

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL MELANOMA CON PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB-IPILIMUMAB Y VEMURAFENIB-COBIMETINIB

Normativa de Cobertura

Realizada: marzo 2019

Actualizada: setiembre 2024

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL MELANOMA CON PEMBROLIZUMAB, NIVOLUMAB-IPILIMUMAB Y VEMURAFENIB-COBIMETINIB.

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

La normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos

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.

La incorporación de la presente tecnología sanitaria bajo cobertura financiera del FNR se realiza en cumplimiento de las ordenanzas 413/2019 y 887/2024.

El alcance de lo establecido en las normativas de cobertura financiera del FNR está determinado por lo dispuesto por la autoridad sanitaria, no pudiendo ser considerado este documento una guía de práctica clínica.

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

Técnico Asesor:

Prof. Dra. Lucía Delgado (2019 y 2020).

Dra. Isabel Alonso, Dr. Eduardo Lasalvia (actualización 2024).

Fondo Nacional de Recursos. 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 (2019): “*Tratamiento Sistémico del Melanoma con Pembrolizumab, Nivolumab-Ipilimumab y Vemurafenib-Cobimetinib. Normativa de Cobertura*”. Recuperado de: www.fnr.gub.uy – Normativas.

Contenido

INTRODUCCIÓN	4
INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR	6
I-Melanoma E IIIA, EIIB y IIIC resecado completamente.	6
II-Melanoma avanzado (E IIIC irresecable, EIID o EIV metastásico).	6
I- Tratamiento sistémico Adyuvante con Pembrolizumab	6
Criterios de inclusión.....	6
Criterios de exclusión.....	6
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	6
II-Tratamiento para la enfermedad avanzada (E IIIC irresecable, EIID o EIV)	7
a. Pembrolizumab	7
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de exclusión.....	7
b. Nivolumab e Ipilimumab	7
Criterios de inclusión.....	7
Criterios de exclusión.....	8
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	8
c. Vemurafenib y Cobimetinib	8
Criterios de inclusión.....	8
Criterios de exclusión.....	8
Criterios a ser discutidos en forma individualizada	9
PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	10
AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS	11
Requisitos del trámite de autorización.....	11
Ingreso de la solicitud.....	11
Historia Clínica.....	11
Paraclínica necesaria para la autorización	11
SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTOS AUTORIZADOS	13
ANEXO 1	14
ANEXO 2	15
BIBLIOGRAFIA	16

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tumor maligno que deriva de los melanocitos y afecta principalmente a la piel. También puede originarse a nivel ocular, en las meninges y en diversas superficies mucosas. Representa el 90% de las muertes asociadas a tumores cutáneos.

A nivel internacional, la tasa de incidencia va de 10 a 30 nuevos casos cada 100.000 habitantes. En nuestro país, en promedio se registraron anualmente, en el quinquenio 2016-2020: 266 casos nuevos y 83 muertes a causa de Melanoma. La gran mayoría de estos tumores son cutáneos (90%). Uruguay presenta las tasas más altas de incidencia y mortalidad por melanoma en Latinoamérica.

Al momento del diagnóstico la mayoría de los casos se presentan en etapa precoz, etapa en la cual la resección quirúrgica es el tratamiento de elección y potencialmente curativo. El riesgo de recaída depende de la extensión lesional y del estadio en el que se presente. Una pequeña proporción de pacientes tiene enfermedad avanzada al diagnóstico. En los pacientes con metástasis a distancia el tratamiento sistémico es el tratamiento de elección.

El melanoma del tracto uveal (iris, cuerpo ciliar y coroides) es una entidad poco frecuente, siendo su incidencia de 5 a 6 casos por millón de habitantes. Es el tumor maligno intraocular primario más prevalente y el tipo de melanoma no cutáneo más comúnmente diagnosticado. A pesar del tratamiento primario el 50% desarrollan metástasis.

El melanoma de origen mucoso es una entidad rara. Los sitios dónde se origina más frecuentemente son: cabeza y cuello, región ano-rectal y vulvo-vaginal. Con menor frecuencia puede presentarse en el tracto urinario, vesícula e intestino delgado. Se diagnostica con mayor frecuencia en estadio avanzado.

Varios estudios han investigado terapias adyuvantes basados en regímenes como quimioterapia, inmunoestimulantes no específicos, vacunas, entre otros.

Actualmente existe evidencia a favor de la inmunoterapia con agentes como el Pembrolizumab para esta modalidad de tratamiento (estudio Keynote 054).

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que potencia las

respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1.

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 produciendo disminución del tamaño tumoral.

En el tratamiento del melanoma avanzado irresecable o metastásico, se han desarrollado nuevas inmunoterapias y terapias dirigidas contra moléculas mutadas que están en la base de la transformación neoplásica.

Para esta indicación Pembrolizumab ha demostrado beneficio en sobrevida global (SVG) y en sobrevida libre de progresión (SVLP), comparado con quimioterapia y con otros tratamientos de inmunoterapia.

A su vez, la combinación de otros agentes como Nivolumab (anti PD-1) e Ipilimumab(anti-CTLA-4) ha demostrado beneficio en SVG y SVLP para el tratamiento del melanoma avanzado irresecable o metastásico comparado con monoterapia con Nivolumab o Ipilimumab.

La mutación V600 de BRAF está presente en aproximadamente el 50% de los melanomas cutáneos metastásicos. Con respecto a la terapia basada en Inhibidores BRAF, Vemurafenib es un inhibidor de la quinasa codificada por el oncogen BRAF mutado, que demostró prolongar la sobrevida en pacientes con tumores positivos para dicha mutación.

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.

Existe clara evidencia del beneficio de la terapia combinada anti BRAF y anti MEK vs monoterapia anti BRAF en primera línea para pacientes con melanoma estadios III irresecables y IV con mutación de BRAF V600.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

I-Melanoma E IIIA, EIIB y IIIC resecado completamente.

- Tratamiento de adyuvancia con Pembrolizumab.

II-Melanoma avanzado (E IIIC irresecable, EIID o EIV metastásico).

- a. Pembrolizumab.
- b. Nivolumab-Ipilimumab.
- c. Vemurafenib-Cobimetinib (únicamente BRAF mutado).

I- Tratamiento sistémico Adyuvante con Pembrolizumab

Criterios de inclusión

- Melanoma cutáneo estadio III (IIIA, EIIB o IIIC) completamente resecado.
- Linfadenectomía regional completa realizada en los 3 meses previos a la solicitud del tratamiento adyuvante.
- ECOG 0-1.
- Sin tratamiento sistémico previo.

Criterios de exclusión

- Inmunodeficiencia o enfermedad autoinmune activa severa.
- Infección activa por VIH, VHB, VHC.
- Presencia de otra enfermedad neoplásica maligna no controlada.
- Embarazo y lactancia.
- Patología psiquiátrica o abuso de sustancias que se presume pueda interferir con los controles y la adherencia al tratamiento.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada para adyuvancia con Pembrolizumab

- Enfermedad autoinmune con requerimiento de tratamiento inmunosupresor sistémico.
- Trasplante de M.O y/o de órgano sólido.
- ECOG 2.
- Tratamiento adyuvante previo con interferón.

II-Tratamiento para la enfermedad avanzada (E IIIC irresecable, EIIID o EIV)

a. Pembrolizumab

Criterios de inclusión

- Melanoma cutáneo, mucoso o uveal 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).
- ECOG 0-1.
- Enfermedad imagenológicamente medible mediante criterios RECIST 1.1.

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional.
- Metástasis no controlada del Sistema Nervioso Central.
- Por lo demás, aplican los mismos criterios de exclusión que para Pembrolizumab en adyuvancia.

b. Nivolumab e Ipilimumab

Criterios de inclusión

- Melanoma cutáneo, mucoso o uveal 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).
- ECOG 0-1
- Enfermedad imagenológicamente medible mediante criterios RECIST 1.1.

Criterios de exclusión

- Pacientes que hayan recibido el fármaco previamente con progresión lesional.
- Metástasis no controlada del Sistema Nervioso Central.
- Por lo demás, aplican los mismos criterios de exclusión que para Pembrolizumab en adyuvancia.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada para Inmunoterapia (Pembrolizumab o Nivolumab-Ipilimumab) en enfermedad avanzada

- ECOG 2.
- Enfermedad autoinmune con requerimiento de tratamiento inmunosupresor sistémico.
- Pacientes con progresión luego de completado tratamiento adyuvante con Pembrolizumab.
- Trasplante de M.O y/o de órgano sólido.
- Pacientes que recibieron para enfermedad avanzada, tratamiento con Pembrolizumab 35 ciclos y que presenten progresión lesional luego de al menos 6 meses de finalizado el tratamiento (para estos casos podría considerarse reinstalar Pembrolizumab).

c. Vemurafenib y Cobimetinib

Criterios de inclusión

- Melanoma cutáneo histológicamente confirmado.
- Loco-regionalmente avanzado irresecable (Estadio IIIC irresecable, Estadio IIID 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.
- Sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (Estadio IIIC irresecable, EIIID o Estadio IV).
- Expectativa de vida de al menos 3 meses.
- ECOG 0-1.
- 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 no controlada.
- Glaucoma no controlado.
- Antecedente 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.
- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Criterios a ser discutidos en forma individualizada para Vemurafenib-Cobimetinib

- Pacientes con un único criterio de exclusión.
- Pacientes con ECOG 2.
- Pacientes con melanoma mucoso BRAF mutado.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO (ver Anexo 2)

Adyuvancia:

I-Melanoma E IIIA, EIIB y IIIC resecado completamente.

- Pembrolizumab 200 mg i.v cada 3 semanas por 18 ciclos (1 año).

II-Melanoma avanzado (E IIIC irresecable, IIID o metastásico).

- a. 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.
- b. Tratamiento con Nivolumab e Ipilimumab
 - Nivolumab 1mg/kg i.v e Ipilimumab 3mg/kg i.v , cada 3 semanas por 4 ciclos. Luego continúa con Nivolumab 3mg/kg cada 2 semanas hasta progresión lesional o intolerancia.
- c. 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.

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.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Oncólogo tratante.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:

https://www.fnr.gub.uy/wp-content/uploads/2014/05/n_aspectos_admin_medicamentos.pdf

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, mucoso o uveal.
- Valoración por oftalmólogo y estudios imagenológicos pertinentes (OCT, ecografía o RM de órbitas), en caso de melanoma uveal.
- Protocolo operatorio que documente linfadenectomía regional

completa (requerido solo para Adyuvancia).

- Estudio de mutaciones de BRAF con método validado (requerido solo en caso de solicitar Vemurafenib-Cobimetinib).
- 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.

Otros estudios sugeridos (no indispensables para la autorización):

- TSH

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

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en **formulario on – line la solicitud de dosis posteriores** (DPP) para el próximo mes.

El control clínico y paraclínico para identificar posibles efectos adversos del tratamiento es de responsabilidad de la institución y del médico tratante.

Se sugiere control periódico de hemograma, función renal, ionograma, funcional hepático, CPK, electrocardiograma, ecocardiograma, así como seguimiento dermatológico.

En caso de presentar efectos adversos o complicaciones derivadas del tratamiento estos deberán ser reportados con la solicitud de dosis posterior.

En caso de requerir un ajuste de dosis deberán señalar el mismo en formulario de DPP aclarando motivo.

Para evaluar la respuesta al tratamiento en caso de enfermedad avanzada se deberá adjuntar de forma trimestral

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

Los criterios de suspensión del tratamiento son:

- Progresión lesional bajo tratamiento.
- Intolerancia al tratamiento.

Al finalizar o suspender el tratamiento, el médico oncólogo tratante deberá informarlo al FNR en ítem correspondiente incluido en formulario de solicitud de DPP, haciendo constar dosis y fecha de la última serie de tratamiento y, en caso de suspensión, causa y fecha de la misma.

ANEXO 1

Estadificación TNM según American Joint Committee on Cancer, AJCC, 2017, 8va edición

T	N	M	Estadío
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b,N1c	M0	IIIB
T0	N2b,N2c,N3b,N3c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a, N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b,N1c,N2b	M0	IIIB
T2b-T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T3b-T4a	Cualquier N \geq N1	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3b,N3c	M0	IIID
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Tomado de PAUTAS DE ONCOLOGÍA MÉDICA PARA EL DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO SISTÉMICO Y SEGUIMIENTO. Cátedra de Oncología Clínica Servicio de Oncología Clínica Hospital de Clínicas Facultad de Medicina Universidad de la República.

ANEXO 2

Protocolos de tratamiento

Situación Clínica	Fármaco	Vía	Dosis	Intervalo	Duración
ADYUVANCIA	Pembrolizumab	i/v	200mg	Cada 3 semanas	18 ciclos (1 año)
PRIMERA LINEA TRATAMIENTO MELANOMA AVANZADO/METASTÁSICO (independiente de mutación BRAF)	Pembrolizumab	i/v	2 mg/Kg (dosis máxima 200 mg)	Cada 3 semanas	35 ciclos (o hasta progresión lesional o intolerancia)
	Nivolumab-Ipilimumab	i/v	Fase inicial: Nivolumab 1mg/kg e Ipilimumab 3mg/kg por 4 ciclos Fase de mantenimiento: Nivolumab 3mg/kg monoterapia (dosis máxima 240 mg)	Fase inicial: Cada 3 semanas por 4 ciclos Fase de mantenimiento: cada 2 semanas	Hasta progresión lesional o intolerancia
PRIMERA LINEA TRATAMIENTO MELANOMA AVANZADO/METASTÁSICO BRAF MUTADO	Vemurafenib-Cobimetinib	v/o	Vemurafenib 960 mg c/12 horas Cobimetinib 60 mg/día, (D1-21)	Cada 28 días	Hasta progresión lesional o intolerancia

BIBLIOGRAFIA

1. CHLCC. Resumen Estadístico – MELANOMA. Incidencia y Mortalidad periodo 2016-2020. Tendencia de la Mortalidad hasta 2021. Mayo de 2024.
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 JA¹, 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, Mandala 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.
 13. C Garbe, T Amaral, K Peris, A Hauschild, P Arenberger, N Basset-Seguín, L Bastholt, V Bataille, V del Marmol, B Dre´no, M Fargnoli, A Forsea, J Grob, C Ho¨ller, R Kaufmann, N Kelleners-Smeets, A Lallas, C Lebbe, B Lytvynenko, J Malveyh, D Moreno-Ramirez, P Nathan, G Pellacani, P Saiag, A Stratigos, Van Akkooi, R Vieira, I Zalaudek, P Lorigan. On behalf of the European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. *Diagnostics: Update 2022.* C. Garbe et al./ *European Journal of Cancer* 170 (2022) 236e255.

14. PAUTAS DE ONCOLOGIA MÉDICA PARA EL DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO SISTEMICO Y SEGUIMIENTO. Cátedra de Oncología Clínica Servicio de Oncología Clínica Hospital de Clínicas Facultad de Medicina Universidad de la República.
15. A Eggermont, C Blank, M Mandala, G Long, V Atkinson, S Dalle, A Haydon, M Lichinitser, A Khatkhat, Matteo S. Carlino, S Sandhu, J Larkin, S Puig, P Ascierto, P Rutkowski, D Schadendorf, R Koornstra, L Hernandez-Aya, M Maio, A van den Eertwegh, J Grob, R Gutzmer, R Jamal, P Lorigan, N Ibrahim, S Marreaud, A van Akkooi, S Suci, P, and C Robert. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma (KEYNOTE 054) NEJM 378;19, May 10, 2018.
16. A Ribas, I Puzanov, R Dummer, D Schadendorf, O Hamid, C Robert, F Hodi, J Schachter, A Pavlick, K Lewis, L Cranmer, C Blank, S O'Day, P Ascierto, A Salama, K Margolin, C Loquai, T Eigentler, T Gangadhar, M Carlino, S Agarwala, S Moschos, J Sosman, S Goldinger, R Shapira-Frommer, R Gonzalez, J Kirkwood, J Wolchok, A Eggermont, X Li, W Zhou, A M Zernhelt, J Lis, S Ebbinghaus, S Kang, A Daud. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology Vol 16 August 2015.
17. E. Rossi, M. Pagliara, D. Orteshi, T. Dosa, M.G. Sammarco, C. Caputo et al. Pembrolizumab as first line treatment for metastatic uveal melanoma. Cancer Immunology, Immunotherapy (2019) 68:1179–1185
18. J. Larkin, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.J. Grob, C.L. Cowey, C.D. Lao, D. Schadendorf, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. N Engl J Med 2015; 373:23-34.
19. J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, R. Gonzalez, J.J Grob, P. Rutkowski, C. D. Lao, et al. Long-Term Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab or Nivolumab alone versus Ipilimumab in patients with advanced melanoma. J Clin Oncol 2021; 40:127-137.
20. J Piulats , E Espinosa , L de la Cruz Merino , M Varela, L Alonso Carrión, S Martín-Algarra . Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402) J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):554-556.