3% (0)	-	-
Dolor abdominal	6% (0)	10% (0)	-	-	-	-
Elevació ALT	6% (1%)	15% (6%)	-	-	15% (4%)	1% (1%)
Elevació AST	6% (0)	10% (0)	-	-	14% (1%)	2% (1%)

Nivolumab

El 45,1% dels pacients de nivolumab i el 79,2% dels de ipilimumab van necessitar immunomoduladors per al control de toxicitat autoimmune. Els fàrmacs immunosupressors no corticoesteroides com l'infliximab van ser requerits per l'1,8% dels pacients amb nivolumab i el 10,2% dels pacients amb ipilimumab. Els esdeveniments adversos més freqüents van ser fatiga (42,7%), diarrea (36,9%), pruija (28,1%), rash (25,4%), cefalea (23,5%) i nàusees (23,0%). En el braç d'ipilimumab, diarrea (54,5%), fatiga (40,8%), pruija (36,9%), rash (33,1%), cefalea (31,3%), nàusees (28,0%) i pirèxia (21,2%).

Els esdeveniments adversos greus de grau III-IV més freqüents van ser l'increment de lipases (4,9%), diarrea (2,4%) i augment d'amilasa (2,4%). En el braç d'ipilimumab van ser diarrea (10,6%), colitis (7,7%) i elevació d'alanina-aminotransferasa (GPT) (6,2%). En el braç de nivolumab, un 3,5% dels pacients van experimentar toxicitats tardanes (més de 100 dies després de l'última dosi) i un 0,7% de grau III-IV (diarrea, pneumonitis, cetoacidosis diabètica). En el braç d'ipilimumab van aparèixer al 4,9% dels pacients i en un 1,3% de grau III-IV (diarrea, colitis, rash, insuficiència suprarenal, aplàsia medul·lar i púrpura trombocitopènica immune).

Pembrolizumab

Els EA més freqüents per pembrolizumab ($\geq 10\%$) vs. placebo en l'estudi KEYNOTE-054 inclouen fatiga (33% vs. 33,5%), diarrea (27,7% vs. 25,9%), pruija (19,4% vs. 11,6%), cefalea (18,7 vs. 18,5%), nàusees (17,3% vs. 14,5%), artràlgia (15,5 vs. 14,3%), hipertensió (14,5% vs. 15,3%), tos (13,8 vs. 11%), erupció (13,2% vs. 8,6%), augment de pes (12,4% vs. 16,3%), astènia (11% vs. 8,4%), pèrdua de pes (10,8 vs. 7,8) i síndrome pseudogripal (10,8 vs. 7,6). Els pacients tractats amb pembrolizumab van presentar una taxa d'alteracions endocrines més elevada (24% per pembrolizumab vs. 10,5% per placebo), destacant la disfunció tiroïdal i el singlot (14,7% vs. 2,8% i 10,4% vs. 1,2, respectivament), fins i tot més freqüents que en assajos previs. La tiroïditis (3,1%) també es va observar amb més freqüència que en estudis previs. No es van observar diferències importants en la freqüència dels altres esdeveniments entre els grups de tractament.

Els EA d'especial interès (EAEI) inclouen principalment els de tipus immunològic. La majoria dels EAEI relacionats amb pembrolizumab van ser de grau 2 en gravetat (95/173; 55%), van requerir tractament en el 32% (55/173) dels casos i el 72,2% (125/173) dels esdeveniments es van resoldre (amb seqüeles o sense). La colitis (1,2%) i la diabetis *mellitus* tipus 1 (1%) van ser els EA grau 3-5 més freqüentment comunicats. El carcinoma de cèl·lules basals (3,3%), la colitis (1,6%), la pneumonitis (1,4%), el carcinoma de cèl·lules escamoses (1,2%) i la diarrea (1%) van ser els principals EA greus ($\geq 1\%$) relacionats amb pembrolizumab en l'estudi KEYNOTE-054.

Pel que fa a l'anàlisi de subgrups per edat, amb pembrolizumab en el tractament adjuvant de melanoma, es va observar una tendència cap a una major freqüència d'EA greus, EA grau 3-5 i EA que implicaven la suspensió del tractament en pacients ≥ 75 anys. Un 28,6% vs. 12% en pacients ≥ 75 anys vs. < 50 anys van tenir EA grau 3-5 relacionats amb el fàrmac; i un 21,4% vs. 12,5% van tenir EA greus relacionats amb el fàrmac, respectivament.

El perfil de seguretat de pembrolizumab és coherent amb el prèviament conegut, tot i que en l'estudi KEYNOTE-054 es va registrar una menor incidència d'EA de grau 3-5, EA greus i modificacions en el tractament degudes a EA en comparació amb les dades de referència, probablement per ser una població més jove, amb millor estat funcional i per les característiques de la mateixa malaltia.

Dabrafenib + trametinib

La pirèxia va ser l'EA més freqüent (67% vs. 15%) i altres EA comunicats en $\geq 30\%$ dels pacients del braç D+T eren fatiga, nàusees, mal de cap, calfreds i diarrea.

Els EA de grau 3-4 més freqüentment registrats del braç D+T eren hipertensió, pirèxia i fatiga; al braç placebo els EA de grau 3/4 no van ser freqüents. Tanmateix, en comparació amb l'entorn metastàtic, el nombre total d'EA de grau 3-4 va ser lleugerament menor en l'adjuvència.

Una quarta part dels pacients va interrompre definitivament el tractament a causa dels EA del braç D+T (26% vs. 3% en el braç placebo). Tant la freqüència global d'EA com els EA que van provocar una interrupció permanent o les interrupcions/reduccions de dosi van ser més freqüents en el context adjuvant que en el metastàtic.

Gairebé tots els EA d'especial interès (EAEI) es van resoldre, excepte al braç de dabrafenib i trametinib la hiperglicèmia (67% resolta), la hipertensió (77% resolta) i els esdeveniments oculars (un 87% resolt). La majoria dels EAEI es van produir en freqüències similars a les observades en els pacients de melanoma metastàtic, excepte per a les toxicitats relacionades amb la pell (sobretot erupció cutània), que es van produir en el 63% dels pacients del braç experimental (39% en el braç placebo) i en l'entorn metastàtic en el 45-48% dels pacients.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica (4-6) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2.1 Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients

6.2.2 Precaucions:

Trametinib i dabrafenib

Durant el tractament amb trametinib en combinació amb dabrafenib cal monitorar estretament els pacients atès que el seu ús s'associa a:

- *Pirèxia*
- *Reducció de la FEVE / disfunció del ventricle esquerre*
- *Insuficiència renal*
- *Esdeveniments hepàtics*
- *Hipertensió arterial*
- *Malaltia pulmonar intersticial (EPI) / pneumonitis*
- *Erupció*
- *Rabdomiòlisi*
- *Pancreatitis*
- *Trombosi venosa profunda / embolisme pulmonar*
- *Trastorns gastrointestinals*
- *Carcinoma cutani de cèl·lules escamoses (CCE) i nous melanomes primaris*
- *Hemorràgies*
- *Alteracions oculars*

Nivolumab i pembrolizumab

- *Reaccions adverses immunomediades*

Nivolumab i pembrolizumab s'associen amb reaccions adverses relacionades amb el sistema immunitari, incloent-hi casos greus i mortals. La majoria de les reaccions adverses relacionades amb el sistema immunitari que es van produir durant el tractament van ser reversibles i es van controlar amb interrupcions de pembrolizumab, l'administració de corticoesteroides i/o teràpia de suport. També es van produir reaccions adverses relacionades amb el sistema immunitari després de l'última dosi del fàrmac. Es poden produir reaccions adverses relacionades amb el sistema immunitari en més d'un sistema/òrgan simultàniament.

S'ha de fer un seguiment continu dels pacients, ja que es pot produir una reacció adversa en qualsevol moment durant o després de la suspensió del tractament. Cal fer un estret seguiment dels pacients per a la detecció de reaccions immunomediades.

Nivolumab o pembrolizumab s'han de suspendre de manera permanent si es produeix qualsevol reacció adversa immunorelacionada greu recurrent i davant qualsevol reacció adversa immunorelacionada que pogués ser potencialment mortal. Es recomana consultar la fitxa tècnica d'ambdós fàrmacs per a les recomanacions específiques de maneig de la toxicitat.

A continuació, s'indiquen les reaccions immunomediades descrites amb nivolumab i pembrolizumab que requereixen monitoratge:

- *Colitis: controlar diarrea i altres símptomes relacionats amb la colitis, com dolor abdominal i presència de moc o sang a la femta.*
- *Hepatitis: detecció de signes i símptomes d'hepatitis, com elevacions de transaminases i bilirubina total.*

- Nefritis o insuficiència renal: precaució davant d'un augment asimptomàtic de la creatinina sèrica.
- Endocrinopaties greus, incloent-hi hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, insuficiència suprarenal, hipòfisi, diabetis *mellitus* i cetoacidosis diabètica. Cal avaluar els canvis en la funció tiroïdal, fatiga, cefalea, canvis en l'estat mental, dolor abdominal, hàbits intestinals inusuals i hipotensió o símptomes no específics que es poden semblar a altres causes amb metàstasis cerebrals o una altra malaltia subjacent.
- Erupció cutània.
- Pneumonitis.

Precaucions específiques per al tractament adjuvant en melanoma

Nivolumab

No hi ha dades del tractament adjuvant en pacients amb melanoma amb els factors de risc següents:

- pacients amb malaltia autoimmunitària prèvia, i qualsevol condició que requereixi tractament sistèmic amb corticoesteroides (≥ 10 mg diaris de prednisona o equivalent) o altres medicaments immunosupressors;
- pacients amb tractament previ del melanoma (excepte pacients amb cirurgia, radioteràpia adjuvant després de resecció neuroquirúrgica de les lesions del sistema nerviós central i adjuvència prèvia amb interferó finalitzada ≥ 6 mesos abans de l'aleatorització);
- pacients amb tractament previ amb anticossos anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 o anti CTLA-4 (incloent-hi ipilimumab o qualsevol altre anticòs o medicament dirigit específicament a les vies de coestimulació o als punts de control de les cèl·lules T), i
- pacients menors de 18 anys.

Davant l'absència de dades, nivolumab s'ha d'utilitzar amb precaució en aquestes poblacions després de valorar acuradament el potencial benefici-risc de forma individual a cada pacient.

Pembrolizumab

S'ha observat una tendència a l'augment de la freqüència de reaccions adverses greus en pacients de ≥ 75 anys. Les dades de seguretat de pembrolizumab en el context adjuvant del melanoma en pacients ≥ 75 anys són limitades.

6.2.3 Interaccions

Nivolumab i pembrolizumab

No s'han realitzat estudis formals d'interaccions medicamentoses farmacocinètiques amb nivolumab ni amb pembrolizumab. Donat que els anticossos monoclonals no es metabolitzen pels enzims del citocrom P450 (CYP) o altres enzims metabolitzadors de medicaments, no es preveu que la inhibició ni la inducció d'aquests enzims per medicaments administrats de forma conjunta afecti la farmacocinètica de nivolumab.

Immunosupressió sistèmica: s'ha d'evitar la utilització de corticoesteroides sistèmics i altres immunosupressors, abans de començar tractament amb l'anticòs, degut a la seva potencial interferència amb l'activitat farmacodinàmica. No obstant, es poden utilitzar corticoesteroides

sistèmics i altres immunosupressors després de començar el tractament amb nivolumab per tractar les reaccions adverses immunomediades.

Dabrafenib-trametinib

- Amb aliments: els pacients han de prendre dabrafenib en monoteràpia o en combinació amb trametinib almenys una hora abans o dues hores després dels àpats a causa de l'efecte dels aliments sobre l'absorció de dabrafenib.
- CYP: dabrafenib és un substrat dels enzims CYP2C8 i CYP3A4, mentre que els metabòlits actius, hidroxidabrafenib i desmetil-dabrafenib són substrats de CYP3A4. Els medicaments que actuen com a inhibidors o inductors potents de CYP2C8 o CYP3A4, tendeixen a augmentar o disminuir les concentracions de dabrafenib, respectivament. Per això, i si és possible, durant el tractament amb dabrafenib s'ha de considerar l'administració d'agents alternatius. S'ha de tenir precaució quan s'administrin inhibidors potents (per exemple, ketoconazole, gemfibrozil, nefazodona, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazole, voriconazole, posaconazole, atazanavir) amb dabrafenib. S'ha d'evitar la coadministració de dabrafenib amb inductors potents de CYP2C8 o CYP3A4 (per exemple, rifampicina, fenitoïna, carbamazepina, fenobarbital o herba de Sant Joan [*Hypericum perforatum*]) amb dabrafenib.
- Dabrafenib és un inductor enzimàtic que incrementa la síntesi d'enzims que metabolitzen medicaments entre les quals s'inclouen CYP3A4, CYP2Cs i CYP2B6. També pot incrementar la síntesi de transportadors. Aquest efecte provoca una reducció dels nivells plasmàtics de medicaments metabolitzats per aquests enzims, i pot afectar alguns medicaments transportats. La reducció de les concentracions plasmàtiques pot provocar una pèrdua o una reducció de l'efecte clínic d'aquests medicaments. Existeix també el risc d'un augment en la formació de metabòlits actius d'aquests medicaments.
- Trametinib es metabolitza principalment via desacetilació intervinguda per enzims hidrolítics i és poc probable que la seva farmacocinètica es vegi afectada per altres agents a través d'interaccions metabòliques. *In vitro*, és un substrat del flux de transportadors P-gp.
- Trametinib pot produir una inhibició transitòria dels substrats del BCRP a l'intestí, que es pot minimitzar espaiant l'administració d'aquests medicaments i trametinib unes dues hores.

6.3. Pla de gestió de riscos

A continuació (taula 11) s'inclouen els riscos importants (identificats i potencials) i la informació pendent previstos al Pla de gestió de riscos.

Taula 14. Pla de gestió de riscos

	Pembrolizumab	Nivolumab	Dabrafenib combinació (en amb trametinib)
Riscos importants identificats	<p>-Reaccions adverses relacionades amb la immunitat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonitis • Colitis • Hepatitis • Nefritis • Endocrinopaties <ul style="list-style-type: none"> - Hipofisitis (incloent-hi hipopituïtarisme i insuficiència suprarenal secundària) - Trastorn de la tiroide (hipotiroïdisme, hipertiroïdisme, tiroïditis) - Diabetis <i>mellitus</i> tipus 1 • Reaccions cutànies greus, incloent-hi la síndrome de Stevens-Johnson (SJS) i la necròlisi epidèrmica tòxica (TEN) <p>-Altres reaccions adverses relacionades amb la immunitat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uveïtis • Miositis • Pancreatitis • Miocarditis • Síndrome de Guillain-Barre • Rebuig de trasplantament d'òrgans sòlids després del tractament amb pembrolizumab en receptors d'òrgans donants • Encefalitis • Sarcoïdosi <p>Reaccions relacionades amb la infusió</p>	<p>-Relacionats amb la immunitat:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Pneumonitis •Colitis •Hepatitis •Nefritis - disfunció renal •Endocrinopaties •Reaccions cutànies •Reaccions infusionals greus 	<ul style="list-style-type: none"> • Focus de malignitat primària/secundària • Insuficiència renal i prerenal • Uveïtis • Productes medicinals que són substrats sensibles de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UDP glucuroniltransferasa (UGT) i transportadors. • Fotosensibilitat greu
Riscos importants potencials	<p>-Esdeveniments adversos relacionats amb la immunitat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perforació gastrointestinal secundària a la colitis <p>Altres esdeveniments adversos relacionats amb la immunitat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Per a malalties hematològiques: augment del risc de complicacions greus del trasplantament de cèl·lules mare (TPH) al·logèniques en pacients que prèviament han rebut pembrolizumab •Malaltia de l'empelt contra l'hoste (MECH) després de l'administració de pembrolizumab en pacients amb antecedents TPH al·logènica <p>-Immunogenicitat</p>	<ul style="list-style-type: none"> •Toxicitat embriofetal •Immunogenicitat •Arrítmies cardíques •Complicacions del trasplantament al·logènica després de tractament amb nivolumab pel LH •Risc de MECH amb Nivolumab després d'un TPH al·logènica 	<p>D en monoteràpia o en combinació:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Toxicitat cardíaca no específica • Toxicitat testicular • Toxicitat del desenvolupament • Embaràs i riscos en lactància materna (Només per a D+T) •Embòlia pulmonar, trombosi venosa profunda

<p>Informació pendent</p>	<p>Seguretat en pacients amb:</p> <ul style="list-style-type: none"> -insuficiència hepàtica moderada o greu -insuficiència renal greu -malaltia autoimmunitària sistèmica activa -amb VIH o hepatitis B o C -pediàtrics -hipersensibilitat prèvia - EA amb el tractament previ amb ipilimumab o anticòs monoclonal previ: <ul style="list-style-type: none"> • EA greus relacionats amb la immunitat (EAirs) (grau 3) • requeriment de corticoesteroides durant > 12 setmanes • EAir amb risc vital <p>Dades de reproducció i lactància Seguretat a llarg termini Seguretat en diversos grups ètnics Interacció farmacodinàmica potencial amb immunosupressors sistèmics</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Pacients pediàtrics < 18 anys d'edat -Pacients d'edat avançada amb: <ul style="list-style-type: none"> - Limfoma de Hodgkin ≥ 65 anys - Càncer de cap i coll ≥ 75 anys -Pacients amb insuficiència hepàtica i/o renal greu -Pacients amb malaltia autoimmunitària -Pacients que estiguin rebent immunosupressors sistèmics abans d'iniciar nivolumab -Utilització en pacients que s'han sotmès a la vacunació antigripal -Pacients amb metàstasis cerebrals: <ul style="list-style-type: none"> - Melanoma avançat, càncer de cap i coll o urotelial: metàstasis cerebrals o leptomeninges actives - Pulmó: metàstasis cerebrals actives - Renal: qualsevol antecedent de metàstasis cerebrals concurrents 	<p>Seguretat en pacients amb insuficiència renal greu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguretat en pacients amb insuficiència hepàtica de moderada a greu
----------------------------------	--	---	---

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'elecció del tractament sistèmic adjuvant enfront de l'observació per als pacients amb melanoma avançat ressecat depèn de molts factors, incloent-hi el risc de recurrència, el potencial benefici clínic, les toxicitats potencials, i la preferència, l'edat i les comorbilitats del pacient. La participació en un assaig clínic es considera d'elecció en aquests pacients.

El factor més important a considerar és el risc de recurrència i/o mort per malaltia. L'estadi IIIA és el grup de menor risc pel qual es considera el tractament adjuvant. Alguns dels recents assaigs aleatoritzats de fase III han inclòs alguns pacients estadi IIIA si bé, en general, els assajos inclouen només aquells pacients sentits amb gangli sentinella amb un node metastàtic d'almenys 1 mm de diàmetre, que es va considerar que presentava un risc més elevat.

És important assenyalar que els criteris d'inclusió dels estudis de nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib-trametinib consideraven la 7a edició de l'AJCC i que els pacients amb estadi IIIA definits per la 7a edició d'AJCC inclouen un grup de risc més elevat que l'estadi IIIA definit a la 8a edició d'AJCC, amb una supervivència específica de melanoma als 5 anys per a la 7a edició de la del 78%, en comparació del 93% per a l'estadi IIIA segons la 8a edició de l'AJCC.

En aquest sentit, també destaca que només a l'estudi de nivolumab es van incloure pacients d'estadi IV (i no se'n van incloure d'estadi IIIA), mentre que als estudis de dabrafenib amb trametinib i de pembrolizumab es van incloure també pacients en estadi IIIA. La indicació aprovada per a dabrafenib amb trametinib i per a pembrolizumab preveu de manera genèrica pacients d'estadi III, mentre que per a nivolumab la indicació inclou també els pacients d'estadi IV.

Existeixen arguments favorables al tractament sistèmic adjuvant d'acord amb les dades de la SLR i de supervivència disponibles, en espera que el seguiment posterior confirmi que el tractament adjuvant millora la supervivència específica de la malaltia d'acord amb els resultats dels estudis. Es considera que en els pacients amb estadi III ressecat amb risc baix de recurrència (per exemple, amb estadi II i/o aquells amb metàstasi de ganglis sentinella [SLN] <1 mm), la toxicitat de la teràpia adjuvant pot superar el benefici.

La SLR com a variable subrogada de la SG va ser estudiat per Sucus i col·laboradors (25) en pacients amb melanoma estadi II-III ressecats mitjançant una metaanàlisi d'estudis controlats aleatoritzats. En el melanoma d'alt risc d'estadi II-III, els autors conclouen que la SLR sembla ser un objectiu subrogat vàlid i que una HR $\leq 0,77$ podria predir un impacte en SG del tractament.

Els criteris d'inclusió per a tots els assajos requerien una resecció completa de la malaltia, incloent-hi l'excisió del tumor primari amb marges adequats i la dissecció de ganglis limfàtics complets (CLND) en pacients amb metàstasis nodals detectades per biòpsia SLN (SLNB).

Els comparadors emprats en els respectius estudis són diferents. Mentre que pembrolizumab i dabrafenib-trametinib es van comparar enfront de placebo, nivolumab es va comparar enfront d'ipilimumab. El tractament adjuvant amb ipilimumab no està aprovat per part de l'Agència Europea del Medicament, si bé aquesta en la seva avaluació el va considerar un comparador adequat en disposar d'indicació aprovada per part de l'Agència Americana del Medicament (FDA).

Nivolumab, pembrolizumab i dabrafenib-trametinib han demostrat una millora estadísticament significativa de la SLR en comparació amb el placebo (en els estudis de pembrolizumab i dabrafenib-trametinib) o enfront d'ipilimumab (en l'estudi de nivolumab) en la població de ITT com a tractament adjuvant en el melanoma cutani amb ganglis limfàtics positius després de la resecció completa. Les dades de les anàlisis de subgrups i anàlisis de sensibilitat reflecteixen el benefici en SLR observat a la població general.

Les anàlisis actualitzades de SLR confirmen les troballes inicials del benefici estadísticament significatiu en SLR enfront de placebo o ipilimumab i afavorint la conclusió que l'efecte es manté a llarg termini. Amb dabrafenib-trametinib, la separació de les corbes és visible després de la primera valoració de l'estudi a favor del dabrafenib + trametinib. Les corbes són interpretables fins als 38 mesos, i atès que la majoria de les recurrències es produeixen < 3 anys, es considera suficient. Amb el seguiment addicional, la corba del braç dabrafenib + trametinib condueix a un altiplà, la qual cosa indica que alguns pacients poden ser curats. Als 3 anys, la diferència de taxa de SLM va ser del 19%. El nombre d'esdeveniments després de 36 mesos és baix en ambdós braços i sembla que s'estabilitza. Per a nivolumab, després de 24 mesos de seguiment, la corba Kaplan-Meier de SLM encara no presenta cap altiplà i amb pembrolizumab les corbes de Kaplan-Meier se separen després

de 3 mesos i es mantenen separades posteriorment, encara que són difícils d'interpretar després d'uns 10 mesos aproximadament a causa de l'elevada taxa de censura

En qualsevol cas, les dades de la SG actualment no són madures per determinar si un augment de la SLR i la SLMD es traduirà en un impacte positiu en la SG i, en conseqüència, augmentaran les taxes de curació o si el tractament només retardarà la progressió de la malaltia. En aquest sentit, la SLM encara no s'ha establert com a objectiu final subrogat de la SG en el melanoma adjuvant, tal com s'ha demostrat en altres tipus de tumors (per exemple, càncer de mama), si bé en alguns estudis en melanoma s'ha observat aquesta correlació després d'un llarg seguiment dels pacients (14).

No obstant, cal també tenir en compte l'efecte que el creuament dels pacients del grup control a rebre un agent anti-PD-1/PD-L1 en la recurrència pot dificultar l'anàlisi de la SG.

Respecte al paper de l'expressió de PD-L1, avaluat en els estudis de nivolumab i pembrolizumab, no s'ha demostrat que sigui un marcador predictiu de les respostes en l'adjuvència de melanoma. L'expressió PD-L1 es defineix utilitzant el percentatge de tinció de PD-L1 a les cèl·lules tumorals, mentre que l'eficàcia també pot estar relacionada amb l'expressió de PD-L1 en cèl·lules inflamatòries associades al tumor (o una combinació de tots dos). Queda pendent de determinar si l'expressió de PD-L1 en aquestes cèl·lules inflamatòries es correlaciona amb l'eficàcia en el tractament adjuvant del melanoma. A més, no es disposa de biomarcadors, diferents de l'expressió de PD-L1 que permetin fer una millor selecció de la població de pacients que estaria més en risc i podria presentar millor resposta al tractament. Tanmateix, tant amb pembrolizumab com amb nivolumab, es va observar benefici independentment de l'expressió de PD-L1.

Respecte al risc de toxicitat amb el tractament adjuvant, malgrat els fàrmacs anti-PD-1 i la teràpia inhibidora de BRAF/MEK s'associen amb taxes de toxicitat més baixes que les opcions de tractament adjuvant històriques (IFN alfa, bioquimioteràpia), es van observar EA de grau 3-4 relacionats amb el tractament en un 14%-41% dels pacients tractats en els estudis amb agents immunoteràpics i amb dabrafenib en combinació amb dabrafenib, respectivament. Addicionalment, una petita proporció de pacients tractats amb agents anti-PDL1, poden desenvolupar EA relacionats amb la immunitat durant tota la vida (irAEs).

Si bé, no es van identificar nous riscos de seguretat en els respectius assaigs pivot destaca amb pembrolizumab un increment de la incidència de reaccions immunomediades, incloent-hi les disfuncions tiroïdals, la diabetis *mellitus* de tipus 1 i la colitis, malgrat que es van considerar majoritàriament tolerables i manejables, si bé alguns EA immunològics es van resoldre amb seqüeles i alguns van ser esdeveniments greus, incloent-hi la mort. Amb dabrafenib-trametinib el percentatge de reduccions/interrupcions de la dosi i del tractament, sovint relacionades amb la pirèxia, els calfreds i la fatiga, es van observar amb freqüències més elevades respecte de les del melanoma metastàtic. Les interrupcions permanents es van produir al voltant d'una quarta part dels pacients. La majoria de les interrupcions i reduccions de dosis degudes a EA es van produir durant els tres primers mesos i es van relacionar amb EA de grau 1-2. El perfil de seguretat de nivolumab és concordant amb el conegut i no es van identificar diferències en aquesta indicació.

El tractament adjuvant no va suposar diferències estadísticament significatives en les mesures de QVRS entre els dos braços i durant l'estudi, els canvis de la base van ser mínims amb dabrafenib-trametinib i amb nivolumab. Per a pembrolizumab no s'ha localitzat aquesta informació.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / cost incremental

A la taula 12, es presenten els costos del tractament amb nivolumab, pembrolizumab o dabrafenib + trametinib.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials (per als d'administració endovenosa).

Taula 15. Cost de les alternatives de tractament adjuvant

A data 22 d'abril de 2022 dabrafenib en combinació amb trametinib disposa d'una resolució negativa de finançament de desembre 2020.

No s'afegeix com a comparador l'interferó a altes dosis malgrat disposar de la indicació, ja que actualment està en desús. L'observació és la opció estàndard.

	Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib
Presentació	Vial 40 mg i 100 mg	Vial 100 mg	Dabrafenib comp 50 mg i 75 mg Trametinib 0,5 mg i 2 mg
Preu envàs / preu unitari† (€)	Vial 40 mg = 548 Vial 100 mg = 1.371	Vial 100 mg = 3.430 €	Indicació no finançada (desembre 2020)
Posologia	3 mg/kg c/14 d	200 mg/21 d o 400 mg/42 d	Dabrafenib 150 mg/12 h Trametinib 2 mg/24 h
Cost dia/cicle (€)	2.742	6.860 (c/21 d) o 13.720 (c/42 d)	---
Cost tractament (€)	71.292 (26 cicles)	116.620 (17 cicles de 21 dies), 109.760 (8 cicles de 42 dies)	---

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril de 2022 (PVL notificat + IVA 4%) – RD%. Càlculs estimats per a un pes de 65 kg i alçada d'1,65 m, SC 1.7.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 16. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana		
Escenari: pacients amb melanoma estadi III o IV		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya. Horitzó temporal 1 any		
Estimació: dades epidemiològiques (1,4,5,26,27).(3)(7)		
0. Població de referència (habitants) (28)		7.600.065
A. Població amb diagnòstic de melanoma (3)		878
B. Població amb melanoma en estadi III-IV resecable d'alt risc. Dades estimades		140
C. Població amb mutació BRAF. Dades estimades		50-60
D. POBLACIO DIANA. Població susceptible de tractament segons ECOG i comorbiditats	90%	110-130 50-60 (mut. BRAF)
Observacions: es considera per a l'estimació la distribució següent: estadi I-II (85%), estadi III (10%), estadi IV (5%).		

La població diana anual de candidats al tractament adjuvant del melanoma amb nivolumab, pembrolizumab, s'estima que és de 120 pacients en l'àmbit de Catalunya. Atès que nivolumab està també autoritzat per al tractament adjuvant de pacients amb melanoma metastàtic, s'estima una quota de mercat superior per a nivolumab en relació a pembrolizumab. Atès el maneig actual dels pacients (observació), no hi ha comparador i tot l'impacte és incremental respecte la situació actual.

Fàrmac	Pacients	Cost tractament/pacient	Cost tractament	Impacte pressupostari
Nivolumab	65	71.292 €	4.633.980 €	4.633.980 €
Pembrolizumab	55	116.620 €	6.414.100 €	6.414.100 €
Total	120		11.048.080€	11.048.080 €

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

La majoria de les guies per al tractament del melanoma no han estat actualitzades des de fa uns anys i, no incorporen les recomanacions relatives a les noves molècules.

NCCN Guidelines Versión 2.2019 Cutaneous Melanoma (29)

Vigilància per “nodal basin ultrasound” ultrasons de la conca nodal o la resecció completa dels ganglis limfàtics (CLND).

Estadi III A o IIIB/C/D (gangli sentinella positiu). Com a adjuvència preveuen com a esquemes preferents:

- Nivolumab categoria 1 per a pacients amb estadi IIIB/C segons la definició de l'AJCC 7a edició.
- Pembrolizumab, dabrafenib + trametinib (en pacients amb la mutació BRAF V600): categoria 1 en pacients amb estadi IIIA amb metàstasi SLN >1 mm o estadi IIIB/C segons la definició de l'AJCC 7a edició.

També preveuen l'observació com a opció.

Estadi III (ganglis positius): els mateixos tractaments previs i, a més, també es pot considerar la radioteràpia a la conca nodal en pacients seleccionats d'alt risc segons la localització, la mida, el nombre de ganglis afectats, el gruix i l'extensió extravascular (categoria 2B).

SEOM Clinical guideline for the management of malignant melanoma (2017) (30)

Als pacients amb melanoma d'alt risc, se'ls podria oferir tractament adjuvant amb interferó a menys que hi hagués un tractament millor (Recomanació de qualificació A; nivell d'evidència 1a). En casos seleccionats, es pot afegir-hi radioteràpia.

Ja indicava al text que es preveia un canvi en l'escenari terapèutic en els propers anys amb la publicació dels resultats d'assaigs que avaluin nous agents d'immunoteràpia, com ara nivolumab o pembrolizumab i els inhibidors de BRAF/MEK.

Spanish Multidisciplinary Melanoma group (GEM) guidelines for the management of patients with Advanced melanoma(2015) (31)

Els pacients amb melanoma d'estadi IIIA i amb ulceració han de rebre tractament adjuvant amb interferó.

ESMO (32)

Segons l'escala de benefici clínic de l'ESMO (33), que valora la magnitud del benefici clínic que aporta un fàrmac oncològic, dabrafenib + trametinib, nivolumab i pembrolizumab, obtenen una puntuació A. (A és el millor tractament i C, el pitjor).

Informe de posicionament terapèutic

No publicats en el moment d'elaborar l'informe. Es pot trobar la informació actualitzada dels IPT a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/informes-de-posicionamiento-terapeutico/>.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 15. Recomnacions d'altres organismes

Dabrafenib/trametinib, nivolumab o pembrolizumab- Adjuvència melanoma

Programa d'harmonització farmacoterapèutica. CatSalut.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació Nivolumab	Pembrolizumab	Dabrafenib + trametinib
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	23.01.2019 (34): nivolumab es recomana per al seu ús dins del Cancer Drugs Fund com a opció per al tractament adjuvant en adults amb melanoma completament resecat amb afectació dels ganglis limfàtics o metastàtics. Es recomana només si se segueixen les condicions de l'acord d'accés gestionat.	19.12.2018 (35): pembrolizumab es recomana per al seu ús dins del Cancer Drugs Fund com a opció per al tractament adjuvant de pacients amb melanoma d'estadi III completament resecat o metastàtic en adults amb afectació dels ganglis limfàtics. Es recomana només si se segueixen les condicions de l'acord d'accés gestionat.	17.10.2018 (36): dabrafenib amb trametinib es recomana com a opció per al tractament adjuvant del melanoma, positiu per mutació de BRAF V600 positiu, en adults, d'estadi III. Només es recomana d'acord amb els descomptes acordats per a dabrafenib i trametinib.
		Actualment no hi ha cap tractament d'immunoteràpia adjuvant recomanat pel NICE per a ús rutinari. Consideren que nivolumab/pembrolizumab tenen el potencial de ser cost-efectiu, però calen més evidències per abordar les incerteses clíniques. Les dades de seguiment més llargues dels respectius estudis sobre el temps que viu la gent i supervivència lliure de la seva malaltia, ajudaria a fer front a aquestes incerteses.		Considera que els estudis avalen el benefici en supervivència lliure de recaiguda i supervivència global dels pacients.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	10.12.2018 (37): aprovat com a monoteràpia per al tractament adjuvant d'adults amb melanoma amb afectació de ganglis limfàtics o malaltia metastàtica que han estat sotmesos a una resecció completa.	13.05.2019 (38): avaluat com a medicament orfe. Aprovat en monoteràpia com a tractament adjuvant de pacients amb melanoma estadi III amb afectació de ganglis limfàtics que han estat sotmesos a una resecció completa.	11.01.2019 (39): en combinació amb trametinib per al tractament adjuvant de pacients adults amb melanoma d'estadi III amb mutació BRAF V600, després de la resecció completa, supeditat a acord econòmic.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	07.03.2019 (40): aprovat, supeditat a acord econòmic en pacients amb melanoma estadi IIIB-D o IV completament resecat, incloses les metàstasis en trànsit. S'accepten ganglis limfàtics regionals amb micrometàstasi després de la dissecció del gangli sentinella.	01.08.2019 (41): aprovat, supeditat a acord econòmic i segons impacte pressupostari, en pacients amb melanoma estadi IIIA (metàstasis ganglis limfàtics > 1 cm) a IIID . Completament resecat. S'accepten ganglis limfàtics regionals amb micrometàstasi després de la dissecció del gangli sentinella.	03.05.2019 (42): aprovat, supeditat a acord econòmic i segons impacte pressupostari, en pacients amb melanoma estadi IIIA (metàstasis ganglis limfàtics > 1 cm) a IIID , completament ressecat, incloses les metàstasis en trànsit. S'accepten ganglis limfàtics regionals amb micrometàstasi després de la dissecció del gangli sentinella.

Annex 2. Classificació TNM AJCC 7a vs. 8a edició

Els canvis clau a la 8a edició del manual AJCC inclouen:

- El registre de mesuraments del gruix dels tumors s'ha de registrar al 0,1 mm més proper, no a 0,01 mm.
 - Es revisen les definicions de T1a i T1b (T1a, < 0,8 mm sense ulceracions; T1b, 0,8-1,0 mm amb ulceració o sense o < 0,8 mm amb ulceració); la taxa mitòtica ja no és un criteri de categoria T.
 - Es revisa l'estadi IA patològic (però no clínic) per incloure T1b N0 M0 (abans era estadi IB).
 - Es defineixen els descriptors de categoria N "microscòpics" i "macroscòpics" per a metàstasis de nodes regionals com a "clínicament ocult" i "clínicament aparent".
- Els grups pronòstics de l'estadi III es basen en els criteris de la categoria N i els criteris de la categoria T (és a dir, el gruix i la ulceració del tumor primari) i augmenten de 3 a 4 subgrups (estadis IIIA-IIID;):
- Es revisen les definicions de les subcategories N, amb la presència de microsatèl·lits, satèl·lits o metàstasis en trànsit ara classificades com a N1c, N2c o N3c en funció del nombre de ganglis regionals implicats en tumors, si n'hi ha.
 - S'hi afegeixen descriptors a cada designació de la subcategoria M1 per al nivell de lactat deshidrogenasa (LDH) (l'elevació de LDH ja no suposa el pas a M1c).
 - S'hi afegeix una nova designació M1d per a metàstasis del sistema nerviós central.

AJCC 7th edition				AJCC 8th edition			
Pathologic Staging ⁴				Pathologic Staging ⁴			
0	Tis	N0	M0	0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0	IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0	IB	T1b
	T2a	N0	M0		T2a
IIA	T2b	N0	M0	IIA	T2b	M0	M0
	T3a	N0	M0		T2a
IIB	T3b	N0	M0	IIB	T3b
	T4a	N0	M0		T4a
IIC	T4b	N0	M0	IIC	T4b
IIIA	T1-4a	N1a	M0	IIIA	T1-2a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0		T1-2a	N2a	..
IIIB	T1-4b	N1a	M0	IIIB	T0	N1b-c	M0
	T1-4b	N2a	M0		T1-2a	N1b-c	..
	T1-4a	N1b	M0		T1-2a	N2b	..
	T1-4a	N2b	M0		T2b-3a	N1a-2b	..
	T1-4a	N2c	M0		IIIC	T0	N2b-c
IIIC	T1-4b	N1b	M0	T0		N3b-c	..
	T1-4b	N2b	M0	T1a-3a		N2c-3c	..
	T1-4b	N2c	M0	T3b-4a		Any N	..
IV	Any T	N3	M0	IIID	T4b	N1a-2c	..
	Any T	Any N	M1		IV	T4b	N3a-c
IV	Any T	Any N	M1	IV	Any T	Any N	M1

Annex 3. Glossari d'abreviacions

cN1: ganglis clínicament positius (sense metàstasi en trànsit o en trànsit)

CLND: dissecció limfàtica completa

SLN1: malaltia regional que es limita a metàstasis ganglionars clínicament ocultes

SLNB: biòpsia del gangli sentinella

SLR: supervivència lliure de malaltia

WLE: àmplia escissió local de lesió primària

Dabra/trame: combinació dabrafenib/trametinib

Ipi: ipilimumab dosi 10 mg/kg

Nivo: nivolumab

Obs: observació

Pembro: pembrolizumab

Bibliografia

1. Spain Source: Globocan 2018 [Internet]. [consulta: 26 de juny de 2019]. Disponible a: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
2. REDECAN - Red Española de Registros de Cáncer [Internet]. [consulta: 26 de juny de 2019]. Disponible a: <http://redecana.org/es/index.cfm>
3. Gencat. Estadístiques Melanoma 2017. [consulta: 26 de juny de 2019]. Disponible a: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/cancer/recursos_prof/estadistiques/2017_melanoma.pdf
4. CHMP. Opdivo_melanoma adjuvència_Variation assessment report [Internet]. 2018 [consulta: 28 de novembre de 2018]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact
5. Keytruda adj EPAR (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [consulta: 10 de juliol de 2019]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact
6. CHMP. Mekinist_tafinlar adj EPAR (CHMP) Assessment report [Internet]. 2018 [consulta: 10 de juliol de 2019]. Disponible a: www.ema.europa.eu/contact
7. 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. *Futur Oncol* [Internet]. 15 d'octubre de 2018 [consulta: 18 de gener de 2019];fon-2018-0671. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30317881>
8. Sondak VK, Liu PY, Warneke J, Vetto J, Tuthill R, Redman B, et al. Surgical resection for stage IV melanoma: A Southwest Oncology Group trial (S9430). *J Clin Oncol*. juny de 2006;24(18_suppl):8019.
9. Agarwala SS, Lee SJ, Yip W, Rao UN, Tarhini AA, Cohen GI, et al. Phase III Randomized Study of 4 Weeks of High-Dose Interferon- α -2b in Stage T2bNO, T3a-bNO, T4a-bNO, and T1-4N1a-2a (microscopic) Melanoma: A Trial of the Eastern Cooperative Oncology Group-American College of Radiology Imaging Network Cancer Research Group (E1697). *J Clin Oncol* [Internet]. 10 de març de 2017 [consulta: 10 de juliol de 2019];35(8):885-92. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28135150>
10. Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, et al. Cutaneous melanoma, version 2.2019. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2019;17(4):367-402.
11. EMA. EPAR mekinist (trametinib). *Eur Med Agency*. 2017;44(July):1-110.
12. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAF V600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. abril de 2018 [consulta: 10 de juliol de 2019];19(4):510-20. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204518301062>
13. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UN, Cohen GI, Hamid O, et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of the ipilimumab arms. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de maig de 2017 [consulta: 10 de juliol de 2019];35(15_suppl):9500-9500. Disponible a: http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9500
14. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, 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. *Lancet Oncol* [Internet]. 1 de maig de 2015 [consulta: 10 de juliol de 2019];16(5):522-30. Disponible a: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)70122-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)70122-1/fulltext)

15. Coens C, Suciú S, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 [consulta: 18 de gener de 2019];18(3):393-403. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28162999>
16. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - FDA - Nivolumab.
17. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - FDA - Pembrolizumab. 2019.
18. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - FDA - Dabrafenib. 2018.
19. FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - FDA - Trametinib. 2018.
20. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1709030. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709030>
21. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long G V., Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;NEJMoa1802357. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1802357>
22. Long G V., 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* [Internet]. 9 de novembre de 2017 [consulta: 18 de gener de 2019];377(19):1813-23. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1708539>
23. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* [Internet]. 10 de novembre de 2016 [consulta: 18 de gener de 2019];375(19):1845-55. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611299>
24. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer follow-up confirms relapse-free survival benefit with adjuvant dabrafenib plus trametinib in patients with resected BRAF V600-mutant stage III melanoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(35):3441-9.
25. Suciú S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, et al. Relapse-free survival as a surrogate for overall survival in the evaluation of stage II-III melanoma adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(1):87-96.
26. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 6 de desembre de 2018 [consulta: 16 de gener de 2019];ijc.31937. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31937>
27. CHMP. FT BRAFTOVI Anexo y ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. [consulta: 21 de maig de 2019]. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_es.pdf
28. Instituto Nacional de Estadística 2019 [Internet]. [consulta: 22 de juliol de 2019]. Disponible a: http://www.ine.es/FichasWeb/RegComunidades.do?fichas=49&busc_comu=&botonFichas=Ir+a+la+tabla+de+resultados
29. Fleming MD, Freeman M, Galan A, Gastman B, Guild V, Johnson D, et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Cutaneous Melanoma Aim at Melanoma Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures [Internet]. 2019 [consulta: 4 de juliol de 2019]. Disponible a: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf

30. 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). Clin Transl Oncol [Internet]. gener de 2018 [consulta: 18 de gener de 2019];20(1):69-74. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1768-1>
31. Berrocal A, Espinosa E, Mar S, Malveyh J, Moreno D, Dolores LOZANO M, et al. Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM) guidelines for the management of patients with advanced melanoma. Eur J Dermatol [Internet]. [consulta: 18 de juliol de 2019];25(5):392-403. Disponible a: https://www.jle.com/download/ejd-306024-29490-spanish_multidisciplinary_melanoma_group_gem_guidelines_for_the_management_of_patients_with_advanced_melanomamanagement_of_adva-a.pdf
32. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines | ESMO [Internet]. [consulta: 19 de setembre de 2019]. Disponible a: <https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma>
33. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 | ESMO [Internet]. [consulta: 15 de desembre de 2017]. Disponible a: <http://www.esmo.org/Policy/Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale/Articles/ESMO-Magnitude-of-Clinical-Benefit-Scale-version-1.1>
34. Overview | Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease | Guidance | NICE. [consulta: 18 de juliol de 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA558>
35. Overview | Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence | Guidance | NICE. [consulta: 18 de juliol de 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta553>
36. Overview | Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma | Guidance | NICE. [consulta: 18 de juliol de 2019]; Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta544>
37. SMC adjuvant nivolumab (Opdivo) [Internet]. [consulta: 18 de julio de 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-full-submission-smc2112/>
38. SMC adjuvant pembrolizumab (Keytruda) [Internet]. [consulta: 18 de juliol de 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-full-submission-smc2144/>
39. SMC adjuvant dabrafenib (Tafinlar) [Internet]. [consulta: 18 de juliol de 2019]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dabrafenib-tafinlar-fullsubmission-smc2131/>
40. CADTH Opdivo for Melanoma Adjuvant Therapy – Details | CADTH.ca [Internet]. [consulta: 18 de juliol de 2019]. Disponible a: <https://cadth.ca/opdivo-melanoma-adjuvant-therapy-details>
41. CADTH Pembrolizumab adjuvant. [consulta: 17 de setembre de 2019]; Disponible a: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10168PembrolizumabMAT_FnRec_31July2019__Post_01Aug2019_final.pdf
42. CADTH Tafinlar & Mekinist in combo Melanoma Adjuvant Therapy – Details | CADTH.ca [Internet]. [consulta: 18 de juliol de 2019]. Disponible a: <https://cadth.ca/tafinlar-mekinist-combo-melanoma-adjuvant-therapy-details>