

1. **TÍTULO: Pembrolizumab como tratamiento adyuvante tras resección competa de melanoma estadios IIB y IIC según AJCC 8th edition.**
2. **RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO.**
 - a. Nombre del fármaco: Pembrolizumab (Keytruda®)
 - b. Indicación: tratamiento adyuvante tras resección competa de melanoma estadios IIB y IIC según AJCC 8th edition.
 - c. Dosificación: 200 mg dosis total intravenoso cada 21 días durante un máximo de un año.
 - d. Biomarcadores: No existe un biomarcador definido para esta indicación más allá del diagnóstico histológico y estadificación.
 - e. Aprobación EMA: Sí. EMA (CHMP) (1) mayo 2022; EC decision julio 2022 (1)
 - f. Escala ESMO: Sí. Categoría A (2)
3. **FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME FEBRERO 2023**
4. **INTRODUCCIÓN**

Incidencia y pronóstico del melanoma estadio IIB-C: el melanoma es un tumor maligno originado a partir de los melanocitos, siendo la localización más frecuente la piel. Se estima que en Europa la incidencia está en 10-25 casos por 100.000 habitantes (3). En España se estima que habrá unos 7.474 nuevos casos anuales, con una mortalidad de aproximadamente 1.079 pacientes al año (4). El principal factor de riesgo asociado es la exposición solar, la incidencia aumenta con la edad, siendo algo más frecuente en mujeres que en varones (55% vs 45% respectivamente) (4). Es, sin embargo, el segundo cáncer (detrás de los linfomas) más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes (5)

El porcentaje de pacientes con melanoma en España que se presenta en estadio IIB y IIC no está formalmente definido. En estudios epidemiológicos americanos y europeos, el % de pacientes que se presentan con melanoma estadio II se sitúa en torno al 10-15% de los casos globales, siendo aproximadamente la mitad (7%) estadios IIB o IIC (6) (figura 1)

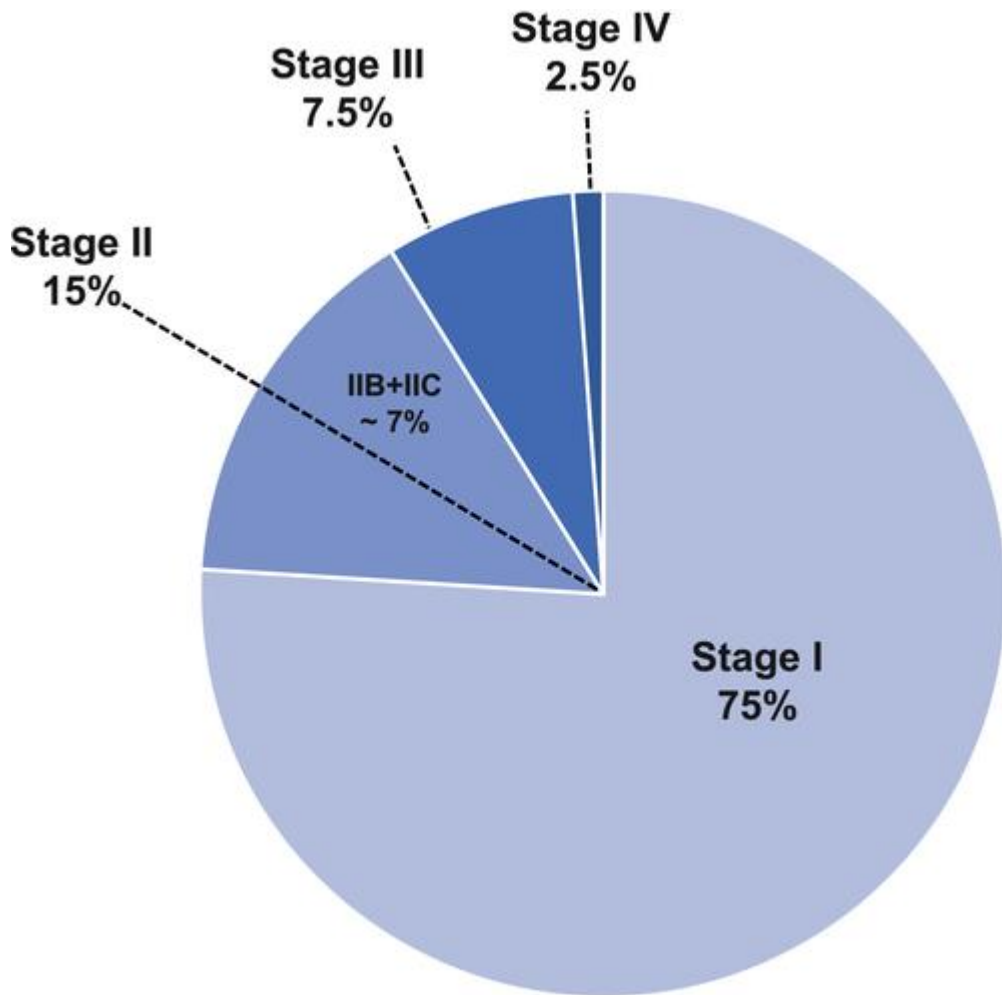


Figura 1: estimación del % de casos de cada estadio de melanoma, según datos del SEER americano y series institucionales de Suecia y Alemania. Figura tomada de Poklepovic & Luke al, Cancer 2019 (referencia (6))

El pronóstico de los pacientes con melanoma estadio IIB y IIC en términos de mortalidad a los 5 y 10 años se refleja en la tabla 1 de acuerdo a la AJCC 8 (7).

ESTADIO	SUPERVIVENCIA 5 AÑOS	SUPERVIVENCIA 10 AÑOS
IIB	87	82
IIC	82	75

Tabla 1: supervivencia a los 5 y 10 años de pacientes con melanoma estadio IIB y C de acuerdo a la clasificación AJCC8

De forma independiente, estudios en vida real parecen indicar que este riesgo está infraestimado, con porcentajes de recaídas en los primeros 5 años de hasta el 55%, siendo la supervivencia a cinco años del 73% (8)

Por tanto, aunque un porcentaje mayoritario de pacientes van a curarse sólo con cirugía, la proporción de recaídas y mortalidad es significativa. A esto se une la ausencia de métodos y/o biomarcadores validados para estimar de forma adecuada el pronóstico de

los pacientes más allá de la estadificación y la ausencia hasta la fecha de terapias eficaces para prevenir recaídas y aumentar la supervivencia.

Debido a la potencial correlación entre supervivencia libre de recaída y supervivencia global en melanoma (9), el impacto que en el paciente supone una recaída (especialmente a distancia) está admitido actualmente que el mejor parámetro para evaluar la eficacia de un tratamiento adyuvante en melanoma es la supervivencia libre de recaída, siendo otros parámetros como la supervivencia libre de metástasis a distancia también válidos para complementar el valor de este último.

5. EFICACIA

El estudio objeto de análisis de este posicionamiento es el ensayo clínico fase III KEYNOTE-716 (10,11). Se trata de un estudio de fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó: pacientes, adultos y pediátricos (a partir de 12 años), con diagnóstico de melanoma cutáneo con estadios IIB o IIC (pT3b, pT4a o pT4b de acuerdo con la AJCC 8) y sin tratamiento sistémico previo, completamente resecaos y con biopsia de ganglio centinela negativa (10). Los pacientes recibieron pembrolizumab 200 mg intravenosos cada 21 días (o su placebo) hasta un máximo de un año, toxicidad no tolerable, recaída o muerte.

No había análisis centralizado de la muestra, ni análisis pre-especificado de marcadores moleculares (incluyendo *BRAF* o PD-L1).

El objetivo principal fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR) en la población por intención de tratar (ITT).

Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de metástasis a distancia (SLMD), la supervivencia global (SG) y la toxicidad. En los pacientes que, habiendo recibido placebo, presentaran recaída, se les podía ofrecer crossover a pembrolizumab .

El melanoma debía de estar confirmado histológicamente (pero no exigía análisis centralizado), completamente resecao, con márgenes negativos y con una biopsia de ganglio centinela negativa.

Se trataron un total de 976 pacientes (487 con pembrolizumab y 489 con placebo). El último análisis publicado en revista con revisión por pares presenta una mediana de seguimiento de 27.4 meses (IC 95% 23.1-31.7) (11)

Las características basales de la población se resumen en la tabla 2.

	Pembrolizumab group (n=487)	Placebo group (n=489)
Age, years		
Median (IQR)	60 (51–68)	61 (53–69)
≥65	184 (38%)	194 (40%)
Sex		
Male	300 (62%)	289 (59%)
Female	187 (38%)	200 (41%)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status		
0	454 (93%)	452 (92%)
1	32 (7%)	35 (7%)
2	0	1 (<1%)
Missing	1 (<1%)	1 (<1%)
Region		
Non-USA	392 (80%)	409 (84%)
USA	95 (20%)	80 (16%)
Race		
White	435 (89%)	439 (90%)
Black	4 (1%)	4 (1%)
Asian	4 (1%)	1 (<1%)
American Indian	1 (<1%)	0
Missing	42 (9%)	45 (9%)
Multiple	1 (<1%)	0
Ethnicity		
Not Hispanic or Latino	390 (80%)	409 (84%)
Hispanic or Latino	49 (10%)	30 (6%)
Not reported or unknown	48 (9%)	50 (10%)
T category*		
T3a	2 (<1%)	0
T3b	200 (41%)	201 (41%)
T4a	113 (23%)	116 (24%)
T4b	172 (35%)	172 (35%)

(Table 1 continues in next column)

	Pembrolizumab group (n=487)	Placebo group (n=489)
(Continued from previous column)		
N category		
N0	481 (99%)	487 (99%)
N1c or NX	6 (1%)	2 (<1%)
M category		
M0	487 (100%)	487 (>99%)
M1c or M1d	0	2 (<1%)
Pathological stage group†		
IIA	1 (<1%)	0
IIB	309 (63%)	316 (65%)
IIC	171 (35%)	169 (35%)
IIIC	4 (1%)	1 (<1%)
IV	0	2 (<1%)
Missing	2 (<1%)	1 (<1%)
Stratification according to T category		
IIB T3b >2.0 mm to 4.0 mm with ulceration	199 (41%)	198 (40%)
IIB T4a >4.0 mm without ulceration	112 (23%)	114 (23%)
IIC T4b >4.0 mm with ulceration	175 (36%)	176 (36%)
Data are n (%), unless otherwise specified. Percentages might not total 100% because of rounding up. *Patients not meeting the inclusion criteria after randomisation were recorded as protocol deviations, but are still included in the intention-to-treat population. †Important protocol deviations were reported for stage IIA, IIIC, IV, and stage missing patients; these 11 patients were excluded from the T-stage subgroup analyses.		
Table 1: Baseline demographic and patient characteristics in the intention-to-treat population		

Tabla 2: características basales de los pacientes ensayo KN716. Tomado de Long et al Lancet Oncology 2022 (referencia (11))

Para la variable principal (SLR en población ITT) se han realizado tres análisis intermedios, observándose en el más actual (tercero), una hazard ratio (HR) para SLR de 0.64 (IC 95%, 0,50-0,84), siendo estadísticamente significativo y consistente con los dos análisis previos (10,11) (Figura 2).

A los 24 meses, la tasa de pacientes libres de recaída fue del 81% (IC 95% 77-85) para el grupo de pembrolizumab frente al 73% (IC 95% 68-77) en el grupo placebo.

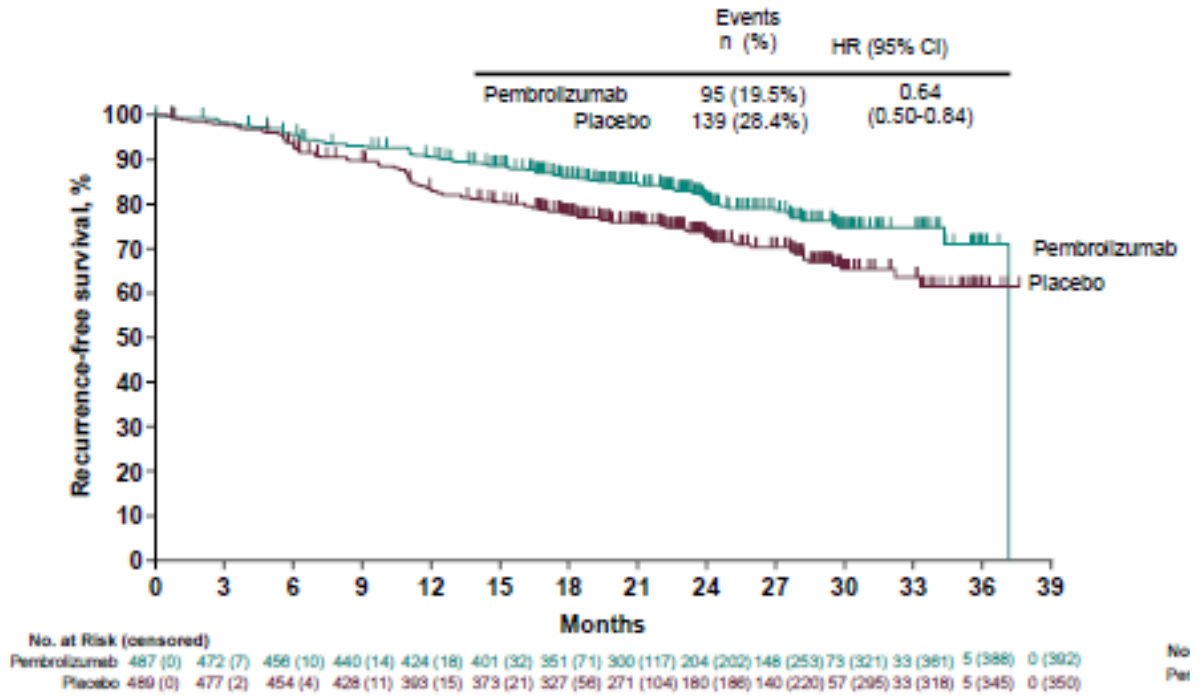


Figura 2: SLR en población ITT Tomado de Long et al Lancet Oncology 2022 (referencia (11))

En cuanto al análisis de subgrupos de acuerdo a la variable principal, en el segundo análisis intermedio (mediana de seguimiento 20.5 meses) las diferencias en SLR fueron consistentes, si bien en el subgrupo pT4b el HR sobrepasa el 1 (HR 0.82, IC 95% 0.54-1.26) (Figura 3) (10)

p=0.0029), con un 88% (IC 95% 84–91) de pacientes libres de metástasis en el grupo de pembrolizumab a los 24 meses frente a 82% (IC 95% 78–86) en el grupo placebo (11) (Figura 4)

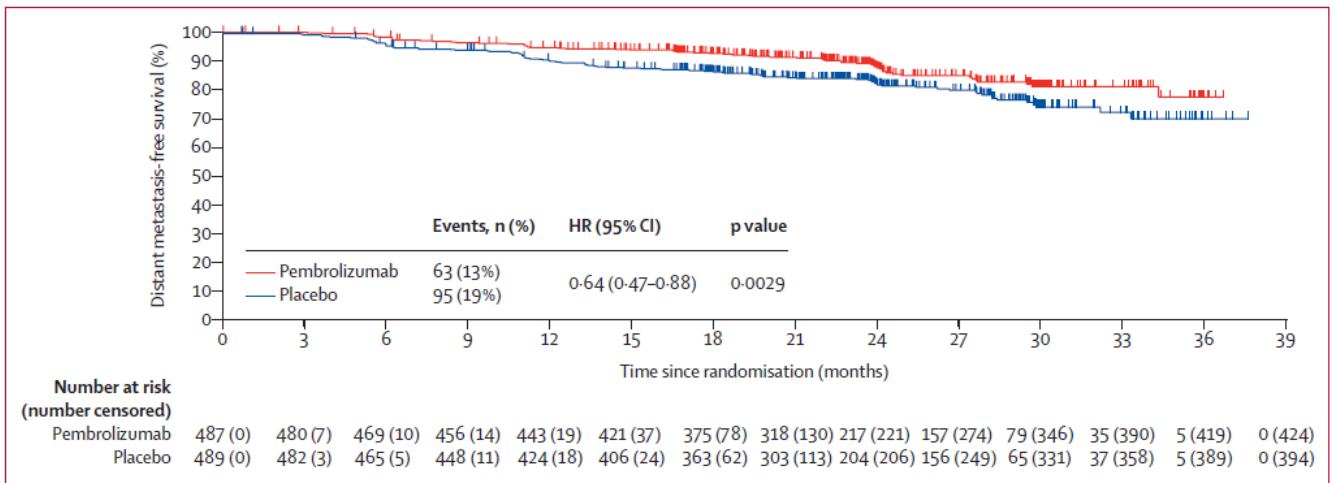


Figura 4: SLMD en población ITT. Tomado de Long et al 2022 Lancet Oncol (referencia (11))

Al igual que con la SLR, el análisis de subgrupos fue consistente en los distintos subgrupos para la SLMD (figura 5)

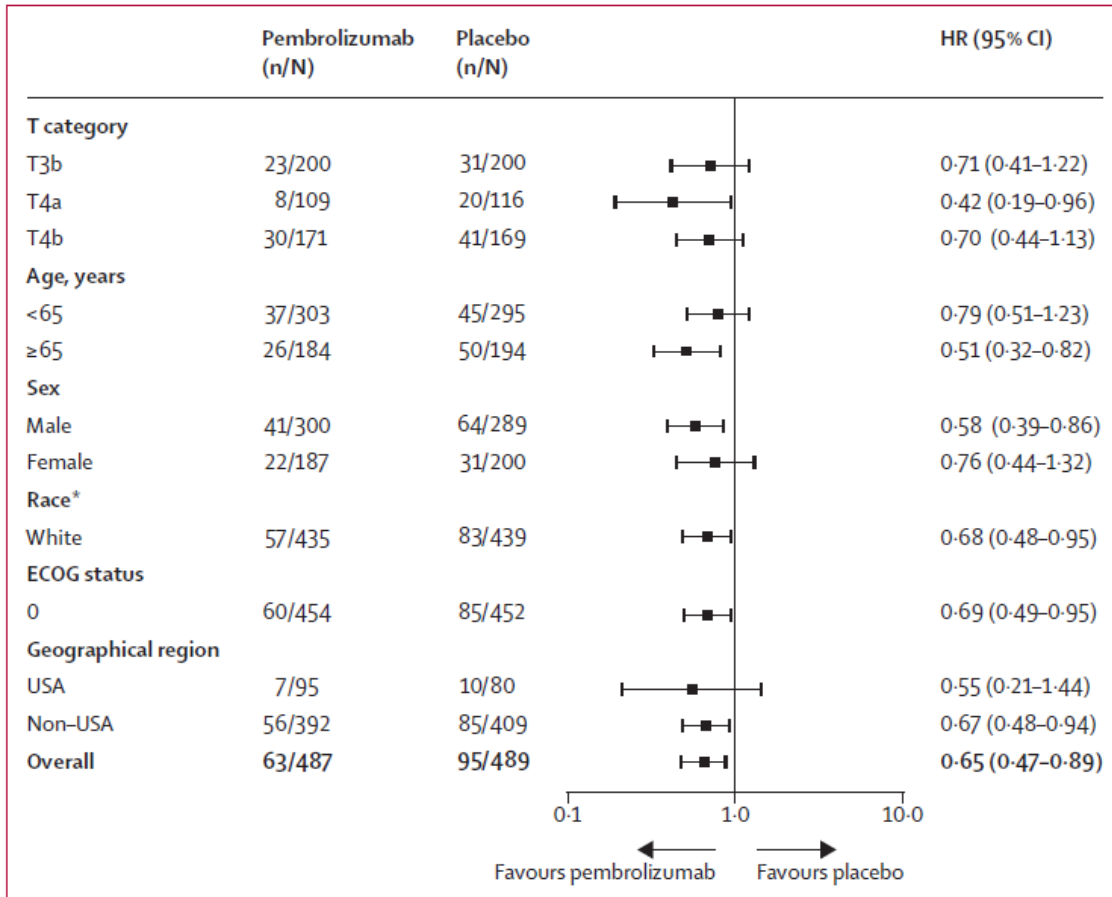


Figura 5: análisis de subgrupos para SLMD. Tomado de Long et al 2022 Lancet Oncol (referencia (11))

Calidad de vida

Usando las escalas EORTC QLQ-C30 y EQ-5D-5L, las puntuaciones permanecieron sin cambios significativos hasta la semana 48, así como las escalas de funcionalidad y síntomas sin encontrar diferencias clínicamente relevantes entre ambos grupos (12)

Supervivencia global

A fecha de la realización de este informe no hay comunicados datos de supervivencia global.

Limitaciones

El comparador elegido (placebo) es un comparador óptimo, dados los escasos datos de otras estrategias pasadas en el subgrupo de pacientes con melanoma estadio II. La validez externa de los resultados puede considerarse robusta teniendo en cuenta la N de pacientes y el diseño aleatorizado del estudio.

Sin embargo, la falta de análisis centralizado de la muestra por un lado, y la ausencia de estudios de biomarcadores (siendo quizá el más importante *BRAF*), es una de las

limitaciones fundamentales a la hora de poder afinar más los resultados y con ello optimizar la selección de pacientes.

6. SEGURIDAD

Un 66% de los pacientes completaron el año de pembrolizumab frente a un 76% en la rama placebo. La media de dosis recibidas en el grupo de pembrolizumab fue de 14 y al menos 10 meses en el 69% de los pacientes tratados con pembrolizumab frente a 15 dosis y 79% al menos 10 meses en el grupo placebo (11).

La toxicidad detectada en los pacientes tratados con pembrolizumab fueron las esperadas y similares a las descritas en otros ensayos con este tratamiento en el contexto de melanoma adyuvante y avanzado. En resumen, se reportaron un 83% de eventos adversos relacionados con el tratamiento en el grupo de pembrolizumab (64% en el grupo placebo), de los cuales 17% fueron G3-4 (5% en el grupo placebo), siendo necesaria la interrupción del mismo en un 15% de los casos (6% en grupo placebo) y sin haberse reportado muertes debidas al tratamiento (Tabla 3)

	Pembrolizumab group (n=483)			Placebo group (n=486)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
All-cause events*						
Fatigue	140 (29%)	2 (<1%)	0	125 (26%)	1 (<1%)	0
Diarrhoea	128 (27%)	8 (2%)	0	99 (20%)	1 (<1%)	0
Pruritus	131 (27%)	3 (1%)	0	63 (13%)	0	0
Arthralgia	113 (23%)	2 (<1%)	0	82 (17%)	2 (<1%)	0
Rash	84 (17%)	7 (1%)	0	40 (8%)	2 (<1%)	0
Headache	83 (17%)	0	0	55 (11%)	0	0
Hypothyroidism	82 (17%)	0	0	17 (3%)	0	0
Nausea	67 (14%)	0	0	56 (12%)	0	0
Cough	61 (13%)	0	0	57 (12%)	0	0
Alanine aminotransferase increased	52 (11%)	5 (1%)	0	28 (6%)	1 (<1%)	0
Asthenia	54 (11%)	1 (<1%)	0	52 (11%)	0	0
Hyperthyroidism	49 (10%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0
Myalgia	48 (10%)	2 (<1%)	0	28 (6%)	0	0
Adverse events of interest†						
All events	131 (27%)	48 (10%)	3 (1%)	39 (8%)	6 (1%)	0
Hypothyroidism	83 (17%)	0	0	18 (4%)	0	0
Hyperthyroidism	49 (10%)	1 (<1%)	0	3 (1%)	0	0
Colitis	11 (2%)	8 (2%)	0	5 (1%)	0	0
Adrenal insufficiency	8 (2%)	5 (1%)	0	0	0	0
Severe skin reactions	1 (<1%)	14 (3%)	0	0	3 (1%)	0
Hypophysitis	9 (2%)	3 (1%)	0	0	0	0
Pneumonitis	11 (2%)	1 (<1%)	0	4 (1%)	0	0
Hepatitis	2 (<1%)	9 (2%)	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0
Nephritis	4 (1%)	3 (1%)	0	0	0	0
Thyroiditis	8 (2%)	0	0	2 (<1%)	0	0
Sarcoidosis	5 (1%)	0	0	0	0	0
Myositis	3 (1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0
Infusion reactions	3 (1%)	0	0	7 (1%)	0	0
Uveitis	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Type 1 diabetes	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
Pancreatitis	0	2 (<1%)	0	0	0	0
Myasthenic syndrome	0	2 (<1%)	0	0	0	0
Myelitis	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Myocarditis	0	0	0	0	1 (<1%)	0

Tabla 3: resumen de la toxicidad en ITT. Tomado de Long et al 2022 Lancet Oncol (referencia (11))

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

El beneficio clínico en términos de HR correspondería a un 36% de reducción de riesgo de recaída y también del 36% de reducción de riesgo de metástasis para los pacientes que reciben pembrolizumab. En términos netos, a los dos años hay un 8% más de probabilidad de estar libre de recurrencia y un 6% más de estar libre de metástasis para los pacientes que reciben pembrolizumab. Desconocemos hasta la fecha el impacto en la supervivencia global. Debido a la posibilidad de cross over del estudio, así como a la

existencia de terapias eficaces para los pacientes con metástasis en la actualidad, este hecho puede impactar en la supervivencia global.

Este beneficio clínico parece independiente de los factores clínicos y patológicos analizados como subgrupos dentro del estudio, sin que podamos seleccionar a priori algún subgrupo que se beneficie especialmente.

Por último, el perfil de seguridad es equiparable a lo visto en otros ensayos con pembrolizumab tanto en enfermedad adyuvante como en avanzada.

Es por ello que ESMO le otorga una escala A (máxima posible en la adyuvancia), basada en aumento de supervivencia libre de enfermedad con HR <0,65 (criterio aplicable en estudios con ausencia de datos de supervivencia global) (2)

Tanto EMA (1) como FDA (13) tienen a pembrolizumab aprobado en esta indicación.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Como conclusión, pembrolizumab reduce frente a placebo de forma clínica y estadísticamente significativa la probabilidad de recaída así como la probabilidad de que esta sea en forma de metástasis a distancia en pacientes diagnosticados de melanoma estadios IIB y C según la AJCC 8 que hayan sido sometidos a resección completa, siendo esta la indicación propuesta en este posicionamiento.

El impacto neto de esta reducción de riesgo debe ser tenido en cuenta junto al perfil de seguridad para una adecuada discusión con el paciente sobre el balance beneficio/riesgo.

Actualmente no existen alternativas terapéuticas que hayan demostrado beneficio en este grupo de pacientes.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. keytruda-epar-product-information_es.pdf [Internet]. [citado 19 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
2. scorecard 339 1 | ESMO [Internet]. [citado 19 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-339-1>
3. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. Eur J Cancer. julio de 2022;170:236-55.
4. LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Internet]. [citado 19 de febrero de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

5. Weir HK, Marrett LD, Cokkinides V, Barnholtz-Sloan J, Patel P, Tai E, et al. Melanoma in adolescents and young adults (ages 15-39 years): United States, 1999-2006. *J Am Acad Dermatol*. noviembre de 2011;65(5 Suppl 1):S38-49.
6. Poklepovic AS, Luke JJ. Considering adjuvant therapy for stage II melanoma. *Cancer*. 15 de marzo de 2020;126(6):1166-74.
7. 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. noviembre de 2017;67(6):472-92.
8. Samlowski W, Silver MA, Hohlbauch A, Zhang S, Scherrer E, Fukunaga-Kalabis M, et al. Real-world clinical outcomes of patients with stage IIB or IIC cutaneous melanoma treated at US community oncology clinics. *Future Oncol*. octubre de 2022;18(33):3755-67.
9. 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*. 1 de enero de 2018;110(1).
10. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 30 de abril de 2022;399(10336):1718-29.
11. Long GV, Luke JJ, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. noviembre de 2022;23(11):1378-88.
12. Khattak MA, Luke JJ, Long GV, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study. *Eur J Cancer*. noviembre de 2022;176:207-17.
13. Research C for DE and. FDA approves pembrolizumab for adjuvant treatment of Stage IIB or IIC melanoma. FDA [Internet]. 12 de junio de 2021 [citado 19 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-stage-iib-or-iic-melanoma>

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Asesoría: Amgen, BMS, GSK, Novartis, MSD, Roche, Cellegene, Pierre Fabre, Highlight Therapeutics, Regeneron, Sanofi, Merck Serono, Astra Zeneca, BiolineRx, Sun Pharma, Immunocore. **Financiación congresos y desplazamientos:** BMS, GSK, Roche, MSD, Amgen, Higlight Therapeutics, Novartis.