

**INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE PEMBROLIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA RESECADO CON ALTO
RIESGO DE RECAÍDA**

1. RESUMEN

- Pembrolizumab a dosis de 200 mg IV cada 21 días durante un año
- Para pacientes con melanoma estadio III resecado
- 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.

2. TÍTULO: PEMBROLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL MELANOMA RESECADO CON ALTO RIESGO DE RECAÍDA

3. FECHA DE EVALUACIÓN: 26-4-2019

4. FICHA TÉCNICA DEL FÁRMACO

Según la ficha técnica vigente (1) pembrolizumab estaría aprobado para el tratamiento adyuvante del melanoma estadio III con afectación ganglionar completamente resecado, a dosis de 200 mg cada 3 semanas (dosis utilizada en el ensayo pivotal (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, pembrolizumab tendría una categoría **A** (*Improvement in DFS alone (primary endpoint) (HR 0.65 - 0.8) without mature survival data*) (3) ya que su HR en el límite inferior del CI 95% es para RFS (lo consideramos sinónimo aquí) de 0.43 (2)

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 KEYNOTE 054 en el que se basa la indicación y el presente informe, es un ensayo clínico fase III aleatorizado doble ciego que compara pembrolizumab 200 mg dosis total cada 3 semanas durante un máximo de 1 año (o hasta progresión o muerte o toxicidad inaceptable) frente a placebo en pacientes con melanoma estadio IIIA-IIIC de la AJCC 7 resecaos (2). De forma resumida resaltamos los siguientes aspectos metodológicos y de resultados:

Tamaño muestral y población de estudio

Se aleatorizaron 1019 pacientes a pembrolizumab (514) o a placebo (505), estando los grupos muy bien balanceados respecto a las características basales del mismo (tabla 1). Las asunciones estadísticas para el cálculo del tamaño muestral (inicialmente 900) son las apropiadas para sacar conclusiones.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*		
Characteristic	Pembrolizumab (N = 514)	Placebo (N = 505)
Sex — no. (%)		
Male	324 (63.0)	304 (60.2)
Female	190 (37.0)	201 (39.8)
Age		
Median (range) — yr	54 (19–88)	54 (19–83)
<50 yr — no. (%)	193 (37.5)	186 (36.8)
50 to <65 yr — no. (%)	196 (38.1)	193 (38.2)
≥65 yr — no. (%)	125 (24.3)	126 (25.0)
Body-mass index — no./total no. (%)		
<25	155/501 (30.9)	184/501 (36.7)
25 to <30	224/501 (44.7)	194/501 (38.7)
≥30	122/501 (24.4)	123/501 (24.6)
Disease stage — no. (%)		
At randomization		
Stage IIIA	80 (15.6)	80 (15.8)
Stage IIIB	237 (46.1)	230 (45.5)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes	95 (18.5)	93 (18.4)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes	102 (19.8)	102 (20.2)
According to AJCC 2009 criteria†		
Stage IIIA	77 (15.0)	76 (15.0)
Stage IIIB	240 (46.7)	232 (45.9)
Stage IIIC with 1–3 positive lymph nodes‡	87 (16.9)	95 (18.8)
Stage IIIC with ≥4 positive lymph nodes§	110 (21.4)	102 (20.2)
Type of lymph node involvement — no. (%) †		
Microscopic	187 (36.4)	161 (31.9)
Macroscopic	327 (63.6)	344 (68.1)
No of positive lymph nodes on pathological testing — no. (%) †		
1	227 (44.2)	237 (46.9)
2 or 3‡	177 (34.4)	166 (32.9)
≥4§	110 (21.4)	102 (20.2)
Ulceration — no. (%) †		
Yes	208 (40.5)	197 (39.0)
No	230 (44.7)	251 (49.7)
Unknown	76 (14.8)	57 (11.3)
PD-L1 expression status — no. (%) ¶		
Positive	428 (83.3)	425 (84.2)
Negative	59 (11.5)	57 (11.3)
Indeterminate	27 (5.3)	23 (4.6)
BRAF mutation status — no. (%)		
Wild type	233 (45.3)	214 (42.4)
V600E or V600K mutation	210 (40.9)	231 (45.7)
Other mutation	35 (6.8)	31 (6.1)
Unknown	36 (7.0)	29 (5.7)

* There were no significant between-group differences in the characteristics listed here. Percentages may not total 100 because of rounding.

AJCC denotes American Joint Committee on Cancer 2009 classification, 7th edition.¹⁴

† Data were from electronic case-report forms.

‡ One patient with in-transit metastases or satellites and without metastatic nodes was included in this subgroup.

§ This subgroup also included 11 patients with matted nodes as well as 5 patients with in-transit metastases or satellites and at least one positive lymph node.

¶ Membranous expression of programmed death ligand 1 (PD-L1) in tumor and tumor-associated immune cells was assessed by means of a 22C3 antibody assay and was scored on a scale of 0 to 5 (with higher scores reflecting a higher level of expression); a score 2 or higher (i.e., staining on >1% of cells) was considered to indicate PD-L1 positivity.

Tabla 1: distribución de la población de estudio (4)

Como datos clave de criterios de inclusión a la hora de interpretar los resultados:

- Los pacientes debían ser mayores de edad

- Debían tener melanoma cutáneo o de origen desconocido (uveal o mucoso eran excluidos) estadio III de la AJCC 7, con las siguientes peculiaridades
 - o Para la estadificación final, los pacientes debían haber realizado una linfadenectomía completa, lo cual hoy en día tras los resultados del estudio MSLT-II (4) en pacientes con ganglio centinela positivo va a ser menos frecuente.
 - 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” que se refiere en la ficha técnica de pembrolizumab y que describiremos más adelante.
 - o Debían tener muestra para PD-L1, pudiendo realizarse en ganglio (preferible) o en primario (en ausencia de muestra ganglionar)
 - o El estado de BRAF debía ser conocido

Los pacientes eran estratificados para las siguientes variables clave: estadio IIIA vs IIIB vs IIIC con 1-3 ganglios vs IIIC ≥ 4 ganglios; región geográfica.

El objetivo principal era “relapse free survival” (RFS) medida por el investigador y RFS en pacientes con melanoma PD-L1 positivo. Los objetivos secundarios fueron la “distant metastases free survival” (DMFS) y la “overall survival” (OS) así como la toxicidad y la calidad de vida.

Un aspecto peculiar de este estudio es que en los pacientes que progresaran se les ofrecía abrir el ciego y, en caso de haber recibido placebo, se les ofrecía tratamiento con pembrolizumab a la misma dosis hasta progresión (máximo 2 años); y en el caso que hubieran recibido pembrolizumab y esta recurrencia fuera más allá de los 6 meses tras fin de tratamiento, también se les ofrecía este tratamiento. No disponemos aún de resultados de estos “cross-over”

La figura 1 resume el diseño del estudio

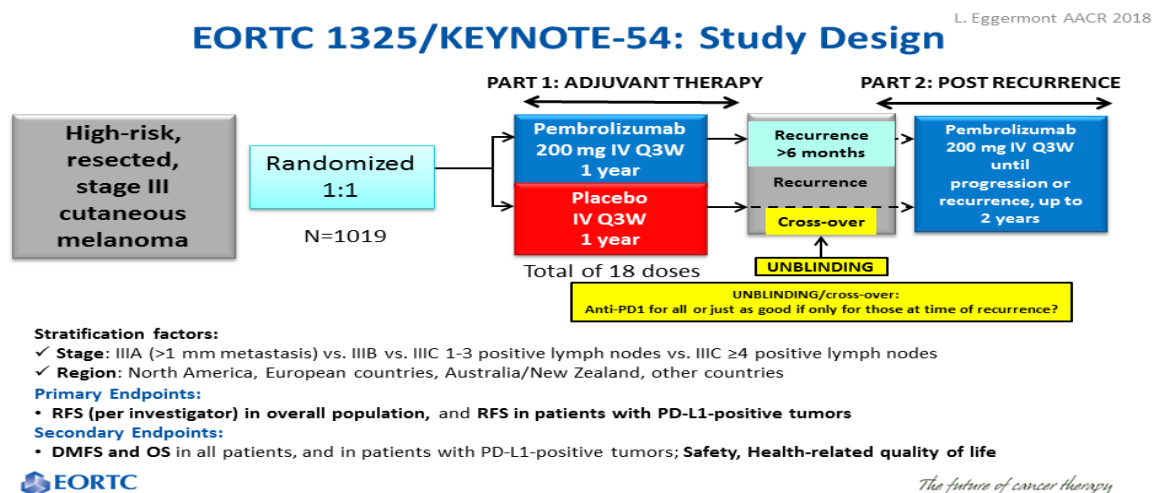


Figura 1: diseño del estudio KEYNOTE-054 (5)

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 15.1 meses (2) si bien hay resultados disponibles en la ficha técnica con un seguimiento mayor (1)

Objetivo principal: RFS

Las medianas de RFS no se alcanzaron en ninguno de los dos grupos. En el brazo de pembrolizumab, a los 12 y 18 meses el 75.4 y 71.4% de pacientes estaban libres de recurrencia respectivamente frente al 61 y 53.2% en la rama de placebo, lo que conlleva a una HR para RFS de 0.57 (IC 95% 0.43-0.74) en favor de pembrolizumab, estadísticamente significativa (2) (fig 2)

A Overall Intention-to-Treat Population

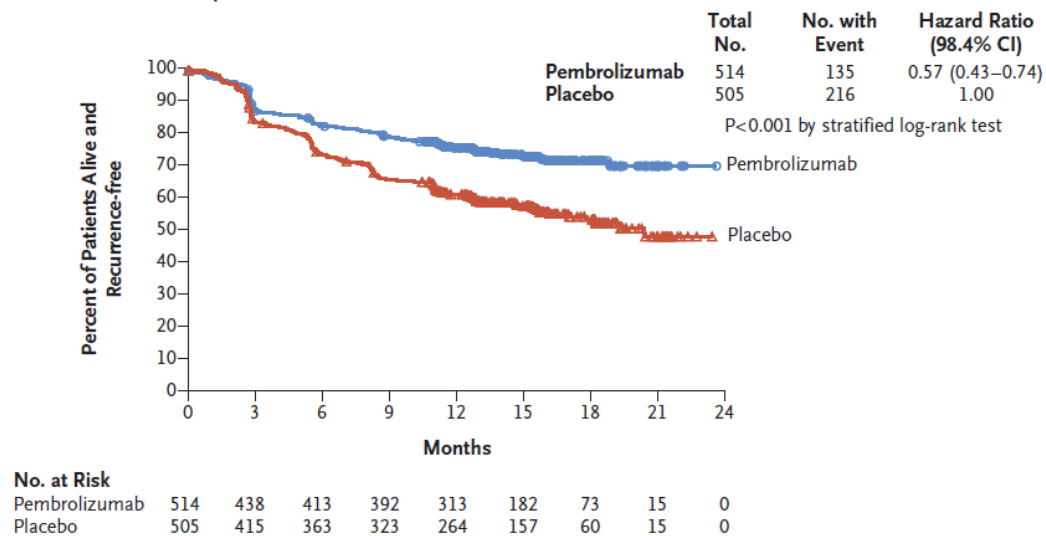


Fig 2: RFS en población por intención de tratar del estudio KEYNOTE-054 (2)

En la actualización de la ficha de la EMA, estos datos apenas cambian y se mantiene el beneficio con una mediana de seguimiento de casi 22 meses a favor de pembrolizumab con un HR de 0.5 (IC 95% 0.44-0.72) (1)

RFS Según el status de PD-L1 (también objetivo principal)

El beneficio se mantenía tanto en la población PD-L1+ (HR 0.54) y PD-L1- (HR 0.47), por lo que este biomarcador no nos sirve para saber quién se beneficia, al menos en términos de RFS, de pembrolizumab (2)

DMFS

En este objetivo exploratorio, que algunos abogan como surrogado de OS, sabemos que en la rama de pembrolizumab hay un 16.7% de incidencia acumulada de metástasis a distancia frente a un 29.7% en la rama placebo, siendo el HR para este tipo de eventos de 0.53 (IC 0.53-0.76) a favor de pembrolizumab (2)

Análisis de subgrupos clave

Probablemente el grupo de mayor interés sea el de pacientes BRAF mutado, ya que para esta población tenemos disponible otra estrategia terapéutica (terapia dirigida basada en dabrafenib + trametinib) y pueden entrar en el escenario de posibilidades.

En el estudio KEYNOTE-054, si bien la población no estaba estratificada según el estado de BRAF, el beneficio de pembrolizumab frente a placebo se mantiene independiente de la presencia o ausencia de mutación, siendo prácticamente extrapolables los HR de ambas poblaciones (HR 0.57 en BRAF mutado, 0.64 en BRAF nativo, (2,5)

Tampoco se encontraron diferencias cuando se estratificaba por otros grupos de interés, tales como el estadio AJCC 7, ulceración, número de ganglios afectados o carga metastásica en los mismos, sexo o edad, tal y como muestra la figura 3 (2)

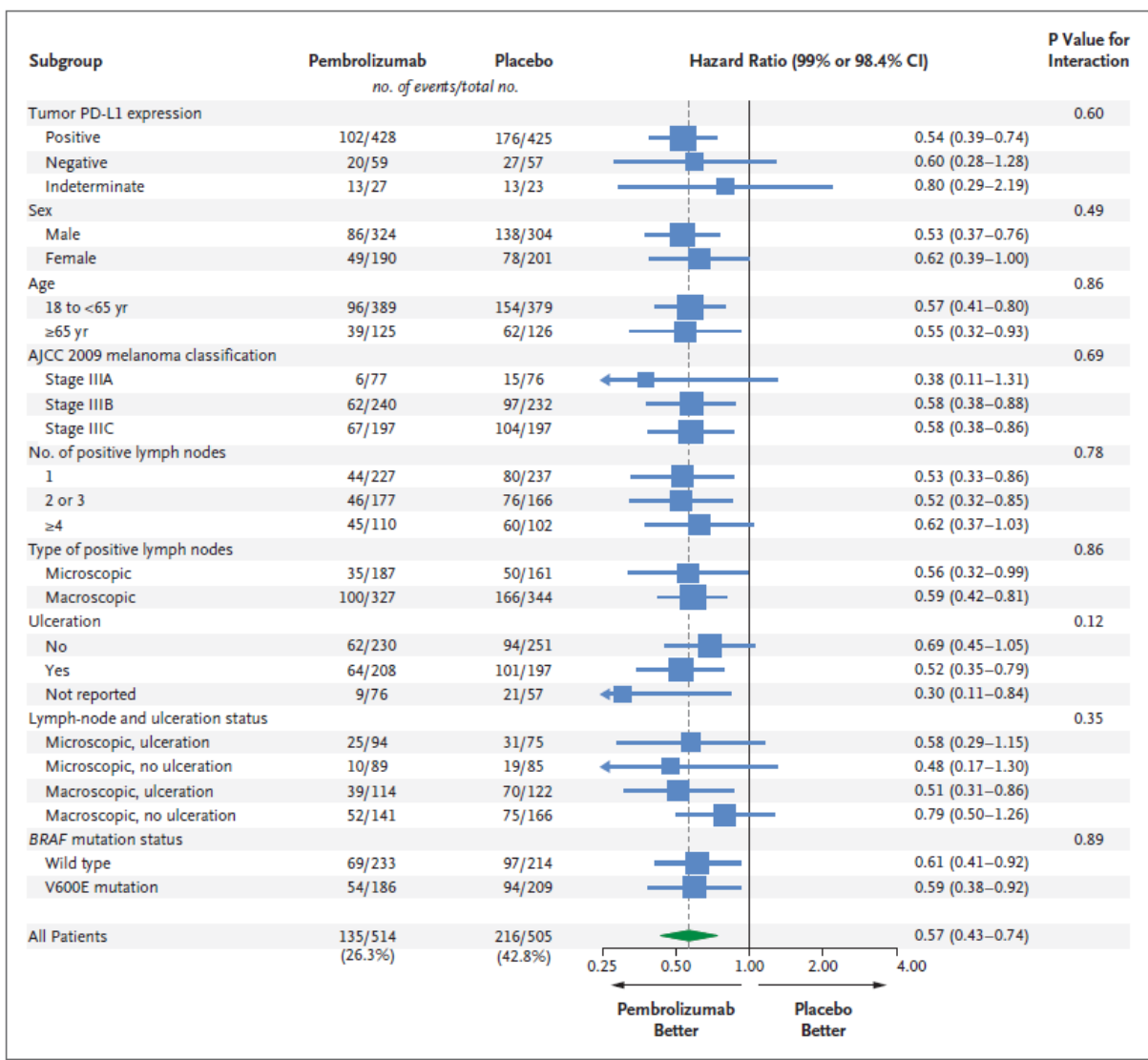


Fig 3: Forrest plot con los distintos grupos de interés del ensayo KEYNOTE-054. (2)

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

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)

Sea como fuere, se ha analizado el potencial impacto de esta reclasificación analizando qué sucedería si se reclasificaran los pacientes según esta nueva norma en el ensayo KEYNOTE-054. Desde un punto de vista muy pragmático, podemos decir que el beneficio de pembrolizumab es independiente de qué clasificación usemos, teniendo la AJCC8 un valor pronóstico (estadios IIIA y IIID sobre todo) pero no predictivo (9). Por tanto, a la hora de tomar decisiones de adyuvancia podemos usar cualquiera de las dos.

Consideración aparte merece 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 “afectación ganglionar”, totalmente difusa, que hace la ficha técnica de la EMA (1). Para resaltar la importancia de esta diferenciación, nos remitimos al mismo comentario que se hace del mismo problema en el informe SEOM de nivolumab, en el que si bien el ensayo CA209-238 no incluía al estadio IIIA, tenemos que la ficha técnica de este otro anti PD-1 también adolece de este problema de indefinición de “afectación ganglionar” (10) Creemos de valor esta reflexión, aplicable a pembrolizumab, y que transcribimos literalmente:

“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. Sabemos que, usando ambas clasificaciones (7 vs 8), el beneficio de pembrolizumab se mantendría, estando aún pendientes de conocer si esta traslación se daría en el caso de nivolumab. 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 pembrolizumab en el presente informe]** (para el cual ya estamos haciendo una extrapolación de los datos de pembrolizumab), que tuviera más de 1 mm de invasión” (11)*

b. Evaluación de los resultados de calidad de vida

El estudio KEYNOTE-054 tenía entre sus objetivos secundarios la seguridad y 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 pembrolizumab tuvo un perfil de seguridad muy similar al que se ha descrito ampliamente en los múltiples ensayos con este fármaco. Sólo cabe destacar el fallecimiento de un paciente tratado con pembrolizumab debido a una miositis, una toxicidad muy rara pero descrita con los anti PD-1 (2). El porcentaje de pacientes que abandonó la terapia debido a efectos secundarios fue del 13.8%.

En cuanto a la tasa de efectos secundarios G3-4, quizá los más importantes a la hora de tener en cuenta el impacto en la toxicidad, fue del 14.7% (atribuidos a pembrolizumab) (2). De especial interés, además del caso de miositis que conllevó al fallecimiento de un paciente, el caso de una miocarditis o siete casos de sarcoidosis, patología que en principio puede no ser peligrosa para el paciente (todos ellos fueron grado 1-2) pero que puede confundirnos con una recaída, por lo que ante la sospecha de la misma en este contexto debemos confirmarla histológicamente.

Por último, se han comunicado los resultados de calidad de vida reportados por los pacientes. Estos fueron recogidos mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-3L, en el momento basal, y después cada 12 semanas x 2 años y cada 6 meses durante 4 años (obviamente estos últimos aún no están disponibles). Es lógico que en un contexto adyuvante, en el que no existen (o no deberían existir) síntomas de la enfermedad, no haya mejora de los parámetros de calidad de vida de pembrolizumab frente a placebo, pero tampoco hay un empeoramiento significativo de los mismos, por lo cual, desde la perspectiva del paciente (o más bien la perspectiva que nos dan los cuestionarios), pembrolizumab no supone un menoscabo en su calidad de vida al menos durante la adyuvancia, estando pendientes de datos a más largo plazo (12)

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.

Ver apartados anteriores

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.

Pembrolizumab 200 mg cada 21 días supone una clara mejora frente a placebo en términos de tiempo libre de recurrencia en pacientes con melanoma estadio IIIA-IIIC resecaado, independientemente de PD-L1, BRAF, número de ganglios u otros factores como edad y sexo. 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, pembrolizumab 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) En el caso de melanoma BRAF mutado existe la posibilidad de usar también dabafrenib + trametinib según ficha técnica en las mismas indicaciones que pembrolizumab, 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 van a ser los factores más importantes a la hora de tomar una decisión.
- 3) En el caso de que elijamos una inmunoterapia, podríamos decir que en términos de eficacia y muy probablemente de toxicidad, pembrolizumab y nivolumab son equivalentes terapéuticos (con la cautela de no tener datos de ensayos aleatorizados, que no existen y probablemente no existirán jamás), especialmente en los estadios IIIB-IIIC de la AJCC7, que son las poblaciones solapantes de los ensayos KEYNOTE 054 y CHECKMATE 238. Decidir entre uno y otro responderá, en principio, a criterios económicos.
 - a. Un aspecto a tener en cuenta es que en la ficha técnica de pembrolizumab la dosis es de 200 mg (total) cada 3 semanas, tal y como está en el ensayo, mientras que la dosis de nivolumab para adyuvancia es de 3mg/kg cada 2 semanas. Esto es posible que influya en impacto presupuestario a favor de nivolumab, sobre todo en pacientes con pesos más bajos, si bien no se conoce el impacto de que un paciente tenga que venir cada 2 semanas en lugar de cada 3.
 - b. Debería realizarse una reflexión en cada institución para posicionar el tratamiento con anti PD-1 en adyuvancia más coste efectivo, dada la práctica igualdad de resultados en eficacia.

5.5. Posicionamiento según agencias reguladoras y guías internacionales.

a. Aprobaciones FDA

La FDA contempla esta aprobación de pembrolizumab para este uso en adyuvancia (13)

b. Guías de práctica clínica internacionales

Las guías NCCN más actuales recomiendan el uso de pembrolizumab en la adyuvancia del melanoma estadio III resecado (14)

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 (15)

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 pembrolizumab 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. No obstante, en un hipotético escenario en el que la supervivencia global sea igual, hay que tener en cuenta que en el escenario metastásico los pacientes deben recibir al menos 2 años de tratamiento con pembrolizumab (hasta progresión si somos estrictos con la ficha técnica), por lo que el posible uso de sólo un año de tratamiento en el estadio III frente a 2 o indefinido en el IV merecería un análisis farmacoeconómico en un futuro próximo.

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.

5.7. Valoración desde una perspectiva social:

a. Innovación

Junto a nivolumab y a dabrafenib+trametinib (este en BRAF mutado), 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, además intravenoso (con la logística que ello conlleva) más las consecuencias de los efectos secundarios, que en el caso de ser graves (por suerte infrecuentes) pueden llevar complicaciones e incluso ingresos hacen que pueda haber un impacto inicial, no

adecuadamente medido por los ensayos. No obstante, una perspectiva de un año de tratamiento quizá sea más que asumible.

- 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 (16). De ellos, aproximadamente corresponderían a estadios III en torno a 3-4%, por lo que la cifra estaría en torno a 150-200 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 (17)

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 las dos inmunoterapias y, en el caso de los melanomas BRAF mutados, la terapia dirigida en términos de eficiencia.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES FINALES

En resumen, y con una categoría tipo A de acuerdo a la escala de beneficio clínico de ESMO, pembrolizumab a dosis de 200 mg IV cada 21 días durante un máximo de un año es uno de los tratamientos de elección en los pacientes con melanoma estadio III resecaado, (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 con anti PD-1, 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 con afectación ganglionar resecaado.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. keytruda-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [cited 2019 May 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
2. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(19):1789–801.

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. 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.
5. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Abstract CT001: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Efficacy and safety results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. *Cancer Research*. 2018;78(13 Supplement):CT001–CT001.
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. SMR Congress 2018 Abstracts. *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2019;32(1):92–172.
10. Ficha técnica EMA nivolumab [Internet]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180730141869/anx_141869_es.pdf
11. IE_Nivolumab_adyuvancia_melanoma.pdf [Internet]. [cited 2019 May 1]. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IE_Nivolumab_adyuvancia_melanoma.pdf
12. Coens C, Bottomley A, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, et al. 1278PHealth-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 May 1];29(suppl_8). Available from: https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_8/mdy289.034/5140932
13. FDA approves pembrolizumab for adjuvant treatment of melanoma [Internet]. [cited 2019 May 1]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-melanoma>

14. NCCN - Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. [cited 2018 Dec 15]. Available from: <https://www.nccn.org/>
15. 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. 2018 Jan;20(1):69–74.
16. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2018 Dec 8]. Available from: https://seom.org/index.php?option=com_content&view=article&id=104623
17. 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, Pierre Fabre y Amgen.