



FONDO NACIONAL
DE RECURSOS

Medicina Altamente Especializada

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL MELANOMA CUTANEO CON VEMURAFENIB Y COBIMETINIB, Y CON PEMBROLIZUMAB

Realizada: Marzo de 2019
Revisada: Febrero de 2020



TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL MELANOMA CUTANEO CON VEMURAFENIB Y COBIMETINIB, Y CON PEMBROLIZUMAB

NORMATIVA DE COBERTURA
DEL FONDO NACIONAL DE RECURSOS

FONDO NACIONAL DE RECURSOS

Realizada: Marzo de 2019
Revisada: Febrero de 2020

FNR – Normativa de Cobertura


TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL MELANOMA CUTANEO CON VEMURAFENIB Y COBIMETINIB, Y CON PEMBROLIZUMAB

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1o de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N° 16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto precio, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.



Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to. Piso
Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 0783
C.P. 11.100, Montevideo, Uruguay.
Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnico Asesor: Prof. Dra. Lucía Delgado

Fondo Nacional de Recursos, Febrero 2020. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (FNR): "Tratamiento Sistémico del Melanoma Cutáneo con Vemurafenib y Cobimetinib, y con Pembrolizumab". Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. Febrero 2020.



Contenido

INTRODUCCIÓN	6
El melanoma cutáneo	6
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR.....	8
Tratamiento con Vemurafenib y Cobimetinib	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	8
CRITERIOS A SER DISCUTIDOS EN FORMA PERSONALIZADA.....	9
Tratamiento con Pembrolizumab	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.....	10
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	11
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	15



INTRODUCCIÓN

En el marco del Sistema Nacional Integrado de Salud, el Ministerio de Salud Pública ha iniciado un proceso de incorporación de medicamentos a la cobertura universal de salud. Los medicamentos de alto precio son financiados a través del FNR, de acuerdo con normativas de cobertura financiera elaboradas para cada caso.

La normativa es revisada periódicamente a efectos de adecuarla a la evolución de la evidencia científica disponible, así como al contexto específico del sistema de salud de nuestro país.

La incorporación de medicamentos a un sistema de cobertura universal, requiere contar con estrategias bien definidas para el control de las indicaciones y la evaluación de los resultados. La aplicación de esas herramientas permite tomar decisiones fundamentadas, con parámetros objetivos para la cobertura y sostenibles a lo largo del tiempo. De esta forma se establece una relación estrecha entre la calidad, la equidad y la sustentabilidad.

Es fundamental que los médicos tratantes y las instituciones de asistencia conozcan y manejen este marco normativo en el que se basa la cobertura financiera del FNR. El correcto llenado de los formularios, el envío en tiempo y forma de los datos de seguimiento son requisitos imprescindibles en el inicio y continuidad de los tratamientos.

Esta normativa fue elaborada por el equipo técnico del FNR, según la metodología general establecida, a partir de las recomendaciones de la Comisión Técnico Asesora creada por el artículo 10 de la Ley 16.343, con base en la revisión bibliográfica de la evidencia disponible y de las recomendaciones internacionales sobre indicaciones y políticas de cobertura.

El melanoma cutáneo

En nuestro país, considerando ambos sexos reunidos, anualmente fallecen por esta causa un promedio de 83 uruguayos y se diagnostican aproximadamente 245 casos nuevos, de los cuales algo más del 90% corresponden a melanomas cutáneos.

Al momento del diagnóstico la mayoría de los casos se presentan en etapa precoz, etapa en la cual la resección quirúrgica es el tratamiento primario y potencialmente curativo. El riesgo de recaída depende de la extensión lesional. Mientras que en los pacientes con estadio I al diagnóstico es muy bajo, en los pacientes con estadio III ronda el 60% a 4 años. Además de los pacientes que recaen a distancia en la evolución, una pequeña proporción de pacientes presenta enfermedad avanzada al

diagnóstico. En los pacientes con metástasis a distancia el tratamiento sistémico es el tratamiento primario.

Hasta hace pocos años, la quimioterapia era el tratamiento paliativo sistémico estándar para estos pacientes, con resultados modestos y sin demostración de impacto en la sobrevida. Es recién a partir de 2011 que se reportan resultados superiores en sobrevida en estudios clínicos randomizados que evaluaron nuevas inmunoterapias y terapias dirigidas en pacientes con melanoma positivo portadores de la mutación V600 de BRAF, la cual está presente en aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos metastásicos

El beneficio observado con las terapias anti BRAF es aún mayor cuando se asocia una anti MEK, tales como la combinación de Vemurafenib y Cobimetinib (Ascierto PA et al. Lancet Oncol. 2016 Sep; 17(9):1248-60). El bloqueo de MEK evita una vía de escape principal con la consiguiente aparición de resistencia a los agentes anti-BRAF. Esta combinación fue evaluada en un ensayo fase III en pacientes con melanoma portador de mutación V600, estadio IIIc irresecable o estadio IV, como primera línea de tratamiento. En este estudio se randomizaron 495 pacientes a Vemurafenib (960 mg cada 12 horas) más Cobimetinib (60 mg/día D1-21 cada 28 días) o Vemurafenib (960 mg cada 12 horas) más placebo. Con un seguimiento mediano de 14.2 meses, se observó beneficio tanto en SV libre de progresión como en la SV global (HR 0.70, IC 95% 0.55-0.90; p=0.005). La SV global mediana fue 22.3 meses en los tratados con Vemurafenib y Cobimetinib y de 17.4 meses en los tratados con Vemurafenib. Los eventos adversos serios ocurrieron en el 37% de los pacientes tratados con la combinación y en el 28% de los tratados con vemurafenib más placebo. Este beneficio se observó en pacientes con melanoma estadios IIIc irresecable o estadio IV con mutación de BRAF V600 que recibieron la combinación como primera línea de tratamiento.

También en los últimos años se han desarrollado anticuerpos monoclonales con el fin de activar la respuesta inmunitaria antitumoral, tales como el Pembrolizumab AcMo humanizado (tipo IgG4) dirigido contra el receptor de superficie denominado PD1 (muerte celular programada 1).

El pembrolizumab se une al PD-1 en la superficie de las células T activadas y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, permitiendo así potenciar la respuesta inmune de las células T sobre las células neoplásicas.

Los melanomas se caracterizan por presentar concentraciones altas de PD-1 en sus membranas celulares, por lo que la unión del pembrolizumab activa la muerte celular programada (CD 279) que produce una inactivación e inhibición de los linfocitos T.

Esta respuesta inmune provoca muerte celular y disminución del tamaño tumoral.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Opciones de tratamiento.

Vemurafenib asociado a Cobimetinib, es financiado por el Fondo Nacional de Recursos, para el tratamiento sistémico del melanoma cutáneo avanzado con mutación de BRAF V600.

Pembrolizumab, es financiado por el Fondo Nacional de Recursos, para el tratamiento sistémico del melanoma cutáneo avanzado.

Tratamiento con Vemurafenib y Cobimetinib

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan las siguientes condiciones:

- Melanoma cutáneo histológicamente confirmado.
- Loco-regionalmente avanzado irresecable (Estadio IIIC irresecable, o recurrencia a nivel locoregional irresecable, con irresecabilidad confirmada por cirujano) o enfermedad metastásica (Estadio IV).
- Con mutación de BRAF V600 detectada con método validado (Ejemplo: Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche Molecular Systems).
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (Estadio IIIC irresecable o Estadio IV).
- Expectativa de vida de al menos 3 meses.
- ECOG Performance Status 0-1.
- Ionograma y función hematológica, hepática, renal y cardíaca apropiadas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento concomitante con otra terapia antineoplásica.
- Tratamiento previo con una terapia anti BRAF o anti MEK.
- Otra enfermedad neoplásica maligna salvo cáncer de piel no melanoma resecado, melanoma in situ, carcinoma in situ de mama y carcinoma in situ de cuello uterino.
- Antecedentes de oclusión venosa retiniana.
- Glaucoma no controlado.
- Antecedentes o evidencia de patología retiniana en el examen oftalmológico que se considera un factor de riesgo para el desprendimiento de retina, oclusión de la vena retiniana o degeneración macular neovascular.
- Síndrome QT largo o intervalo QT corregido mayor a 500 milisegundos.
- Antecedentes de disfunción cardíaca clínicamente significativa.

- Metástasis del sistema nervioso central (SNC) no controladas (incluida la meningitis carcinomatosa).
- Historia de malabsorción u otra condición que pueda interferir con la absorción de los Vemurafenib o Cobimetinib.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

CRITERIOS A SER DISCUTIDOS EN FORMA PERSONALIZADA

- Pacientes con un único criterio de exclusión.

Tratamiento con Pembrolizumab

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

El FNR cubrirá el tratamiento en pacientes que reúnan estas condiciones:

- Melanoma cutáneo histológicamente confirmado.
- Loco-regionalmente avanzado irresecable (Estadio IIIC irresecable, o recurrencia a nivel locoregional irresecable, con irresecabilidad confirmada por cirujano) o enfermedad metastásica (Estadio IV).
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (Estadio IIIC irresecable o Estadio IV).
- Expectativa de vida de al menos 3 meses.
- Performance Status (Karnofsky) 1-2.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con mutaciones BRAF V600 y niveles elevados de LDH.
- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional.
- Mala calidad de vida y/o pobre expectativa de vida por otras situaciones comórbidas.
- Metástasis no controlada del Sistema Nervioso Central.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.
- Enfermedad autoinmune sistémica activa.
- Embarazo y lactancia.
- Enfermedades psiquiátricas severas, droga-dependencia con evaluación psicológica negativa previa acerca de posibilidades de adhesión al tratamiento.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Tratamiento con Vemurafenib y Cobimetinib:

- Vemurafenib 960 mg cada 12 horas.
- Cobimetinib 60 mg/día, vía oral, los días 1 a 21 (D1-21) cada 28 días.

Hasta progresión lesional demostrada o intolerancia inaceptable para el paciente.

Tratamiento con Pembrolizumab:

- Pembrolizumab 2 mg/Kg i.v. cada 3 semanas (dosis máxima 200 mg), por 35 ciclos, o hasta progresión lesional o intolerancia.



AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

En todos los pacientes se tomará en cuenta además de su patología oncológica, una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida, y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

Las complicaciones o efectos colaterales derivadas del tratamiento deberán ser resueltas por la institución en la cual se asiste el paciente (institución de origen).

Evaluación técnica de las solicitudes

La autorización de tratamientos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante

Requisitos del trámite de autorización

- Ingreso de la solicitud

Las solicitudes de tratamiento con la combinación de Vemurafenib y Cobimetinib y con Pembrolizumab serán ingresadas al sistema informático del Fondo Nacional de Recursos a través del Portal, en donde se estudiará la pertinencia de la indicación en función de la presente normativa, verificándose además el cumplimiento de los aspectos administrativos necesarios para dar curso a la misma.

- Indicación

La indicación del tratamiento con la combinación de Vemurafenib y Cobimetinib, y con Pembrolizumab constituye una etapa indispensable del tratamiento integral del paciente. En consecuencia, es responsabilidad del médico oncólogo tratante y de la institución asistencial que da cobertura al paciente.

El formulario de solicitud debe ser firmado por el médico oncólogo tratante, identificado con su número de caja profesional

- Documentación necesaria

La documentación que debe adjuntarse incluye:

- Fotocopia de Cédula de Identidad del paciente.
- Formulario de inicio de trámite.

El formulario de inicio de trámite es un formulario preimpreso, cuyo modelo es aportado por el FNR y en dónde deben ser llenados los datos identificatorios del paciente y de contacto, datos del referente, datos del prestador de salud, prestación solicitada. Este formulario deberá ser digitalizado y adjuntado junto con la otra documentación solicitada.

- **Hoja de consentimiento informado**

El trámite de solicitud debe acompañarse del consentimiento informado del paciente a los efectos de la realización del tratamiento solicitado. Este consentimiento será recabado por el médico tratante en un modelo de consentimiento aportado por el FNR. Deberá constar en el mismo la firma del médico y del paciente. Para el caso de pacientes menores de edad o incapaces, el consentimiento será firmado por sus padres, tutores o curadores. Tal como se expresa en el punto anterior el documento debe ser digitalizado y adjuntado.

- **Consentimiento para el uso de datos personales en evaluaciones de resultados sanitarios del FNR**

Este consentimiento debe acompañar también la documentación que debe ser adjuntada. En el mismo se recaba la voluntad del paciente para que el equipo de técnicos del FNR realice auditorias y evaluaciones de resultados de los procedimientos y medicamentos financiados en base a los datos que surgen del tratamiento. Estas evaluaciones también pueden ser realizadas por entidades académicas o científicas debidamente avaladas por el FNR. En todos los casos se preserva la identidad de las personas.

- **Formulario de Solicitud de Tratamiento (electrónico)**

Los datos médicos que justifican la indicación del tratamiento deben ser recogidos en el Formulario de Solicitud. Se trata de un modelo aportado por el FNR y que contiene datos sobre las condiciones del paciente y la patología de la cual surge la indicación del tratamiento solicitado. El FNR registrará en su base de datos la información de este formulario por lo cual es imprescindible registrar en forma completa todos los ítems consignados en los casilleros correspondientes. Cualquier omisión en su llenado no permitirá el ingreso de la solicitud.

- **Historia Clínica**

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Anatomía Patológica completa que confirme Melanoma cutáneo.
- Estudio de mutaciones de BRAF con método validado (Ejemplo: Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test, Roche Molecular Systems) para mutación V600.
- Imagenología de TX-Abd-Pelvis.
- Imagenología de cráneo si hay sospecha clínica de secundarismo encefálico.
- Centellograma óseo si hay sospecha de secundarismo óseo.
- Ionograma.
- Funcional y enzimograma hepático.
- Hemograma.
- Azoemia y Creatininemia.
- ECG, ecocardiograma.
- Serología para VIH, VHB, VHC.

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar que se actualicen o amplíen los estudios paraclínicos.

En caso que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

1. Autorizado el tratamiento con la combinación Vemurafenib y Cobimetinib y con Pembrolizumab en las condiciones establecidas, el FNR emitirá autorización a la Institución de origen del paciente, en base a la cual se entregará la dosis de tratamiento autorizada, a través de los mecanismos que se consideren pertinentes. Concomitantemente, podrá contactarse al paciente para ser evaluado en el FNR.
2. Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on – line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes. Se deben declarar las complicaciones que

presenta al paciente, así como eventos adversos que puedan llevar a la discontinuación del tratamiento.

Paraclínica necesaria previa a la autorización de dosis posteriores:

- Hemograma completo.
- Ionograma.
- Creatininemia.
- Creatinina kinasa (CK or CPK) (Para Vemurafenib y Cobimetinib).
- Funcional y enzimograma hepático.
- LDH.
- ECG: previo a cada ciclo durante las primeras 12 semanas y luego cada 3 meses y luego de toda modificación de dosis.
- Ecocardiograma: al mes y luego cada 3 meses.
- Evaluación dermatológica a los 2 meses (para despistar otros cánceres de piel: cánceres de piel no melanoma y otro melanoma). Luego cada 3 meses (por dermatólogo y oncólogo).

Evaluación de respuesta al tratamiento, se debe adjuntar:

- Imagenología correspondiente.
- Informe del oncólogo tratante consignando la respuesta clínica.

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
 - Intolerancia al tratamiento.
3. Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico oncólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de dosis mensuales, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.
 4. El FNR implementará actividades de auditoría, seguimiento y control técnico – administrativo de este tratamiento al igual que de los demás procedimientos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.
 5. Todos los formularios referidos en la presente normativa se encuentran disponibles en la página Web del FNR: www.fnr.gub.uy

Las Instituciones que no cumplan con el envío de la información requerida en esta normativa, podrán quedar excluidas de nuevos tratamientos hasta tanto no regularicen la información pendiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Nacional de Cáncer. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer - Mayo 2018. Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_513_1.html
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30; 364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5.
3. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25; 372(26):2521-32. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19.
4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2; 373(1):23-34. doi: 10.1056/NEJMoa1504030. Epub 2015 May 31.
5. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Wagstaff J, Schadendorf D, Ferrucci PF, Smylie M, Dummer R, Hill A, Hogg D, Haanen J, Carlino MS, Bechter O, Maio M, Marquez-Rodas I, Guidoboni M, McArthur G, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Cebon J, Sosman J, Postow MA, Callahan MK, Walker D, Rollin L, Bhore R, Hodi FS, Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Oct 5; 377(14):1345-1356. doi: 10.1056/NEJMoa1709684. Epub 2017 Sep 11.
6. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Sovak MA, Chang I, Choong N, Hack SP, McArthur GA, Ribas A. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Nov 13; 371(20):1867-76. doi: 10.1056/NEJMoa1408868. Epub 2014 Sep 29.
7. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in

- advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep; 17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. Epub 2016 Jul 30
8. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, Garbe C, Jouary T, Hauschild A, Grob JJ, Chiarion-Sileni V, Lebbe C, Mandalà M, Millward M, Arance A, Bondarenko I, Haanen JB, Hansson J, Utikal J, Ferraresi V, Kovalenko N, Mohr P, Probachai V, Schadendorf D, Nathan P, Robert C, Ribas A, DeMarini DJ, Irani JG, Swann S, Legos JJ, Jin F, Mookerjee B, Flaherty K. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015 Aug 1; 386(9992):444-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60898-4. Epub 2015 May 31.
 9. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17; 353(20):2135-47.
 10. Eggermont A, Blank C, Mandalà M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1789-801.
 11. Mengarelli C, Ciapponi A, Pichón Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, López A, Rey-Ares L. Pembrolizumab para el tratamiento del melanoma avanzado. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe de Respuesta Rápida N° 485, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2016.
 12. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1239–51.