



## FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

# Últimos ensayos clínicos en cáncer de piel.

Memoria de Trabajo Fin de Grado  
Sant Joan d'Alacant

Diciembre 2020

**Autor: Alba Ruiz Vives**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Enrique Barraión Catalán

## ÍNDICE

Resumen.....	3
1. Introducción .....	3
1.1. ¿Qué es el cáncer? .....	3
1.2. Cáncer de piel. ....	5
1.3. Cáncer de piel de tipo melanoma.....	6
1.4. Incidencia y prevalencia en el melanoma.....	9
1.5. Factores de riesgo.....	10
1.6. Prevención. ....	11
1.7. Tratamiento inmunológico. ....	12
1.8. Quimioterapia o tratamiento no inmunológico .....	15
1.8.1. Dacarbazina.....	15
1.8.2. Paclitaxel.....	16
1.8.3. Cisplatino y Carboplatino .....	16
2. Objetivos.....	17
3. Materiales y métodos.....	17
4. Resultados y discusión .....	19
4.1. Principales tratamientos frente al melanoma. ....	19
4.2. Perfil de toxicidad en ambas terapias.....	23
4.3. Coste sanitario de las terapias no inmunológicas e inmunoterapia en los diferentes países.....	28
4.4. Tasa de supervivencia general en la terapia no inmunológica e inmunoterapia .....	29
4.5. Análisis de los ensayos clínicos .....	31
5. Discusión. ....	35
6. Conclusión.....	36
7. Bibliografía.....	37

## **Resumen.**

El melanoma es un cáncer de piel que afecta a más personas en comparación a los otros dos tipos. Presenta varios tratamientos como son la terapia no inmunológica y la inmunoterapia. Actualmente, se ha mostrado una mayor efectividad de la inmunoterapia, en concreto, en el nivolumab y pembrozilumab, que son anticuerpos monoclonales con alta afinidad y especificidad contra el receptor de muerte celular programada (PD-1), en comparación a la terapia no inmunológica. También, se ha observado que la inmunoterapia presenta una mayor esperanza de vida. Además, se ha mostrado que los efectos tóxicos de la inmunoterapia (nivolumab y pembrozilumab) son menores frente a la terapia no inmunológica (dacarbazina, paclitaxel, cisplatino y carboplatino) a partir del análisis de varios ensayos clínicos. Asimismo, se ha valorado el grado de evidencia de los ensayos clínicos de ambas terapias.

## **1. Introducción**

### **1.1. ¿Qué es el cáncer?**

El cáncer es una enfermedad que aparece porque las células comienzan a dividirse sin que ningún mecanismo de regulación pueda detenerlo, extendiéndose a los tejidos de alrededor. Se trata de un proceso de proliferación descontrolada de las células. Van a influir dos factores para que se produzca esta proliferación, que son la activación de oncogenes y la disminución de la actividad de los genes supresores, encargados de parar el ciclo celular cuando se localiza ADN dañado u otros problemas relacionados con el ciclo, y, de esa manera mantener controlada su proliferación. En consecuencia, un desequilibrio entre estos mecanismos de activación y suspensión dan lugar a la aparición de un crecimiento anormal. Como resultado se produce una proliferación sin control ni diferenciación que acompañada de la inhibición de los fenómenos de apoptosis y la alteración de enzimas que van a dar lugar a la formación de un tumor primario.

Los tumores pueden ser benignos o malignos. En cuanto a los tumores malignos engloban aquellos que se extienden a los tejidos de su alrededor invadiéndolos, además, pueden trasladarse a otras partes del organismo a través del sistema circulatorio o linfático mediante el proceso conocido como metástasis. En cambio, los benignos se caracterizan por no extenderse ni invadir los tejidos circundantes, pero pueden llegar a ser bastante grandes, asimismo, una vez que se extirpan no suelen volver a aparecer, mientras que en los malignos las recidivas son bastante frecuentes.

Además, los tumores pueden aparecer en casi cualquier parte del cuerpo y suelen clasificarse inicialmente por el tipo de tejido en el que se originan.

El cáncer es una de las primeras causas de muerte en todo el mundo según los datos recogidos por la Global Cancer Data (Globocan). Los últimos informes recogidos son del año 2018 donde informan que el cáncer originó aproximadamente 9,6 millones de muertes. Entre los diferentes tipos de cáncer destacan por su alta mortalidad el cáncer de pulmón, el colorrectal, el de estómago, el de hígado, el de mamá, esófago y páncreas (**Figura 1**).

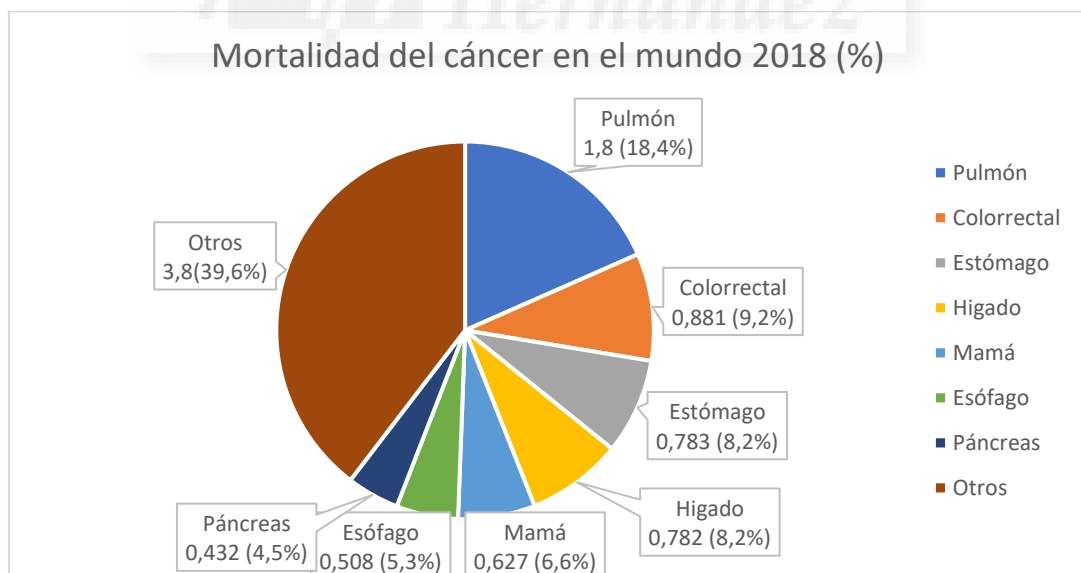


Figura 1: Datos expresados en millones de personas.

## 1.2. Cáncer de piel.

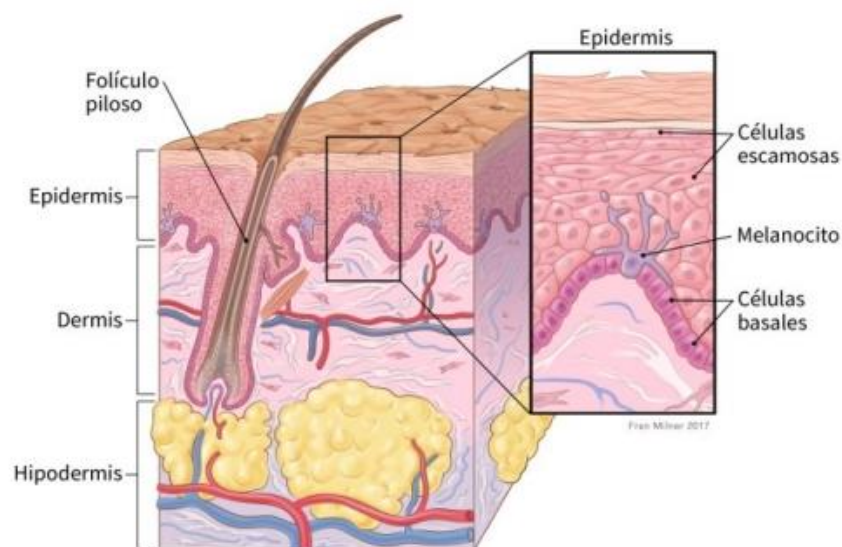
El cáncer de piel se define como el crecimiento anormal y descontrolado de las células de la piel. Suele aparecer en zonas expuestas al sol, pero también puede encontrarse en partes del cuerpo que no se han expuesto.

Existen tres tipos de cáncer de piel dependiendo del tipo de células que lo origine: cáncer de células escamosas, cáncer de células basales y cáncer tipo melanoma.

Por una parte, el cáncer de piel de tipo células basales, se originan a partir de estas células, que se encuentran en la parte inferior de la epidermis (Figura 1) se dividen constantemente para reemplazar las células escamosas. Las probabilidades de que una persona lo padezca aumentan si se ha visto expuesta a grandes cantidades de arsénico y ciertos tipos de productos del petróleo.

Por otra parte, el cáncer de células escamosas se origina en las células planas de la parte superior de la epidermis, las cuales se desprenden constantemente (Figura 1).

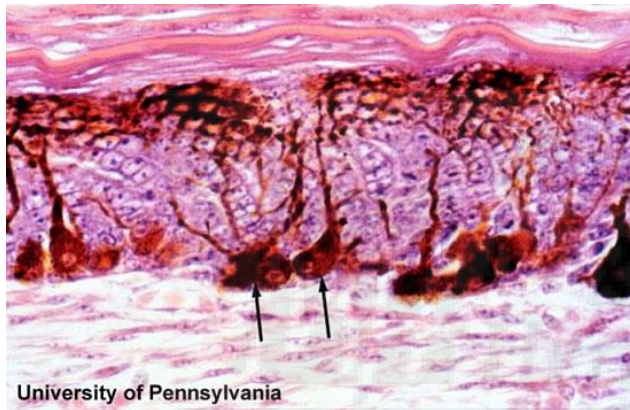
Por último, esta revisión bibliográfica se va a centrar en el estudio del cáncer de piel de tipo melanoma, que es un cáncer que se origina en los melanocitos (Figura 1), que son las células encargadas de producir la melanina.



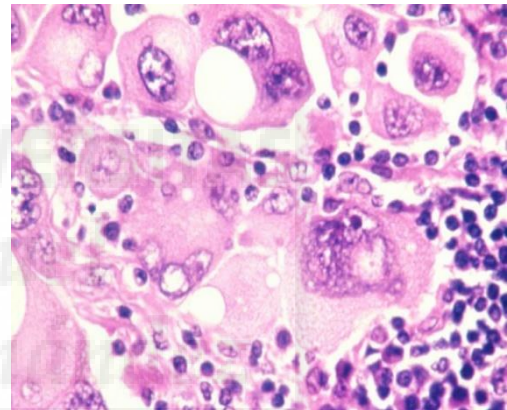
*Figura 2: Imagen de las capas de piel con su células representativas extraída a partir de la American Cancer Society.*

### **1.3. Cáncer de piel de tipo melanoma.**

Este tipo de cáncer se produce por un crecimiento descontrolado de los melanocitos, que son las células encargadas de producir melanina, dando lugar a la pigmentación de la piel, y que se encuentran en la epidermis (**Figura 3 y 3b**). La melanina es un bloqueador solar natural que se encarga de proteger las capas de la piel más profundas contra los efectos perjudiciales del sol.



*Figura 3.*



*Figura 4.*

*Figura 3: Imagen células melanoma extraída de University of Pennsylvania.*

*Figura 3b: Células de melanoma imagen extraída del National Cancer Institute.*

Es el tipo menos común de cáncer con un porcentaje menor al 5% del total de los cánceres de piel malignos (Corrêa,2019), pero el más propenso a crecer y extenderse si no se trata, ya que presenta una alta capacidad de metástasis. Además, presenta una alta afinidad por los ganglios linfáticos, mucosas, retina o meninges.

En general, los tumores tipo melanoma se pueden detectar a simple vista, presentando un color café o negro, eso es debido a que aún siguen produciendo

melanina. En algunos otros casos, debido a una menor producción de melanina adquieren un color rosa, pálido e incluso blanco.

Es importante destacar el papel de la prevención mediante la observación de la piel y en especial de los lunares. En general, un lunar normal es una mancha de color canela, negro o café, que puede ser plano o prominente, redondo u ovalado. Suelen medir menos de 6 milímetros. Cuando aparece, suele conservar su estado durante muchos años o, por el contrario, algunos pueden llegar a desaparecer.

Es conveniente evaluar la aparición de un nuevo lunar o si alguno ya presente ha cambiado de tamaño, color o forma. También, si algún lunar tiene una apariencia distinta a los demás, ya que suele ser un signo de alerta fácil de detectar y que pueden ayudar a un diagnóstico temprano.

Actualmente, los lunares pueden observarse teniendo en cuenta la regla ABCD (**Figura 5**) para identificar señales que lo caracterizarían como problemático. En estos casos, la observación por un experto en dermatología sería recomendada.



## SIGNOS DEL MELANOMA

El ABCDE del melanoma te puede ayudar a detectarlo a tiempo:  
En los melanomas las características que presentan las lesiones con mayor frecuencia vienen determinadas por la regla del **A, B, C, D, E**.

<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>E</b>
<b>ASIMETRÍA</b>	<b>BORDES</b>	<b>COLOR</b>	<b>DIÁMETRO</b>	<b>EVOLUCIÓN</b>
UN LUNAR QUE NO TENGA FORMA OVALADA	IRREGULARES Y CON PICOS	VARIADO, NO HOMOGÉNEO. POR EJEMPLO: DE MARRÓN CLARO A NEGRO.	DIÁMETRO MAYOR DE 6 MM	CAMBIO DE ASPECTO EN CUANTO A TAMAÑO, COLOR O ESPESOR.
				

Ante cualquier lesión que presente alguna de estas características debe consultar con el dermatólogo a la mayor brevedad.

*Figura 5: Imagen extraída de la Asociación Española Contra el Cáncer.*

El melanoma puede aparecer en cualquier parte de la piel, pero en hombres es más frecuente verlos en el tronco (pecho y espalda) y en las mujeres en las piernas. En cuanto al cuello y el rostro son sitios comunes para ambos sexos.

Hay que destacar que algunos melanomas comienzan en distintas zonas a las habituales, pero en las que los melanocitos están presentes, como, por ejemplo, debajo de las uñas, en un dedo del pie, dentro de la boca o en la parte coloreada del ojo, es decir, el iris.

Los melanomas se clasifican en etapas que van desde la 0 (melanoma *in situ*) hasta la etapa IV siendo esta la más avanzada.

Para diagnosticar en qué etapa se encuentra el melanoma se utiliza la estratificación, utilizando el sistema TNM del American *Joint Committee on Cancer*.

- Extensión del tumor principal (T): midiendo el grosor del melanoma mediante la medición del Breslow, ya que, a mayor grosor, más posibilidades de extenderse. Si presenta ulceración, que es la ruptura de la piel donde se encuentra el melanoma, suele tener peor pronóstico.
- Propagación a los ganglios linfáticos adyacentes (N).
- Propagación a otras zonas del cuerpo (M) provocando metástasis.

En su mayoría, los melanomas reciben el diagnóstico definitivo en las etapas tempranas, eso conlleva a que se puedan curar mediante cirugía. Sin embargo, en cuanto el diagnóstico se produce en la etapa media o avanzada la tasa de curación disminuye de manera notable (HongmeiXu, et al.2020).

Uno de los marcadores moleculares más relevantes en el melanoma es el oncogén BRAF, el cual produce una proteína que si sufre mutación induce la



expansión clonal y la progresión tumoral. Las mutaciones que se han observado más frecuentemente en el gen BRAF a través de la prueba genética denominada BRAFv600 son la V600E y la V600K. Estas mutaciones pueden aparecer de forma hereditaria o suceder por factores ambientales o sin causa identificable.

Aproximadamente el 50% de los casos de melanoma presenta mutación en el oncogén BRAF.

#### 1.4. Incidencia y prevalencia en el melanoma.

La American Cancer Society ha estimado que la incidencia de casos de cáncer de melanoma ha aumentado considerablemente en el mundo, concretamente en Estados Unidos se han observado 100.350 casos en 2020, siendo esta tasa más elevada en los hombres que en las mujeres. **(Figura 6)**. Además, se considera que en 2024 esta enfermedad afectará a 1.4 millones de personas.

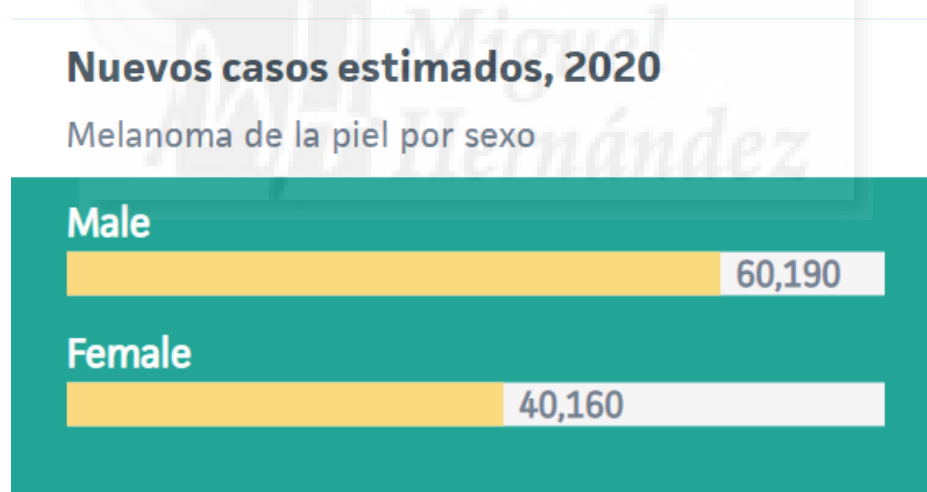


Figura 6: Tabla extraída a partir de American Cancer Society

La probabilidad de sufrir cáncer de piel de tipo melanoma es de aproximadamente un 2.6%, pero esta tasa varía según el sexo, raza o edad.

En edades inferiores a 50 años, la tasa de incidencia es mayor en mujeres que en hombres. Asimismo, la probabilidad de sufrir melanoma aumenta con la edad, aunque hay que destacar que este tipo de cáncer (melanoma) tiene una mayor

incidencia en niños y jóvenes. En cuanto a la raza, la probabilidad de sufrir cáncer de piel es 20 veces mayor en la raza blanca.

En cuanto a la tasa de supervivencia general del cáncer de melanoma se sabe que disminuye del 98% al 17% en 5 años cuando este se encuentra en la fase de metástasis (YiHuang et al. 2019), provocando aproximadamente un 80% de muertes. (Hongmei Xu, et al 2020)

Los continentes con una mayor tasa de cáncer de piel de melanoma son Australia, América del Norte, Europa del este, Europa Occidental y Europa Central (Chandler W. Rundle et al 2020).

### **1.5. Factores de riesgo**

Un factor de riesgo es aquel que aumenta la posibilidad de padecer una enfermedad. En cuanto al cáncer, cada tipo de tumor tiene diferentes factores de riesgo, si bien también existen algunos comunes a todos ellos. Por un lado, existen algunos factores que son controlables y extrínsecos, como fumar o una exposición prolongada a la luz solar sin la adecuada protección. Por otro lado, también existen, otros no controlables, como la edad o los antecedentes genéticos y familiares.

Esto no implica que una persona que cumpla con muchos de los factores de riesgo tenga que padecer la enfermedad, pero sí aumentaría la probabilidad de padecerla.

Un factor de riesgo significativo en el melanoma es la exposición a los rayos ultravioleta, ya que estos pueden dañar el ADN de los genes que controlan el crecimiento de las células de la piel. Su principal fuente es el sol, aunque actualmente también están presentes en las lámparas y camas solares

Las personas de piel clara tienen mayor riesgo de padecer esta enfermedad que aquellas que tienen un color más oscuro, debido a que la melanina tiene un

efecto protector. Además, la probabilidad de padecer cáncer de piel aumenta a medida que una persona envejece, aunque se está observando cómo el porcentaje de personas jóvenes que lo padecen va en aumento. De hecho, uno de los grupos de más riesgo son los niños, por lo que hay que tener especial cuidado, ya que estos tienen especial tendencia a sufrir quemaduras solares en la piel fácilmente.

Otro factor son los lunares, ya que son tumores pigmentados benignos, que van apareciendo en la infancia. Una persona que tiene muchos lunares en el cuerpo tiene más posibilidades de padecer melanoma. Existen, también, los nevos melanocíticos congénitos, que son los lunares que tienen algunas personas al nacer. El riesgo de que una persona desarrolle melanoma *nevos* melanocíticos congénitos a lo largo de su vida es del 0% al 5%, dependiendo también del tamaño, ya que es más probable que un lunar grande en la espalda se convierta en melanoma, antes que lo haga uno pequeño en el interior de las manos. Debido a eso, muchos especialistas extirpan quirúrgicamente algunos lunares dependiendo del tamaño, zona del cuerpo donde se encuentre y del color.

La probabilidad de padecer cáncer de tipo melanoma aumenta si uno o varios familiares de primer grado han tenido este tipo de cáncer de piel. Además, si tienen un sistema inmunitario débil, se tienen más probabilidades de padecer cualquier tipo de cáncer.

También, existen algunos tratamientos para otras enfermedades que son considerados factores de riesgo para la aparición de melanomas, tal es el caso de la radioterapia o tratamientos con psoralenos y luz ultravioleta.

Igualmente, la exposición de las personas a sustancias tóxicas como el arsénico o ciertos tipos de productos del petróleo pueden desarrollar cáncer de piel.

## **1.6. Prevención.**

Uno de los factores más importantes a la hora de prevenir el cáncer de piel es la protección frente a la exposición de los rayos ultravioletas. Una de las acciones podría ser mantenerse en la sombra o protegerse mediante el uso de ropa adecuada. Además, es importante la utilización de la protección solar durante todo el año, en especial en las zonas de la cara y cuello, ya que es esencial para prevenir el cáncer de piel.

Otro factor de prevención es evaluarse la piel regularmente, con el fin de detectar, lo antes posible, cualquier indicio de cáncer de piel. También, es importante evitar químicos nocivos como el tabaco, ya que aumentan el riesgo de padecer cualquier tipo de cáncer.

Además, existen personas que utilizan cremas bronceadoras sin factor de protección frente a las radiaciones solares pensando que no son perjudiciales para la salud, cuando a largo plazo pueden causar daños en la piel, ya que no protegen de los efectos dañinos de éstas.

### **1.7. Tratamiento inmunológico.**

La inmunoterapia antitumoral es un tratamiento en el que se utilizan medicamentos para estimular el sistema inmunitario del cuerpo con la finalidad de que reconozca y destruya las células cancerosas.

Es importante destacar que el sistema inmunitario tiene la capacidad de evitar ataques a las células normales, para realizar esto, es imprescindible la existencia de puestos o puntos de control, que son unas proteínas que necesitan activarse o desactivarse para llevar a cabo esa respuesta. Algunas veces, el melanoma usa estos puntos de control para evitar ser atacado por el sistema inmunitario. Este problema se puede solventar mediante el uso de con los medicamentos inhibidores de control como nivolumab y pembrolizumab, que tienen como finalidad ayudar a restaurar la respuesta inmunitaria contra las células del melanoma.



durante su interacción con el antígeno. Por lo que, tienen una función importante en la inhibición de la activación prolongada de las células inmunes. Por ello, se llega a la conclusión de que la expresión de PD-1 es fundamental para la autoinmunidad y la tolerancia inmunitaria (Koppolu, V. et al 2018).

Las proteínas de puntos de control, como PD-1 (expresado en las células T) y PD-L1 (en las células tumorales), ayudan a mantener el control de las reacciones inmunitarias porque la unión entre PD-L1 a PD-1 impide que la célula T destruya las células tumorales del cuerpo. En cambio, el bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 mediante un inhibidor de puntos de control inmunitario, es decir, anti-PD-L1 o anti-PD-1 permite que las células T si destruyan las células tumorales (Figura 8).

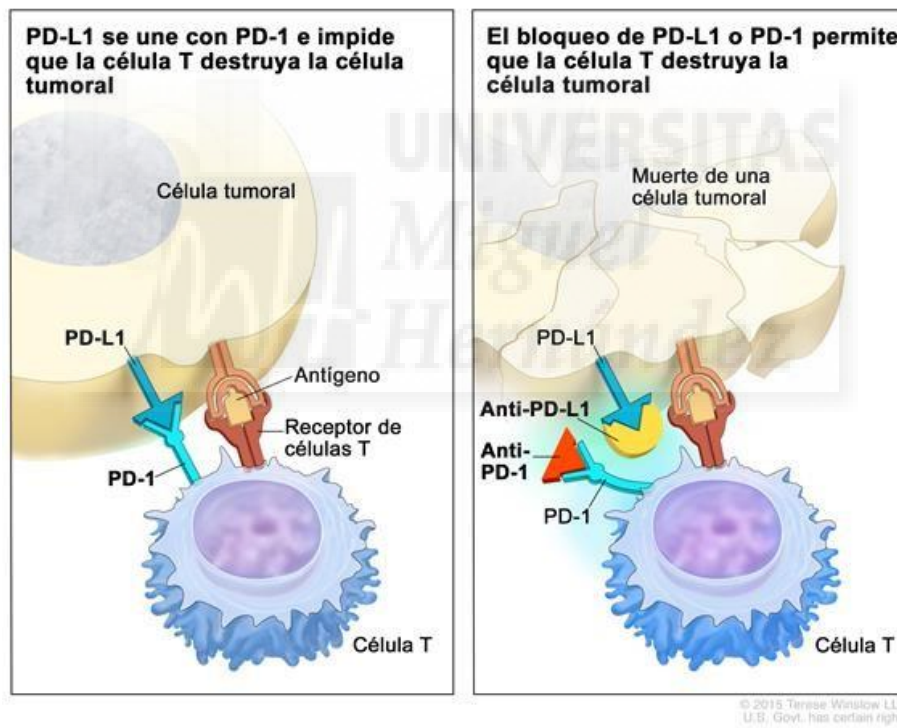


Figura 8: Imagen extraída del Instituto Nacional del Cáncer.

Estos medicamentos se pueden utilizar para tratar melanomas que no se pueden extirpar a través de la cirugía o que se han expandido a otras partes del cuerpo. Además, se pueden utilizar como tratamiento adyuvante después de una cirugía de los ganglios linfáticos, ayudando a reducir el riesgo de reaparición del cáncer.

Son medicamentos que se administran por infusión intravenosa cada dos o tres semanas.

### **1.8. Quimioterapia o tratamiento no inmunológico**

Quimioterapia es un término general que se aplica a cualquier tratamiento sistémico para combatir una enfermedad, sin embargo, se asocia de manera general a los tratamientos farmacológicos para el cáncer.

Los medicamentos que forman parte de la terapia no inmunológica se denominan antineoplásicos o quimioterápicos. Este tratamiento, tiene como objetivo eliminar las células cancerosas mientras se encuentran en proceso de división, ya que actúan parando el ciclo de vida de las células en sus diferentes fases, generando un efecto citotóxico que detiene la replicación celular y provoca la muerte de la célula. Cuanto mayor sea la velocidad de división de estas células, mayor será su sensibilidad al tratamiento.

En algunas ocasiones, la terapia no inmunológica no es capaz de eliminar el tumor de manera completa, pero si puede reducir su dimensión.

Este tratamiento se administra en ciclos que suelen durar varias semanas, con un periodo de descanso para permitir que el paciente se recupere.

Dentro de los medicamentos más usados para el tratamiento quimioterápico de pacientes con melanoma, se pueden destacar los agentes alquilantes que tienen una acción relativamente ciclo inespecífica. Esto significa, que pueden actuar con las células en diferentes fases de crecimiento y que su toxicidad resultante se observa en la fase de síntesis (dacarbazina, cisplatino y carboplatino). Otro grupo importante serían los taxanos (paclitaxel), que son inhibidores de la mitosis.

A continuación, se describen los mecanismos de los diferentes tratamientos:

#### **1.8.1. Dacarbazina**

La dacarbazina es un medicamento que pertenece al grupo de los agentes alquilantes y se utiliza cuando el cáncer de piel de tipo melanoma se encuentra en metástasis, y, por tanto, no se puede extirpar mediante cirugía.

En cuanto, a su mecanismo de acción se sabe que interfiere con la síntesis del ADN, ARN y proteínas, pero su citotoxicidad no es específica para ninguna de las fases del ciclo celular.

### **1.8.2. Paclitaxel**

El Paclitaxel (PTX) es un medicamento que provoca alteraciones en el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina, estabilizándolos, y, por tanto, impidiendo la despolimerización. En consecuencia, se incita la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es importante para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas.

Este medicamento se puede utilizar contra una gran variedad de cánceres y es uno de los fármacos más eficaces, pero se considera de última opción en el melanoma avanzado metastásico o irresecable (Xiaoqiang Si, et al 2019). Además, presenta como inconveniente su mala solubilidad que ha dificultado mucho el desarrollo de formulaciones de éxito (Harshita, et al 2019).

### **1.8.3. Cisplatino y Carboplatino.**

El cisplatino y el carboplatino son medicamentos que pertenece a los compuestos de platino. El cisplatino una sustancia inorgánica que está compuesta por *cis*-diamino dicloroplatino (II) y es un metal pesado. Además, es el primer derivado de los compuestos de platino que mostró gran eficacia antitumoral.

Presentan la capacidad de inhibir la síntesis de ADN mediante la formación de enlaces cruzados entre y dentro de las cadenas de ADN. Además, inhiben la síntesis de proteínas y ARN en menor medida. También, poseen actividad mutágena, teratógena y carcinógena.



## 2. Objetivos

Los objetivos de este trabajo es comparar la quimioterapia tradicional con la inmunoterapia en el melanoma.

Para llevar a cabo el mismo, se plantean los siguientes objetivos secundarios.

- Estudiar las ventajas y desventajas de los principales tratamientos frente al melanoma.
- Comparar los resultados de su uso mediante la comparación de ensayos clínicos.
- Valorar el grado de evidencia de los estudios seleccionados.
- Identificar que tratamiento presenta mayor esperanza de vida.

## 3. Materiales y métodos

Para obtener información sobre las terapias en el cáncer de piel de tipo melanoma, se ha utilizado el buscador *Scopus*, en el cual se han introducido los términos *melanoma* y *therapy*, realizando la búsqueda en el título, *abstract* y palabras claves, obteniendo un resultado de 51.069 documentos. Siendo éste un número elevado de artículos, se realizó otra búsqueda más específica con la finalidad de reducirlos.

En esta nueva búsqueda se mantuvo fijo el termino *melanoma* y *therapy* y se añadió un tercer término, el cual se iba variando en función de las distintas terapias para obtener los artículos relacionados, en este caso consistía en el nombre del medicamento que se iba a comparar realizando también la búsqueda en título, *abstract* y palabras clave.

En primer lugar, se introdujo como tercer término dacarbazina obteniendo un total de 3 artículos científicos, de los cuales solo 1 contiene información relevante.

A continuación, se realizó una segunda búsqueda con el término paclitaxel realizando la búsqueda en *abstract*, obteniéndose un número elevado de

artículos científicos en concreto 301 artículos, por lo que se limitó a 3 años (2018-2020) con el objetivo de obtener datos recientes, logrando un total de 41 artículos. De los cuales, solo 4 tienen información relevante.

Después, se realizó una tercera búsqueda con el término cisplatino obteniéndose 1 artículo científico.

Posteriormente, se buscó el último medicamento perteneciente a la terapia no inmunológica que fue el carboplatino, obteniendo como resultado un artículo científico (**Figura 9**).

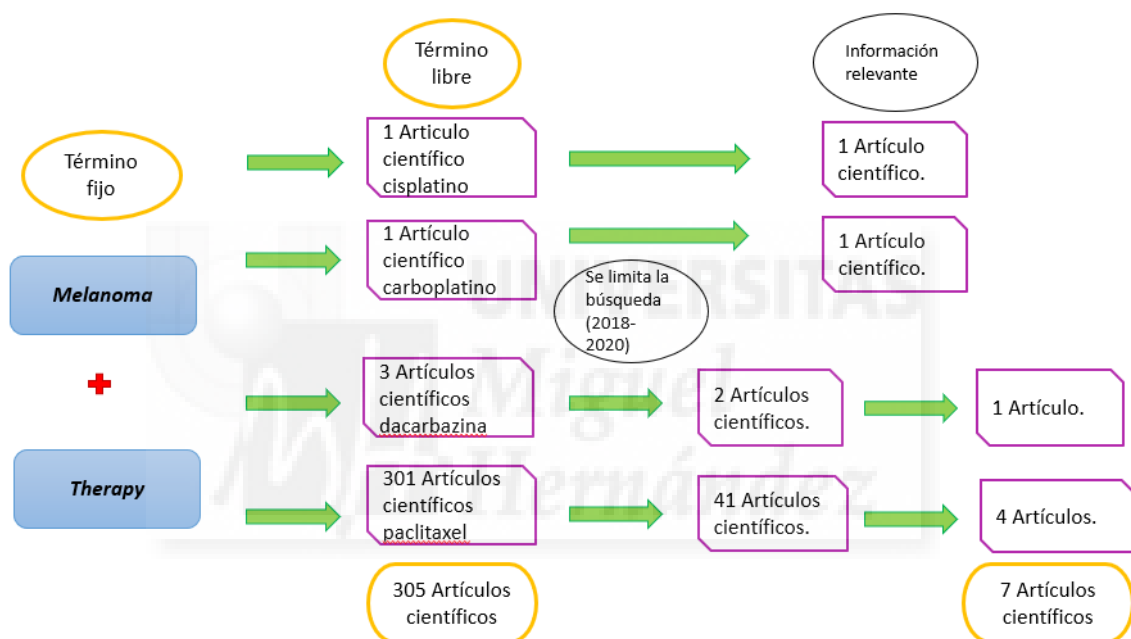
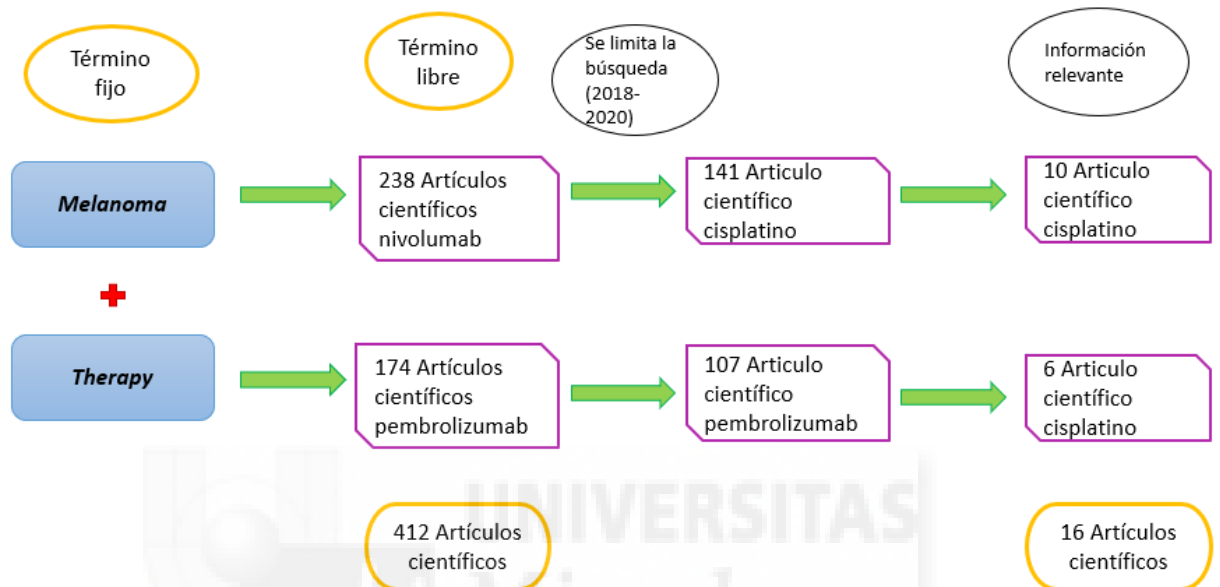


Figura 9: Búsqueda de información de la terapia no inmunológica en el melanoma.

En cuanto, a la búsqueda de los tratamientos de inmunoterapia se realizó variando también el tercer término en *article title* y fijando *therapy* en *abstract*.

Para comenzar, se introdujo melanoma y *therapy* como términos fijos, y, por último, nivolumab, obteniéndose un número elevado de artículos, con la finalidad de obtener los últimos datos se limitó la búsqueda a los últimos dos años (2018-2020) dando un total de 141 artículos. De los cuales solo 10 contenían información relevante.

Por último, se realizó la búsqueda de pembrolizumab, obteniéndose un alto número de artículos, por lo que se limitó a los últimos dos años (2018-2020) para obtener datos más recientes, dando un total de 107 artículos. De los cuales solo 6 contenían información relevante (**Figura 10**).



**Figura 10: Búsqueda de información de la inmunoterapia en el melanoma.**

#### 4. Resultados y discusión

##### 4.1. Principales tratamientos frente al melanoma.

Actualmente, la incidencia de cáncer ha aumentado en el mundo, en cambio, la mortalidad ha disminuido a consecuencia de las estrategias empleadas en la prevención y en las medidas higiénico-sanitarias adecuadas. También, gracias al diagnóstico precoz y al avance científico en cuanto al conocimiento de la biología del cáncer que conlleva al descubrimiento de nuevas terapias más prometedoras (da Veiga, C.R.P, et al 2018)

En un principio, en cuanto al tratamiento el único que existía contra el cáncer de piel de tipo melanoma fue la terapia no inmunológica con medicamentos como la dacarbazina, el cual se centra en reducir la carga tumoral y aliviar los síntomas en lugar de aumentar la supervivencia, pero a medida que ha evolucionado el

conocimiento de esta enfermedad y sus características, se han ido desarrollando nuevas terapias dirigidas (que atacan al tumor) o agentes que liberan el potencial del sistema inmunológico como consecuencia de los descubrimientos de las vías de señalización molecular en el microambiente tumoral (Koppolu, V.a, et al 2018).

La terapia no inmunológica se suele utilizar como segunda línea de tratamiento en el melanoma, cuando la inmunoterapia no ha proporcionado resultados favorables, aunque los agentes antineoplásicos presenten una actividad moderada. También, en aquellos casos donde los pacientes tengan el gen BRAF de tipo silvestre. Incluso, si el paciente se está tratando inicialmente con inmunoterapia y el melanoma sigue desarrollándose se puede tratar con terapia no inmunológica. (McWilliams, R.R., et al 2018).

Además, los medicamentos antineoplásicos se suelen limitar a pacientes que no responden a la inmunoterapia o que no cumplen los requisitos para participar en los ensayos clínicos (Specenier, P., et al 2019). El inconveniente de la terapia no inmunológica es la resistencia del cáncer a los fármacos, que provoca el fracaso del tratamiento. (Si, X., et al 2020).

En relación con el tratamiento no inmunológico, la dacarbazina se trata de un medicamento que se utiliza contra el melanoma metastásico y no resecable avanzado con una tasa de respuesta entre el 5% y el 25% (Koppolu, V.a, et al 2018).

El carboplatino y el paclitaxel han demostrado actividad antitumoral en pacientes con melanoma metastásico que no habían recibido terapia no inmunológica antes, con unas tasas de respuesta entre el 11% y el 18%, con una duración media de supervivencia libre de progresión de 4,2 meses aproximadamente. Asimismo, son tratamientos estándar para otras neoplasias malignas que presentan mutación en el gen BRAF, como el cáncer de ovario avanzado. (Bhatty, M., et al 2019)

El paclitaxel también es un tratamiento de segunda línea, ya que es la última opción para los pacientes que sufren melanoma metastásico o irreseccable. Este

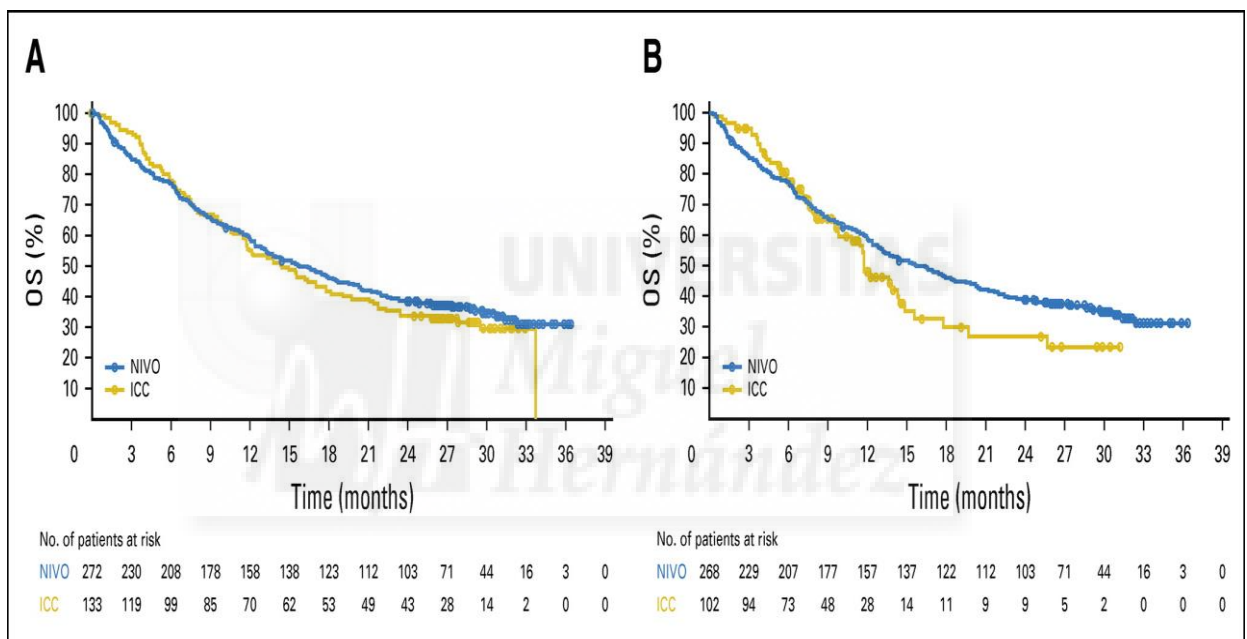
tratamiento presenta como inconveniente que puede causar resistencia intrínseca que limita la eficacia en algunos casos. Esto se debe a que una subpoblación con el nombre de células de población lateral (SP), provoca la resistencia al paclitaxel, y se identifica en las líneas celulares del melanoma y tejidos primarios.

Además, el estudio de Si, X. probó que el factor de transcripción SRY-box2 (SOX2) es significativo para la autorrenovación y la tumorigenicidad de las células madre cancerosas que pertenecen al melanoma, y han demostrado que induce la resistencia del paclitaxel teniendo una menor sensibilidad al medicamento (Si, X., et al 2020).

En cuanto a la inmunoterapia, la tasa de respuesta se ha expuesto en los ensayos clínicos CheckMate 066, CheckMate 037, CheckMate 238, KEYNOTE, EORTC-1325/KEYNOTE-054, que han demostrado una actividad significativa, con respuestas rápidas y duraderas en el cáncer de tipo melanoma (Koppolu, V.a, et al 2018). El inconveniente de este tipo de tratamientos es que tienen efectos adversos, pero en su mayoría son prevenibles o reversibles con un seguimiento adecuado. Sin embargo, es necesario destacar, que la inmunoterapia ha dado lugar a la aparición de nuevos perfiles de toxicidad relacionados con el sistema inmunitario y que en algunos casos pueden llegar a ser mortales (Zhou, S. et al 2019).

En referente a la eficacia de la inmunoterapia se puede observar en el estudio CheckMate 037 (un ensayo de fase III, aleatorizado, controlado y abierto). Se evaluaron los resultados del uso del nivolumab en pacientes con melanoma metastásico. Los resultados mostraron que más pacientes conseguían una respuesta objetiva en comparación con la terapia no inmunológica, después de su tratamiento inicial con Ipilimumab, que se trata de un medicamento potenciador de los linfocitos T que bloquea específicamente la señal inhibitoria del receptor CTL-4, dirigiendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, provocando la muerte de los tumores. La desventaja que presenta el Ipilimumab es que se ha quedado obsoleto, ya que muchos países han invertido en monoterapia con anti-PD-1.

En otro estudio, concretamente el ensayo CheckMate 066 se asignaron pacientes que sufrían de melanoma de tipo BRAF silvestre y que no habían sido tratados con anterioridad, a dos grupos al azar, en los cuales uno se trataría con nivolumab y otro con dacarbazina (Ascierto, P.A et al 2019). Se observó, que los pacientes asignados al grupo de inmunoterapia habían aumentado su supervivencia general en un año un 73% en comparación con la quimioterapia con un porcentaje de 42%, en un intervalo de confianza del 99.8% (**Figura 11**) (Anko, M.a, et al 2020).



*Figura 11: Tabla de supervivencia general del nivolumab y dacarbazina, extraída del ensayo CheckMate 066 del artículo de Ascierto, P.A.*

En la última década, el tratamiento del melanoma metastásico ha sufrido una transformación gracias a los resultados obtenidos en los ensayos con las inmunoterapias de los inhibidores de los puntos de control tanto para las dirigidas a la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) (McWilliams, R.R., et al 2018) utilizándose como primera línea de tratamiento asociados o en monoterapia. De hecho, existen algunos estudios en los que ambas terapias se han comparado, encontrándose que el pembrolizumab ha demostrado una

mayor eficacia en comparación con el ipilimumab en el melanoma metastásico (Larkin, J. a, et al 2018)

Un inconveniente en los ensayos clínicos de las terapias inmunológicas es que suelen excluir a los pacientes que sufren metástasis cerebrales, por tanto, se dejan aproximadamente un 30% de pacientes sin incluir en estos estudios, y son pocos los ensayos que los incluyen.

En cuanto a los tratamientos el nivolumab y el pembrolizumab están aprobados para el melanoma en estadio III de acuerdo con los resultados históricos de los estudios CheckMate-238, EORTC 1325 y EORTC 18071. Además, el nivolumab se aprobó en 2017 para el melanoma resecaado en estado III/IV (Zimmer, L, et al 2020). Hay que destacar que el pembrolizumab se aprobó en 2019 como terapia adyuvante para el melanoma resecaado con compromiso en los ganglios linfáticos. (Bensimon, A.G, et al 2020).

Finalmente, el nivolumab se aprobó en diciembre de 2014 para tratar el melanoma irresecable que no responde a otros fármacos. (Zhou, S, et al 2019).

#### **4.2. Perfil de toxicidad en ambas terapias.**

En cuanto a los niveles de toxicidad varios ensayos de la terapia no inmunológica e inmunoterapia destacaron complicaciones en algunos pacientes debido a la aparición de efectos adversos **(Figura 12)**.

Por una parte, en la terapia inmunológica se observó que los perfiles tóxicos para ambos fármacos (nivolumab y pembrolizumab) son similares, apareciendo efectos adversos dermatológicos, gastrointestinales, pulmonares, endocrinos, renales y hepáticos (Koppolu, V. et al 2018).

Además, en un metaanálisis se observó que la terapia anti-PD-1 (nivolumab) presentó un mayor riesgo de prurito en comparación con otros efectos adversos. Aun así, es importante saber que la mayoría de los efectos adversos ocasionados por la inmunoterapia son reversibles al tratamiento mediante el uso

de glucocorticoides y pueden controlarse en 6 o 12 semanas. (Zhou, S, et al 2019).

También, uno de los efectos adversos de la inmunoterapia más descrito en los diferentes ensayos clínicos es la disfunción tiroidea (**Tabla 1**) (Ratra, A.a, et al 2020). Al mismo tiempo, han aparecido casos de síndromes similares a Guillain-Barré en algunos pacientes (Muralikrishnan, S. et al 2020).

Asimismo, el uso de pembrolizumab durante 24 meses se relacionó con la aparición del síndrome similar a la enfermedad de Behcet en un paciente varón de 88 años. (Thomas, S. et al 2020)

Por otra parte, en la terapia no inmunológica se observó que los efectos comunes entre los diferentes ensayos fueron la trombocitopenia y la neutropenia.

En lo referente a qué tratamiento presenta más toxicidad, no se observa claramente en todos los ensayos descritos, ya que algunos solo se centran en la inmunoterapia, aun así, hay que destacar el ensayo CheckMate 066. Este ensayo se centra en comparar la dacarbazina (tratamiento no inmunológico) con el pembrezolimab (inmunoterapia). Los resultados que se observaron fue que la tasa de reacciones adversas de la terapia no inmunológica (17,6%) fueron mayores que en la inmunoterapia (15%) teniendo que interrumpir el tratamiento en algunos pacientes.



Terapia	Autor	Nombre del artículo	Reacciones adversas
Inmunoterapia	Koppolu, V	Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma	Náuseas, diarrea, disminución de la apatía, prurito y neumonitis
Inmunoterapia	Zhou, S.	Risk of immune-related adverse events associated with ipilimumab-plus-nivolumab and nivolumab therapy in cancer patients	Prurito, erupción cutánea, diarrea, colitis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipófisis, hepatitis y neumonitis
Terapia no inmunológica vs terapia inmunológica.	Larkin, J.	Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial <b>(CheckMate 037)</b>	En la piel, gastrointestinales, hepática y gastrointestinales.
Inmunoterapia	Eggemont, A.M.M	Association between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival among Patients with Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial <b>(EORTC 1325/KEYNOTE-054)</b>	Neumonitis, sarcoidosis, vitíligo, reacción cutánea grave, colitis, pancreatitis, hepatitis, nefritis, uveítis, miositis, miocarditis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroiditis, hipofisitis, diabetes tipo I, insuficiencia renal y vitíligo.

Terapia no inmunológica	McWilliams, R.R.	NCCTG N0879 (Alliance): A randomized phase 2 cooperative group trial of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab ± everolimus for metastatic melanoma	Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, hipertensión, fatiga y anorexia.
Inmunoterapia	Ascierto, P.A	Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy ( <b>CheckMate 066</b> )	Prurito, diarrea, erupción, vitíligo, eritema, hipotiroidismo.
Terapia no inmunológica	Bhatty, M.	Phase 1 study of the combination of vemurafenib, carboplatin, and paclitaxel in patients with BRAF-mutated melanoma and other advanced malignancies	Anemia hemolítica, trombocitopenia, neutropenia, elevación de creatinina, elevación de bilirrubina, aumento de la alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa.
Inmunoterapia	Zimmer, L.	Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.	Aumento de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, hipertiroidismo, Fatiga, aumento de la lipasa, prurito, erupción maculopapular, diarrea, náuseas, aumento de amilasa, neumonitis, pirexia, hipotiroidismo, hepatitis autoinmune, dolor de cabeza, artralgia.
Inmunoterapia	Peiró, I.	Thyroid dysfunction induced by nivolumab: searching for disease patterns and outcomes ( <b>KEYNOTE-001</b> ).	Gastrointestinales, piel, hígado y sistema endocrino.

Inmunoterapia	Ratra, A.	Angioedema late in the course of adjuvant nivolumab therapy for melanoma.	En la piel, gastrointestinales, endocrinas, hepáticas, renales, pulmonares y en menor medida cardiacas o neurológicas.
---------------	-----------	---	--

*Figura 12: Tabla que compara las toxicidades de la inmunoterapia y la terapia no inmunológica en los diferentes ensayos.*



### **4.3. Coste sanitario de las terapias no inmunológicas e inmunoterapia en los diferentes países.**

Respecto al coste de ambas terapias hay que destacar que la inmunoterapia tiene un coste más elevado que la terapia no inmunológica, pero su beneficio es mayor en comparación. Además, varios estudios han mostrado que los costos de los tratamientos posteriores bajaron, debido al control de la enfermedad y la atención terminal, haciendo una menor incidencia a la recurrencia. (Bensimon, A.G, et al 2020)

El coste de las nuevas terapias PD-1 contra el cáncer han aumentado más rápido que los beneficios que ofrecen, debido a que actualmente, se utilizan más estas terapias, por lo que supone un enorme inconveniente a la hora de mantener un sistema de salud sostenible, incluso en aquellos países donde los ingresos económicos son altos. Hay que tener en cuenta, que el precio de los tratamientos contra el cáncer es más alto que los tratamientos para enfermedades crónicas, y esto ha afectado tanto a gobiernos como a compañías de seguros y pacientes.

El precio elevado de la inmunoterapia se debe a que la mayoría de los medicamentos intravenosos contra el cáncer se establecen según el peso o la superficie corporal de los pacientes. Cuando este tratamiento se reconstruye se debe utilizar en los pacientes antes de 24 h debido a su periodo de estabilidad, y la mayoría de las veces sobra tratamiento que se descarta. Esto es importante, porque el medicamento se paga en su totalidad, y, por tanto, la medicación restante se considera un gasto innecesario. Varios artículos han propuesto soluciones como compartir viales en instituciones de oncología o permitir el reembolso de medicamentos no utilizados. También, el uso de una dosis fija por paciente independientemente del peso corporal, pero para eso sería necesario más ensayos clínicos (da Veiga, C.R.P. et al 2018).

Debido a lo expuesto anteriormente, el precio de la inmunoterapia supone un problema, pero en general son medicamentos rentables para países como Australia, Portugal, Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Suecia, España. Hay

que destacar, que el costo total de estas terapias también es mayor porque presenta una mayor duración de tratamiento, y, por tanto, una mayor supervivencia de los pacientes.

Solo cuatro artículos (Da Veiga, C.R.P; Bregmon B.; Bensimon A.G.; Corrêa, F.M) de los cuales dos de ellos se evaluaron desde la perspectiva de la sociedad estadounidense y uno (Corrêa, F.M) con un régimen combinado de inmunoterapias mostraron que los anti-PD-1 no eran rentables para los pacientes con melanoma avanzado.

En Estados Unidos se estima que el coste de la atención médica aumentará de ciento veinticinco mil millones de dólares en 2010 a doscientos seis mil millones de dólares en 2020. En cuanto a Europa, se sabe que el coste de los medicamentos para el cáncer aumentó considerablemente desde 2005 hasta 2014.

En cambio, un estudio realizado en Francia, que evaluó la relación el coste-utilidad de nivolumab como tratamiento adyuvante alcanzó la conclusión de que es una estrategia de tratamiento rentable en pacientes adultos con melanoma reseca, con una probabilidad del 80% de maximizar el beneficio neto de un umbral de disposición a pagar. (Bregman, B.a, et al 2020)

Por otro lado, el Ministerio de Salud de Brasil se basó en una revisión literaria de octubre de 2012 con la finalidad de no recomendar el tratamiento de terapia diana sino la terapia no inmunológica, concretamente, la dacarbazina para el melanoma metastásico no quirúrgico avanzado, debido a su alto coste. (Corrêa, F.M.a, et al 2019)

#### **4.4. Tasa de supervivencia general en la terapia no inmunológica e inmunoterapia**

En cuanto a la tasa de supervivencia promedio de los pacientes tratados con agentes antineoplásicos y que sufren cáncer de piel de tipo melanoma metastásico, ésta es de 6 a 12 meses aproximadamente (Koppolu, V.a, et al 2018). También, hay que destacar que las tasas de la respuesta a la terapia no

inmunológica de agente único son bajas entre un 15% y 20% aproximadamente, y de corta duración. (McWilliams, R.R., et al 2018).

Además, se observó que las terapias combinadas presentan un porcentaje más alto de supervivencia y progresión que los tratamientos aislados. (Corrêa, F.M.a, et al 2019).

En cuanto a la inmunoterapia, concretamente al pembrolizumab y nivolumab los resultados de los ensayos clínicos indicaron mejoras significativas en la supervivencia en general de los pacientes con melanoma avanzado y su prescripción aumento en gran medida entre los años 2014 y 2017.

Con respecto al nivolumab un estudio se basó en el ensayo CheckMate 066 a 3 años, donde mostraba mejoras significativas en la supervivencia libre de progresión y en las tasas de respuesta en comparación con la dacarbazina. Además, el estudio mostró que el tiempo de respuesta entre la dacarbazina y el nivolumab era similar, pero se observó que la inmunoterapia presentaba una mayor duración media de respuesta. Otro aspecto para destacar fue que la mayoría de los pacientes que acabado el tratamiento con nivolumab seguían vivos y no presentaban progresión de la enfermedad en la última evaluación (Ascierto, P.A. et al 2019).

El pembrozilumab fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. en septiembre de 2014. Su eficacia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, ya que ha aumentado la tasa de supervivencia general de las personas un 42% en 4 años si se utiliza como tratamiento de primera o segunda línea y del 41% en 5 años como terapia de primera línea, estableciéndolo, como tratamiento estándar contra el melanoma avanzado. (Liu, F.X., et al 2019).

También, se estudió como terapia adyuvante el pembrolizumab en el ensayo clínico EORTC 1325/KEYNOTE-054 donde se comparó con un placebo. En este estudio se observó que el pembrolizumab mostró una mayor tasa de supervivencia libre de recurrencia en pacientes que sufrían melanoma en estadio III. También, se observó que las incidencias con respecto a los efectos adversos fue igual para hombres que para mujeres. (Eggermont, A.M.M, et al 2020)

En cuanto a la diferencia de supervivencia general entre ambos sexos con melanoma avanzado o metastásico, un metaanálisis informó que los inhibidores de control (PD-1) presentaban una mayor eficacia en el sexo masculino. (Eggermont, A.M.M, et al 2020)

A la hora de elegir el tratamiento que se utilizará en los pacientes, se observó que la inmunoterapia representa una mayor tasa de supervivencia que la quimioterapia, pero ésta es adecuada cuando el tratamiento inicial con anti-PD-1 no funciona o en aquellos casos donde los pacientes no cumplen los requisitos para tratarse con la inmunoterapia. Por lo que, se alcanza la conclusión de que la inmunoterapia presenta una mayor esperanza de vida porque se utiliza como tratamiento inicial, y cuando esta no presenta mejoría en el paciente, se recurre a la quimioterapia.

#### **4.5. Análisis de los ensayos clínicos**

En primer lugar, la evidencia científica es el uso consciente, explícito y juicioso de datos válidos y disponibles que proceden de la investigación científica.

Para valorar la evidencia científica en función del rigor científico del diseño de los estudios, se utilizan escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, las cuales tiene como objetivo establecer recomendaciones respecto a la adopción de una decisión en una determinada intervención, tratamiento o procedimiento.

Actualmente, existen diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, pero todas son muy similares entre sí. La primera escala de gradación se escribió en 1979 por la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination para la evaluación de medidas preventivas y fue adaptada en 1984 por la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF), y, actualmente la escala más utilizada es la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (**Tabla 2**).

NIVEL DE EVIDENCIA	TIPO DE ESTUDIO
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado sin aleatorización y bien diseñado.
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudios no experimentales (sin grupo control) bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados.
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o autoridades de prestigio.

*Figura 11: Escala de grado de evidencia de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).*

Basándonos en esta escala se valoraron 12 de los artículos científicos seleccionados, ya que el resto habla sobre la toxicidad de las terapias (**Figura 6**). Aunque cabe destacar, que 4 artículos científicos no se pudieron incluir en esta clasificación debido a que 3 de ellos son análisis retrospectivos, es decir, estudios cuyo diseño es posterior a los eventos estudiados y los datos se obtienen de archivos o de los sujetos. Además, la principal característica de este estudio retrospectivo es que se inicia después de que se haya producido el efecto y la exposición del evento.

Por otra parte, cabe destacar dos artículos donde se empleó un modelo de análisis de decisiones en Excel 2016. En los resultados del artículo de Bensimon, A.G., se incluyeron los años de vida ajustados por la calidad, costos y ratios de costo-efectividad incrementales, y, además, un descuento anual del 3%, tanto para los costes como para los efectos con el fin de evaluar el pembrolizumab como tratamiento adyuvante en los Estados Unidos. En el artículo de Corrêa, el análisis de impacto presupuestario se realizó de acuerdo con las recomendaciones de las Directrices Metodológicas: manual para el Sistema de Salud Brasileño y la Sociedad Internacional de Investigación en Farmacoeconomía y Resultados (ISPOR).



Valoración grado de evidencia (AHRQ)			
Nombre del autor	Nombre del artículo científico	Evidencia	Clasificación
1º McWilliams , R.R.	NCCTG N0879 (Alliance): A randomized phase 2 cooperative group trial of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab ± everolimus for metastatic melanoma	EC, aleatorizado, fase II.	Ib
2º Ascierto, P.A.	Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy <b>(CheckMate 066)</b>	EC de fase III, aleatorizado, controlado con dacarbazina y pembrolizumab, doble ciego, multicéntrico.	Ib
3º Zimmer, L.	Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial.	EC, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase II, enmascarado.	Ib
4º Bregman, B.	Cost–Utility Analysis of Nivolumab in Adjuvant Treatment of Melanoma in France <b>(CheckMate 238)</b>	Metaanálisis	Ia
5º Eggemont, A.	Association between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival among Patients with Stage III Melanoma Randomized to Receive Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial <b>(EORTC 1325/KEYNOTE-054)</b>	EC, aleatorizado, doble ciego, centralizado.	Ib
6º Liu. F.X.	Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study	Estudio observacional retrospectivo	III
7º Larkin, J.	Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial <b>(CheckMate 037)</b>	EC, aleatorizado, controlado, abierto, fase III.	Ib

8º Da Veiga, C.R.P.	Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies	Metaanálisis	Ia
9º Bhatty, M.	Phase 1 study of the combination of vemurafenib, carboplatin, and paclitaxel in patients with BRAF-mutated melanoma and other advanced malignancies	EC, no aleatorizado, abierto, fase I.	Ila
10º Zhou, S.	Risk of immune-related adverse events associated with ipilimumab-plus-nivolumab and nivolumab therapy in cancer patients	Metaanálisis	Ia
11º Corrêa, F.M.	An Economic Evaluation of Pembrolizumab Versus Other Adjuvant Treatment Strategies for Resected High-Risk Stage III Melanoma in the USA	Modelo de análisis de decisiones en Excel 2016.	
12º Bensimon. A.G.	Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020	Modelo de análisis de decisiones en Excel 2016.	

Figura 12: Tabla representativa de los ensayos clínicos del melanoma.

Con respecto a la clasificación de los ensayos de grado de evidencia Ib se puede clasificar aún más con un mayor o menor grado de evidencia según si el ensayo presenta enmascaramiento, en otras palabras, si el medicamento que se estudia y el placebo, o, los dos medicamentos presentan igual apariencia. También, si el ensayo clínico es ciego, en otras palabras, si los pacientes no saben que tratamiento van a recibir, doble ciego que incluye al paciente y al médico o, por último, triple ciego que incluiría al paciente, al médico y al personal que maneja las muestras.

Así mismo, un ensayo clínico tendrá un mejor grado de evidencia si el tamaño de la muestra de ese ensayo es mayor, o, por consiguiente, si en el ensayo han participado varios centros nacionales o internacionales (estudios multicéntricos).

## **5. Discusión.**

La inmunoterapia presenta mejor eficacia basada en la mayoría de los estudios en comparación a la terapia no inmunológica. Aunque la terapia con agentes quimioterápicos es de vital importancia, ya que se utiliza en aquellos casos donde los inhibidores de punto de control PD-1 no tienen efecto, siendo utilizada como segunda línea de tratamiento en el melanoma.

Además, varios estudios han mostrado que es necesario descubrir los mecanismos causantes de las resistencias del cáncer a terapias, ya que en ambos casos abrirían puertas a nuevas vías de terapias más eficaces.

Asimismo, se necesitan más estudios que tengan un seguimiento más prologando de todos los pacientes para evaluar tanto sus características personales como las reacciones adversas y los resultados de la inmunoterapia (inhibidores PD-1) para el melanoma avanzado.

También, es necesario realizar más ensayos clínicos que incluyan todo tipo de pacientes, como aquellos que sufren de melanoma con metástasis cerebrales.

En cuanto al precio elevado de la inmunoterapia, se debe a que se desconoce tanto la dosis mínima efectiva de los inhibidores de control PD-1 como la duración del tratamiento, por lo que esto sería un avance para ahorrar en los

viales de esta terapia. Además, la aparición futura de biosimilares permitirá la rebaja de estos costes.

Por tanto, aunque el tamaño del beneficio clínico de nivolumab y pembrolizumab esté aceptado y probado por varios trabajos científicos, aún sigue habiendo resultados contradictorios en la rentabilidad de este tipo de terapia. Esto ocurre debido a las variaciones normativas, económicas y epidemiológicas que hacen que los costes de la atención médica varíe mucho entre los diferentes países.

En cuanto a su uso como terapia adyuvante, se necesitan más investigaciones para valorar su rentabilidad.

## **6. Conclusión.**

Por lo que respecta a la conclusión, la inmunoterapia presenta más ventajas sobre la terapia no inmunológica con respecto a la eficacia.

En lo referente a los resultados de los ensayos clínicos se llega a la conclusión de que la inmunoterapia presenta menos toxicidad que la terapia no inmunológica. Sin embargo, abarca un inconveniente y es su elevado precio para varios países.

En cuanto al grado de evidencia, se alcanza la conclusión de que los metaanálisis son los mejores estudios seleccionados, por lo cual la inmunoterapia y la terapia no inmunológica, deberían presentar más estudios con mayor evidencia (metaanálisis).

En cuanto a la tasa de supervivencia general, se observa que la inmunoterapia presenta una mayor tasa en comparación a los agentes antineoplásicos, pero es importante tener en cuenta que la terapia no inmunológica se utiliza cuando la inmunoterapia no presenta resultados favorables.

Por lo tanto, la inmunoterapia presenta una gran ventaja significativa con respecto a las terapias tradicionales basadas en fármacos no biológicos.

## 7. Bibliografía.

1. Anko M, Nakamura M, Kobayashi Y, Tsuji K, Nakada S, Nakamura Y, et al. Primary malignant melanoma of the uterine cervix or vagina which were successfully treated with nivolumab. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020;46(1):190-5.
2. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients with Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated with Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncology*. 2019;5(2):187-94.
3. Bensimon AG, Zhou ZY, Jenkins M, Song Y, Gao W, Signorovitch J, et al. An Economic Evaluation of Pembrolizumab Versus Other Adjuvant Treatment Strategies for Resected High-Risk Stage III Melanoma in the USA. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(7):629-43.
4. Bhatta M, Kato S, Piha-Paul SA, Naing A, Subbiah V, Huang HJ, et al. Phase 1 study of the combination of vemurafenib, carboplatin, and paclitaxel in patients with BRAF-mutated melanoma and other advanced malignancies. *Cancer*. 2019;125(3):463-72.
5. Bregman B, Teitsson S, Orsini I, Cotté FE, Amadi A, Moshyk A, et al. Cost–Utility Analysis of Nivolumab in Adjuvant Treatment of Melanoma in France. *Dermatology and Therapy*. 2020;10(6):1331-43.
6. Corrêa FM, Guerra RL, Fernandes RRA, Souza MC, Zimmermann IR. Target therapy versus dacarbazine in first-line treatment of advanced non-surgical and metastatic melanoma: budget impact analysis from the perspective of the Brazilian National Health System, 2018-2020. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil*. 2019;28(2):e2018325.
7. da Veiga CRP, da Veiga CP, Drummond-Lage AP. Concern over cost of and access to cancer treatments: A meta-narrative review of nivolumab and pembrolizumab studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;129:133-45.
8. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, et al. Association between Immune-Related Adverse Events and Recurrence-Free Survival among Patients with Stage III Melanoma Randomized to Receive

Pembrolizumab or Placebo: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2020;6(4):519-27.

9. Koppolu V, Rekha Vasigala V. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2018;14(6):1167-75.

10. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, Jr., et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(4):383-90.

11. Liu FX, Ou W, Diede SJ, Whitman ED. Real-world experience with pembrolizumab in patients with advanced melanoma: A large retrospective observational study. *Medicine*. 2019;98(30):e16542.

12. McWilliams RR, Allred JB, Slostad JA, Katipamula R, Dronca RS, Rumilla KM, et al. NCCTG N0879 (Alliance): A randomized phase 2 cooperative group trial of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab ± everolimus for metastatic melanoma. *Cancer*. 2018;124(3):537-45.

13. Muralikrishnan S, Ronan LK, Coker S, Rauschkolb PK, Shirai K. Treatment Considerations for Patients with Unresectable Metastatic Melanoma Who Develop Pembrolizumab-Induced Guillain-Barré Toxicity: A Case Report. *Case Reports in Oncology*. 2020;13(1):43-8.

14. Paragliola RM, Corsello A, Papi G, Melfa E, Urbani A, Pontecorvi A, et al. Immunoassay Interference on Thyroid Function Tests during Treatment with Nivolumab. *Thyroid*. 2020;30(7):1091-4.

15. Peiró I, Palmero R, Iglesias P, Díez JJ, Simó-Servat A, Marín JA, et al. Thyroid dysfunction induced by nivolumab: searching for disease patterns and outcomes. *Endocrine*. 2019;64(3):605-13.

16. Ratra A, Dasanu CA. Angioedema late in the course of adjuvant nivolumab therapy for melanoma. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020;26(4):1019-21.

17. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(17):1668-74.
18. Shavit L, Plotkin Y, Heching N, Reinus C, Grenader T. Metastatic rhabdoid melanoma of the parotid gland: Remarkable response to the paclitaxel/carboplatin combination. *Prensa Medica Argentina*. 2015;101(1):33-7.
19. Si X, Gao Z, Xu F, Zheng Y. SOX2 upregulates side population cells and enhances their chemoresistant ability by transactivating ABCC1 expression contributing to intrinsic resistance to paclitaxel in melanoma. *Molecular Carcinogenesis*. 2020;59(3):257-64.
20. Thomas S, Bae C, Joy-Ann T, Traverse W. Behcet's-like syndrome following pembrolizumab: An immune-related adverse event associated with programmed death receptor-1 inhibitor therapy. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020;26(4):995-9.
21. Vegas EF, Cámara JIM, García JAM, Ayerbes MV, Jericó JF, García JJB, et al. Ambulatory biochemotherapy with cisplatin, dacarbazine, interleukin-2 and interferon alpha in patients with advanced melanoma. A 44-patient multicenter study. *Clinical and Translational Oncology*. 2003;5(2):79-87.
22. Xu H, Wen Y, Chen S, Zhu L, Feng R, Song Z. Paclitaxel skin delivery by micelles-embedded Carbopol 940 hydrogel for local therapy of melanoma. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;587.
23. Zhou S, Khanal S, Zhang H. Risk of immune-related adverse events associated with ipilimumab-plus-nivolumab and nivolumab therapy in cancer patients. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15:211-21.
24. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1558-68.