

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE DABRAFENIB MÁS TRAMETINIB EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA RESECADO CON ALTO RIESGO DE RECAÍDA CON MUTACIÓN EN BRAF

1. RESUMEN

- Dabrafenib 150 mg cada 12h y trametinib 2 mg/24h VO durante un año
- Para pacientes con melanoma estadio III resecado con mutación en BRAF V600E o K
- Demuestra beneficio clínico y estadísticamente significativo en términos de aumento del tiempo libre de recaída en la población global del estudio y en los subgrupos predefinidos y de interés clínico, así como una tendencia (en análisis interino) a mayor supervivencia global, pendiente de confirmación formal.

2. TÍTULO: DABRAFENIB MÁS TRAMETINIB EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA RESECADO CON ALTO RIESGO DE RECAÍDA CON MUTACIÓN EN BRAF

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 18-8-2019

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica vigente (1) dabrafenib + trametinib estaría aprobado para el tratamiento adyuvante del melanoma estadio III con afectación ganglionar completamente resecado, a dosis de 150 mg/12h (dabrafenib) más 2mg/24h VO (trametinib) durante un año (dosis utilizada en el ensayo pivotal COMBI-AD) (2).

5. RELEVANCIA CLÍNICA Y APLICABILIDAD

5.1. ESCALA ESMO (v 1.1) de valoración de beneficio clínico.

Según la última versión de la escala ESMO, dabrafenib+trametinib tendría una categoría **A** (*Improvement in DFS alone (primary endpoint) without mature survival data*) (3) ya que su HR en el límite inferior del CI 95% para la HR de dabrafenib y trametinib es para RFS (lo consideramos sinónimo) de 0.39 en el primer análisis de eficacia con mediana de seguimiento de 34 meses (2) y de 0.40 con mediana de seguimiento de 44 meses (4) y en esta escala se considera que si el límite inferior del HR es 0.65 es un dintel aceptable.

5.2. Valoración crítica de la metodología y resultados de los ensayos y de otros estudios disponibles:

a. *Evaluación de la metodología y de la validez de los ensayos (endpoints, diseño, poblaciones, líneas posteriores, utilidad clínica)*

El ensayo clínico pivotal COMBI-AD en el que se basa la indicación y este informe, es un ensayo clínico fase III aleatorizado doble ciego que compara Dabrafenib 150 mg cada 12h y trametinib 2 mg/24h VO frente a doble placebo durante un máximo de 1 año (o hasta progresión o muerte o toxicidad inaceptable) en pacientes con melanoma estadio IIIA-IIIC de la AJCC 7 resecaos y presencia de mutación en el oncogen BRAFV600E o K (2). De forma resumida resaltamos los siguientes aspectos metodológicos y de resultados:

Tamaño muestral y población de estudio

Se aleatorizaron 438 pacientes a dabrafenib+trametinib y 432 a doble placebo, estando los grupos adecuadamente balanceados respecto a las características basales del mismo (tabla 1). Las asunciones estadísticas para el cálculo del tamaño muestral son apropiadas para poder establecer conclusiones de eficacia.

Characteristic	Dabrafenib plus Trametinib (N=438)	Placebo (N=432)
Median age (range) — yr	50 (18–89)	51 (20–85)
Sex — no. (%)		
Male	195 (45)	193 (45)
Female	243 (55)	239 (55)
<i>BRAF</i> mutation status — no. (%)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K‡	41 (9)	37 (9)
ECOG performance status — no. (%)		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
Unknown	3 (1)	1 (<1)
Disease stage — no. (%)		
IIIA	83 (19)	71 (16)
IIIB	169 (39)	187 (43)
IIIC	181 (41)	166 (38)
III unspecified	5 (1)	8 (2)
No. of positive lymph nodes — no. (%)		
1	177 (40)	183 (42)
2 or 3	158 (36)	150 (35)
≥4	73 (17)	72 (17)
Unknown	30 (7)	27 (6)
Type of lymph-node involvement — no. (%)		
Microscopic	152 (35)	157 (36)
Macroscopic	158 (36)	161 (37)
Unknown	128 (29)	114 (26)
Primary-tumor ulceration — no. (%)		
Yes	179 (41)	177 (41)
No	253 (58)	249 (58)
Unknown	6 (1)	6 (1)
In-transit metastases — no. (%)‡		
Yes	51 (12)	36 (8)
No	387 (88)	395 (91)
Unknown	0	1 (<1)

Tabla 1: distribución de la población de estudio (2).

Los criterios de inclusión más relevantes de cara a extrapolar los resultados fueron:

- Los pacientes debían ser mayores de edad
- Debían tener melanoma cutáneo con mutación en el oncogen BRAFV600 E o K estadio III de la AJCC 7, con las siguientes peculiaridades
 - o Era obligatorio realizar una linfadenectomía completa para la clasificación final, lo cual hoy en día tras los resultados del estudio MSLT-II (5) en pacientes con ganglio centinela positivo va a ser menos frecuente.
 - o Debían pasar menos de 12 semanas desde la fecha de última cirugía de estadificación a fecha de aleatorización.
 - o En los casos de estadio IIIA, estos deben tener en el ganglio afecto al menos una carga tumoral de >1 mm. Esto contrasta con la indicación más generalista de “afectación ganglionar/estadio III” que se refiere en la ficha técnica.
 - o Estaba contraindicado el tratamiento sistémico previo así como la radioterapia adyuvante.
 - o Podían incluirse pacientes con metástasis en tránsito (hubo un 12% en el grupo de tratamiento y un 8% en el grupo control)

Los pacientes eran estratificados para las siguientes variables clave: estadio IIIA vs IIIB vs IIIC y el tipo de mutación de BRAF (V600E vs K).

El objetivo principal era “relapse free survival” (RFS). Los principales objetivos secundarios fueron la “overall survival” (OS), del cual de momento sólo se dispone de análisis interino y la “distant metastases free survival” (DMFS) así como la toxicidad. Se hicieron análisis de calidad de vida (ver más adelante).

Principales resultados de eficacia

Nos centramos en los datos publicados en 2017 en la publicación de NEJM que disponen de una mediana de seguimiento de 34 meses (2) si bien hay resultados disponibles en la ficha técnica con un seguimiento mayor, de hasta 44 meses (4). De esta última actualización, dado que los resultados son muy similares (aunque con más seguimiento), extraeremos algunas características diferenciales, tales como la reclasificación de AJCC7 a AJCC8 o los % de RFS en hitos temporales.

Objetivo principal: RFS

Las medianas de RFS no se alcanzó en el grupo de tratamiento, frente a 16.6 meses en el brazo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, con un HR de 0.47 (CI 95% 0.39-0.58, $p < 0.001$) (2) (fig 1). A los 12, 24, 36 y 48 meses, lo que constituye el mayor seguimiento para terapia dirigida en adyuvancia (y el mayor de las terapias adyuvantes modernas y autorizadas en Europa), tenemos los siguientes % de RFS en dichos hitos temporales de tratamiento vs control (4)

- 12 meses: 88 vs 56
- 24 meses: 67 vs 44
- 36 meses: 59 vs 40
- 48 meses: 54 vs 38

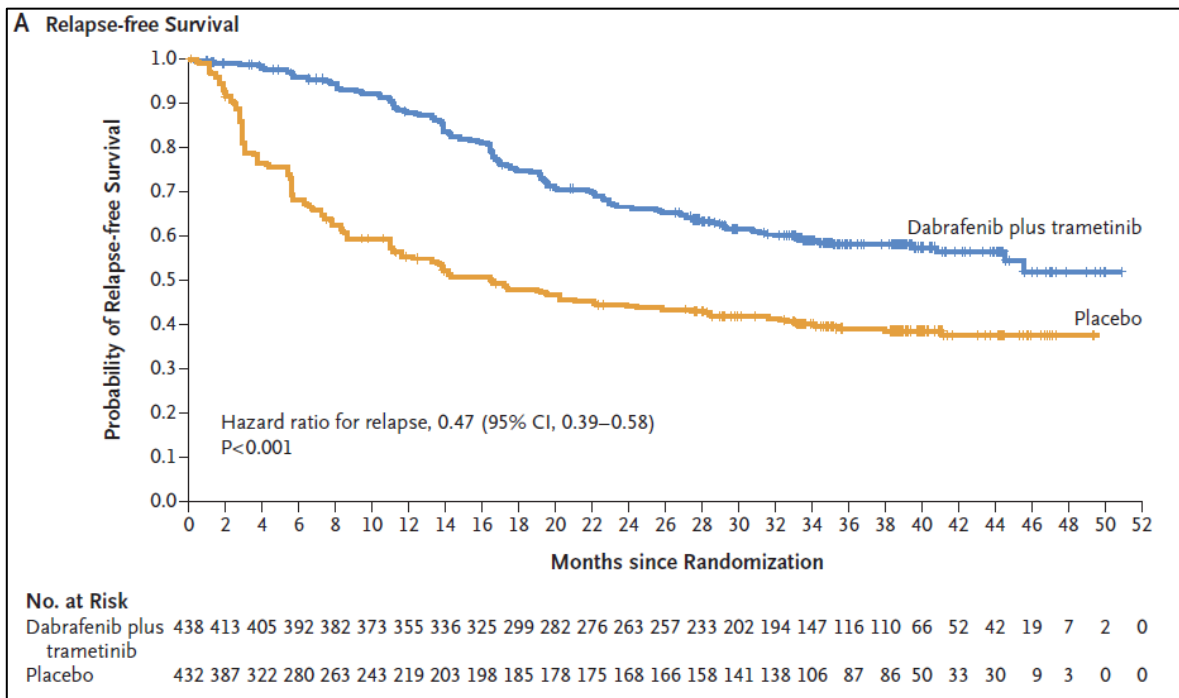


Fig 1: RFS en población del estudio COMBI AD (4)

Supervivencia global

El estudio predefinió una serie de análisis interinos para la supervivencia global, que si bien era un objetivo secundario, es un objetivo del máximo interés. Un 86% de los pacientes tratados con *dabrafenib* + *trametinib* a los 3 años estaban vivos frente al 77% en el brazo control (HR= 0.57; 95% CI, 0.42 to 0.79; P = 0.0006). Este hallazgo es exploratorio y aún no podemos asegurar, hasta análisis final pendiente, este aumento de SG (2).

DMFS

Para este objetivo secundario, que en algunos estudios de adyuvancia se apunta como subrogado de OS, el 71% de los pacientes tratados con *dabrafenib* y *trametinib* se mantenían vivos y sin metástasis a distancia a los 3 años frente a un 57% en la rama control (HR=0.51, IC 95% 0.40-0.65; p<0.001) (2).

Análisis de subgrupos clave

No se encontraron diferencias cuando se estratificaba por grupos de estratificación (estadios IIIA vs B vs C, BRAFV600E vs K) ni en otros grupos de interés, tales como el estadio AJCC 7, ulceración, número de ganglios afectos o carga metastásica en los mismos, sexo o edad, como se puede ver en la tal y como muestra la figura 2 (2).

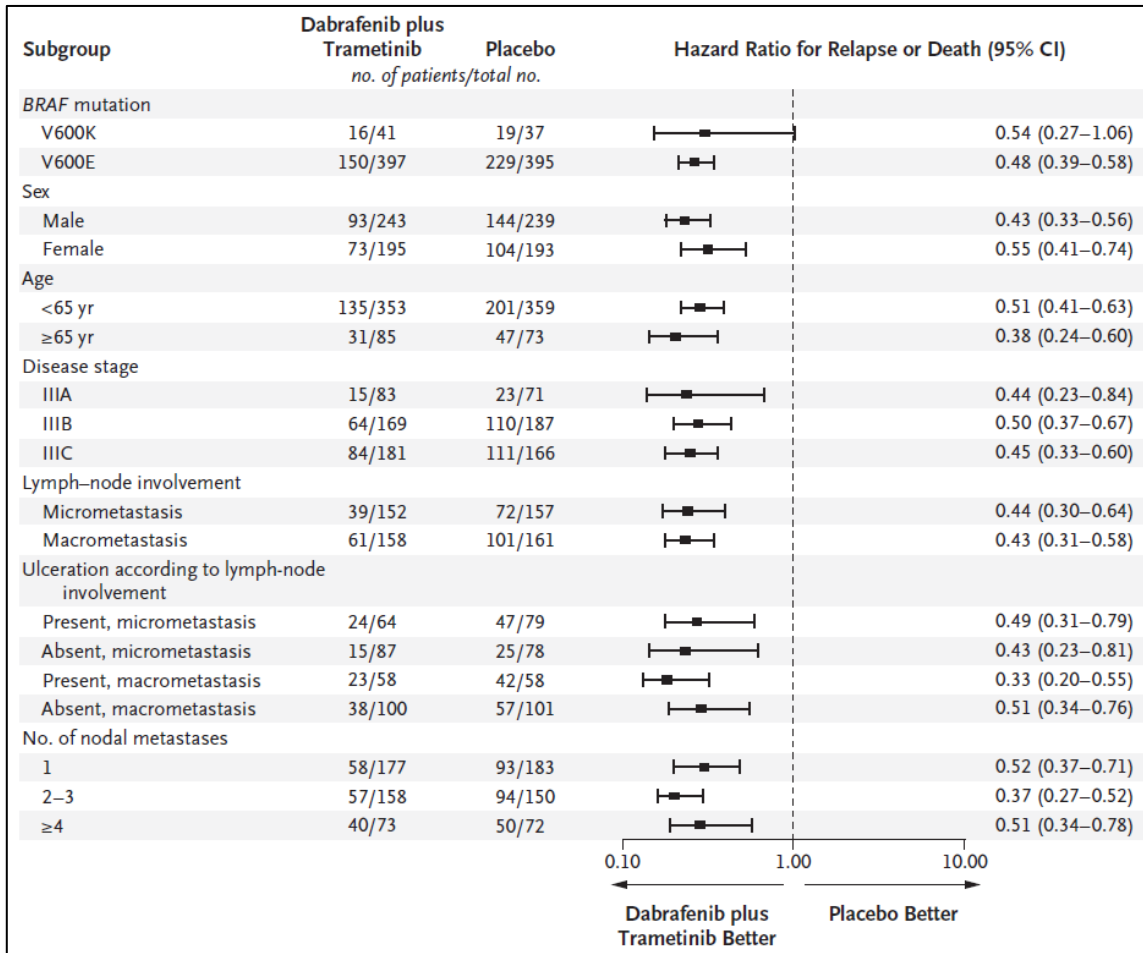


Fig 2: Forrest plot con los distintos grupos de interés del ensayo COMBI AD (2).

Clasificación AJCC7 vs AJCC 8 y el problema de la definición de ganglio afecto

Tal y como se refleja en los informes de nivolumab y pembrolizumab, las tres opciones actuales modernas de terapia adyuvante (dabrafenib + trametinib, nivolumab y pembrolizumab) se enfrentan al problema de que, en la época en la que los ensayos fueron diseñados, se usaba la clasificación AJCC7, frente a la que actualmente se usa, la AJCC8. La ventaja de esta última quizá esté en una mejor discriminación de los estadios III en cuanto a pronóstico, incluyendo un nuevo estadio (IIID) (6) aunque aún no resuelve el problema de los estadios IIIA, a los que incluye independientemente de la carga tumoral ganglionar, el cual es un factor pronóstico bien conocido (7,8).

En la actualización a 44 meses, se ha analizado la variable objetivo principal (RFS) según la AJCC8, que como es lógico por puro motivo histórico, es un análisis post HOC. Desde un punto de vista práctico, cuando nos ceñimos a esta nueva clasificación, pareciera que el beneficio en los estadios IIIA en RFS fuera menor, ya que si bien el HR es de 0.66, el CI 95% incluye al 1 (0.26-1.56) (4). Esto debe tomarse con la siempre necesaria cautela que un análisis post HOC (y cualquier análisis de subgrupos). Los estadios IIIB y IIIC

siguen beneficiándose en el análisis de subgrupos, y el nuevo estadio IIID también mantiene claramente el beneficio (4).

De nuevo remitiéndonos a los informes de nivolumab y pembrolizumab, creemos que debe tenerse en cuenta, máxime con el análisis de subgrupos para el estadio IIIA, la discrepancia en la definición de estadio IIIA que tenemos en los criterios de inclusión del ensayo (carga tumoral mayor de 1 mm) frente a la definición de “estadio III”, más difusa, que hace la ficha técnica de la EMA (1). Creemos de valor esta reflexión, aplicable a pembrolizumab, y que transcribimos literalmente desde ambos informes (9).

“De acuerdo a ambas fichas técnicas, se considera la adyuvancia en melanoma con afectación de ganglios linfáticos, pero no se detiene en especificar la clasificación usada ni la carga tumoral en los casos de un solo ganglio afecto (en el ensayo KEYNOTE-054 de pembrolizumab, en este caso era imprescindible que hubiera afectación de más de 1 mm)

Esto puede generar confusión entre los médicos que se encuentren ante un paciente con un melanoma estadio IIIA y no sepan qué clasificación usar [...]. Por otra parte, un melanoma de 0.8 mm al que se haga un ganglio centinela y tenga una agrupación de células muy pequeña (menor por ejemplo de 0.1 mm), es un paciente “con afectación ganglionar”, si atendemos a la ficha técnica, IIIA según la clasificación AJCC8 (también lo sería para la 7) y sin embargo no estar representado en ninguno de los ensayos de adyuvancia. Estos pacientes tienen además un excelente pronóstico sólo con la cirugía, por lo que el riesgo (y costo) de una adyuvancia quizá no esté justificado. Por tanto, sería sensato que, en los casos IIIA que sean definidos por la mera presencia del ganglio centinela afecto, exijamos al menos, para el uso eficiente de nivolumab [nota del autor: en este caso podemos extrapolar este comentario a dabrafenib + trametinib en el presente informe], que tuviera más de 1 mm de invasión” (9,10)

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El estudio COMBI AD tenía entre sus objetivos secundarios la seguridad y también analizaba la calidad de vida. Estos aspectos son de especial importancia en la adyuvancia, sobre todo la seguridad, ya que estamos en el terreno de la disminución de riesgos y no en el terreno del tratamiento de una certeza como sucede en la enfermedad metastásica.

En general se puede establecer que dabrafenib + trametinib tuvo un perfil de seguridad muy similar al que se ha descrito ampliamente en los múltiples ensayos con este fármaco. De los efectos secundarios relacionados con dabrafenib + trametinib, un 41% fueron de G3-4, destacando la pirexia (5%) y la hipertensión (6%). El porcentaje de pacientes que abandonó la terapia debido a efectos secundarios fue del 26%, y un 38% tuvo que reducir dosis, comunicándose sólo una muerte por SAE en el brazo de tratamiento (neumonía, no quedando claro en el texto su relación con el tratamiento) (2).

1. Se han comunicado los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes. Estos fueron recogidos mediante EQ-5D-3L en el momento basal, durante el tratamiento y durante el seguimiento. En un contexto adyuvante, en el que no deberían existir síntomas de la enfermedad se aspira a que no haya un

empeoramiento significativo de los mismos. En este caso desde la perspectiva del paciente (con la limitación que tiene captar esa perspectiva a través de cuestionario), no hay un empeoramiento significativo en la calidad de vida en los pacientes tratados con dabrafenib + trametinib (11).

c. Revisiones sistemáticas y metanálisis disponibles

A día de hoy no existen.

5.3. Biomarcadores: interpretación clínica de su valor y de la definición de grupos con distinto nivel de beneficio de acuerdo a ellos.

Aunque se han explorado distintos biomarcadores, incluyendo firmas de expresión génica relacionada con la inmunidad, el único marcador válido y con implicaciones en la práctica clínica es tener o no tener la mutación en el oncogen BRAF, siendo por tanto estos estudios meramente exploratorios.

5.4. Posicionamiento del fármaco y su indicación a lo largo de la trayectoria de la enfermedad, especialmente en los casos en los que pueda tener varias indicaciones.

Dabrafenib 150 mg/12h VO junto a trametinib 2 mg/24h VO durante un máximo de un año supone una clara mejora frente a placebo en términos de tiempo libre de recurrencia en pacientes con melanoma estadio IIIA-IIIC resecado, independientemente con mutación en BRAFV600E o K. Este beneficio es aparentemente el mismo independiente del subgrupo, siendo quizá más limitado (con cautela a la hora de interpretarlo) en los estadios IIIA de la AJCC8. La ficha técnica de la EMA ya contempla la posibilidad (1). Por tanto, si nos encontramos ante el asesoramiento de un paciente que cumpla estas características, esta combinación de terapia dirigida es una de las opciones a tener en cuenta. No obstante, creemos necesario realizar las siguientes consideraciones, que de alguna manera se han ido discutiendo en este informe, además de poner en el contexto con otras opciones aprobadas en ficha técnica para el tratamiento adyuvante de melanoma:

- 1) Siendo estrictos, la indicación de adyuvancia debería optimizarse en pacientes con ganglios afectos que, en caso de ser categorizados como estadio IIIA (sea por la AJCC7 o la 8) tengan afectación de más de 1 mm en el ganglio centinela, ya que no hay evidencia del beneficio en pacientes estadios IIIA con carga tumoral ganglionar menor.
- 2) Existe la posibilidad de usar también pembrolizumab o nivolumab según ficha técnica en las mismas indicaciones que dabrafenib + trametinib (excepto estadio IV resecado, en el que sólo hay evidencia para nivolumab) sin que se puedan establecer criterios objetivos para elegir uno u otro, por lo que el perfil de toxicidad, la experiencia y las preferencias del paciente, así como criterios de eficiencia, van a ser los factores más importantes a la hora de tomar una decisión.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

La FDA contempla esta aprobación de dabrafenib + trametinib para este uso en adyuvancia (12)

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías NCCN más actuales recomiendan el uso de dabrafenib+trametinib en la adyuvancia del melanoma estadio III resecado (13).

c. Guía SEOM más reciente

La guía SEOM más reciente no contempla aún la adyuvancia porque en el tiempo de su publicación no estaban los datos comunicados (14).

5.6. Coste-oportunidad desde una vertiente clínica, definido por la Comisión como “qué pierden los pacientes que no lo reciben” y adicionalmente “qué cuesta para los que lo reciben”:

a. Coste-oportunidad general

De momento sabemos que los pacientes que no reciban dabrafenib + trametinib en adyuvancia y hagan sólo seguimiento van a tener un mayor riesgo (que no certeza) de recaída. Sin embargo, esto aún no sabemos si impacta en la supervivencia global, aunque se muestra una aparente tendencia dado el seguimiento a largo plazo, que deberá refrendarse oficialmente.

b. Balance entre beneficio y toxicidad

El perfil de seguridad, si bien es ya conocido, en un contexto de disminución de riesgo (y no tratamiento de una certeza, como es el estadio IV), debe hacer que se valoren aún más si cabe los pros y contras, si bien a la espera de supervivencia global parece que el beneficio superaría de momento a los potenciales riesgos.

c. Definición de subgrupos, de acuerdo a los datos de los estudios y las alternativas disponibles, en los que puede ser prioritario el uso del fármaco por motivos clínicos (pero manteniendo el rigor metodológico en la definición de subgrupos)

No hay claros subgrupos que se beneficien más, ya que tanto la población por intención de tratar, como los subgrupos predefinidos, como otros grupos clave, tienen el mismo beneficio. Por tanto, la definición de estadio III sería la indicación, si bien nos referimos a los comentarios anteriores sobre el estadio IIIA, especialmente con la clasificación AJCC8.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Junto a nivolumab y a pembrolizumab, aportan una ventaja en términos de prevención de la recaída de una enfermedad que se da en pacientes habitualmente jóvenes y en los cuales una recaída metastásica supone aún hoy día un reto terapéutico.

b. Impacto en cuidadores y en la carga económica para el paciente y familia, con referencia a los datos de calidad de vida del paciente

Si bien no hay impacto significativo en calidad de vida, siempre en adyuvancia, en la que hablamos de prevención, y en un perfil de paciente que muy probablemente esté

incorporado a la vida activa, el hecho de tener que recibir tratamiento oral puede suponer para muchos pacientes una ventaja frente a la terapia intravenosa.

- c. Impacto para el sistema sanitario, en el uso de otros recursos como hospitalización o fármacos de soporte.

No está adecuadamente medido en los ensayos, por lo que sería interesante medirlo de forma prospectiva una vez este tratamiento esté disponible en esta indicación.

- d. Estimación del número de pacientes candidatos a tratamiento y del beneficio en esos pacientes.

La incidencia anual de melanoma en España según SEOM serían en torno a 5200 casos nuevos al año (15). De ellos, aproximadamente corresponderían a estadios III en torno a 3-4%. De ellos, aproximadamente la mitad van a ser BRAF mutados, por lo que la cifra estaría en torno a 75-100 casos nuevos al año candidatos a este tratamiento, cifra que quizá se redujera si nos ceñimos en el estadio IIIA a aquellos que tiene más de 1 mm en el ganglio centinela de carga tumoral (16).

5.8. Aspectos en los que es necesaria más información, tanto en cuanto a su posicionamiento, como a toxicidad/calidad de vida o biomarcadores, incluyendo propuesta de estudios observacionales relevantes.

Necesitaríamos mejores marcadores predictivos sobre todo para saber a qué pacientes no es necesario tratar. También necesitamos datos de la calidad de vida a largo plazo, de supervivencia global y estudios farmacoeconómicos que comparen esta combinación de terapia dirigida con las dos inmunoterapias.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En resumen, y con una categoría tipo A de acuerdo a la escala de beneficio clínico de ESMO, dabrafenib 150mg/12h VO + trametinib 2 mg/24h VO durante un máximo de un año es uno de los tratamientos de elección en los pacientes con melanoma estadio III resecao y mutación en BRAF, (ya sea según clasificación de la AJCC 7 u 8) con las siguiente consideración: En estadio IIIA, debería priorizarse su uso en la población de la que tenemos evidencia real, es decir, ganglio centinela afecto con más de 1 mm de carga tumoral, si bien en la ficha técnica de la EMA actualmente vigente se contempla su uso en cualquier melanoma estadio III resecao.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. tafinlar-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [cited 2019 Jul 4]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tafinlar-epar-product-information_es.pdf
2. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. N Engl J Med. 2017 Sep 10;

3. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Annals of Oncology*. 2017 Oct 1;28(10):2340–66.
4. 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 Oct 22;JCO1801219.
5. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 08;376(23):2211–22.
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: Melanoma Staging: AJCC 8th Edition. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017 Nov;67(6):472–92.
7. Gershenwald JE, Andtbacka RHI, Prieto VG, Johnson MM, Diwan AH, Lee JE, et al. Microscopic tumor burden in sentinel lymph nodes predicts synchronous nonsentinel lymph node involvement in patients with melanoma. *J Clin Oncol*. 2008 Sep 10;26(26):4296–303.
8. van Akkooi ACJ, Nowecki ZI, Voit C, Schäfer-Hesterberg G, Michej W, de Wilt JHW, et al. Sentinel node tumor burden according to the Rotterdam criteria is the most important prognostic factor for survival in melanoma patients: a multicenter study in 388 patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg*. 2008 Dec;248(6):949–55.
9. INFORMES SEOM PEMBROLIZUMAB ADYUVANCIA [Internet]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_pembrolizumab_en_adyuvancia_SEOM.pdf
10. INFORME SEOM NIVOLUMAB EN ADYUVANCIA [Internet]. [cited 2019 May 1]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IE_Nivolumab_adyuvancia_melanoma.pdf
11. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Patient-reported outcomes in patients with resected, high-risk melanoma with BRAFV600E or BRAFV600K mutations treated with adjuvant dabrafenib plus trametinib (COMBI-AD): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):701–10.
12. Tafenlar (dabrafenib) FDA Approval History [Internet]. *Drugs.com*. [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://www.drugs.com/history/tafenlar.html>
13. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.nccn.org/>

14. 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. 2017 Nov 7;
15. Sociedad Española de Oncología Médica. El cáncer en cifras [Internet]. [cited 2018 Dec 4]. Available from: <https://seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanyacom/106537-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>
16. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. Actas Dermosifiliogr. 2013 Nov;104(9):789–99.

9. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Participación en reuniones de asesoría, ponencias remuneradas y viajes y estancias en cursos y congresos: MSD, Roche, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Novartis, Sanofi, Astra Zeneca, Bioncotech, Regeneron, Merk-Serono, Incyte, Pierre Fabre y Amgen.

10. ANEXOS