



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SOFIA DE OLIVEIRA RODRIGUES

***Tratamento do Melanoma Maligno Metastático BRAF mutado: Imunoterapia ou
Terapêutica Dirigida?***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA ANA MARIA CARVALHO BRINCA

PROFESSOR DOUTOR AMÉRICO COSTA FIGUEIREDO

FEVEREIRO/2021

Tratamento do Melanoma Maligno Metastático BRAF mutado: Imunoterapia ou Terapêutica dirigida?

Artigo de revisão

Ana Sofia de Oliveira Rodrigues¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

¹(asofiar@sapo.pt)

Trabalho final do 6º ano médico com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Medicina

Área Científica: Dermatologia

Orientadora: Doutora Ana Maria Carvalho Brinca, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Coimbra, fevereiro de 2021

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	MATERIAIS E MÉTODOS.....	3
3	DESENVOLVIMENTO	5
3.1	Mutação BRAF	6
3.2	Melanoma maligno metastático.....	6
3.3	Tratamento do melanoma maligno metastático BRAF mutado.....	7
3.3.1	Imunoterapia	7
3.3.1.1	Ipilimumab.....	9
3.3.1.2	Nivolumab	10
3.3.1.3	Pembrolizumab.....	12
3.3.1.4	Nivolumab + Ipilimumab	14
3.3.1.5	Pembrolizumab + Ipilimumab.....	17
3.3.2	Terapêutica dirigida.....	19
3.3.2.1	Vemurafenib	19
3.3.2.2	Dabrafenib.....	20
3.3.2.3	Trametinib	20
3.3.2.4	Trametinib + Dabrafenib	21
3.3.2.5	Cobimetinib + Vemurafenib	22
3.3.2.6	Encorafenib + Binimetinib.....	24
4	DISCUSSÃO	27
5	CONCLUSÃO	31
6	AGRADECIMENTOS	32
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - Workflow	4
Figura 2 - Via da proteína quinase ativada por mitogénos (MAPK). Adaptado de (6).	5
Figura 3 - Regulação da resposta das células T. (A) Inibição da resposta das células T. (B) Anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 ativam a resposta das células T. Adaptado de (25)	8
Figura 4 – Cronologia da aprovação pela FDA e pela EMA das terapêuticas disponíveis até à atualidade para o melanoma metastático com mutação BRAF	27
Tabela I - Estudos realizados com anticorpos anti-PD-1 para o tratamento do melanoma metastático	18
Tabela II – Estudos realizados com inibidores BRAF e inibidores MEK para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

APC – Célula apresentadora de antígenos

ARAF – Proto-oncogene da sub-Família RAF

BRAF - *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*

CRAF – Isoforma do complexo Ras-RAF

CTLA-4 - *Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*

EAs – Efeitos adversos

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

ERK - *Extracellular signal-regulated kinase*

EMA - Agência Europeia do Medicamento

EORTC QLQ-C30 - *European Organization for Research and Cancer Quality of Life Questionnaire*

FDA - *Food and Drug Administration*

GP100 - Glicoproteína 100

HR - *Hazard ratio*

HRAS - *v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*

HRQoL - *Health Related Quality of Life*

IL-2 - Interleucina-2

iv – Intravenoso(a)

KRAS - *v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

LDH – Lactato desidrogenase

MAPK - *Mitogen-activated protein kinase*

MEK – *Mitogen-activated protein kinase kinase*

mg/kg - miligrama por quilograma

NK – *Natural killer*

NRAS - *Neuroblastoma RAS viral (v-Ras) oncogene homolog*

PD-1 – *Programmed cell Death 1*

PD-L1 - *Programmed cell Death Ligand 1*

PD-L2 - *Programmed cell Death Ligand 2*

PI3K - *Phosphatidylinositol 3-kinase*

QT - *Quimioterapia*

RAF - *Rapidly accelerated fibrosarcoma*

RAS - *Rat sarcoma*

RCT - *Randomized Controlled Trial*

RR – *Response rate*

RTK - *Receptor tyrosine kinases*

SG – *Sobrevivência global*

SLR – *Sobrevivência livre de recorrência*

SNC – *Sistema nervoso central*

UV – *Radiação ultravioleta*

RESUMO

Introdução: O melanoma metastático tem sido associado a mau prognóstico, apresentando taxas de sobrevivência global aos 5 anos de 10%. Até 2011, os únicos tratamentos disponíveis para o melanoma metastático eram a quimioterapia e a imunoterapia com interleucina-2. O conhecimento mais aprofundado sobre a biologia molecular do melanoma e a identificação de mutações BRAF, que são as mais frequentemente encontradas, permitiram encontrar novos alvos terapêuticos que vieram alterar o prognóstico destes doentes. Atualmente, os tratamentos disponíveis para o melanoma metastático com mutação BRAF são a imunoterapia com inibidores do *checkpoint* imunológico (anti-PD-1 e anti-CTLA-4) e a terapêutica dirigida com inibidores BRAF e inibidores MEK. No entanto, permanece ainda controverso qual a terapêutica de primeira linha a instituir nestes doentes.

Materiais e Métodos: Para a elaboração desta revisão da literatura foi consultada a base de dados *PubMed*. Incluíram-se, ainda, alguns artigos importantes complementares, nomeadamente relacionados com o estadiamento do melanoma e as posologias dos fármacos aprovados. Após a análise criteriosa de 73 artigos, realizou-se o presente trabalho.

Resultados: As terapêuticas que foram aprovadas e estão atualmente disponíveis para o melanoma metastático BRAF mutado são a imunoterapia e a terapêutica dirigida, que vieram revolucionar o prognóstico destes doentes. Quanto à imunoterapia, o nivolumab e o pembrolizumab (ambos anti-PD-1) em monoterapia ou a combinação de nivolumab e ipilimumab (anti-CTLA-4) são tratamentos possíveis e demonstraram, com base em diversos ensaios clínicos, respostas duráveis apesar de terem um início de ação mais lento. Relativamente à terapêutica dirigida, são opções de tratamento, em monoterapia, o vemurafenib, o dabrafenib (ambos inibidores BRAF) e o trametinib (inibidor MEK) e, em associação, encorafenib (inibidor BRAF) com binimetinib (inibidor MEK), cobimetinib (inibidor MEK) com vemurafenib, dabrafenib com trametinib. Contrariamente à imunoterapia, a terapêutica dirigida apresenta rápido controlo tumoral. No entanto, o desenvolvimento de resistências continua a ser um grande desafio para este tipo de tratamento.

Conclusão: Diversos estudos estão em andamento, sobretudo combinações de imunoterapia e terapêutica dirigida e sequenciamento de ambas, com o objetivo de determinar com mais clareza o melhor tratamento a ser instituído nos doentes com melanoma metastático BRAF mutado. Associadamente, é necessário ter-se em conta as características individuais dos doentes, nomeadamente a presença ou não de metástases cerebrais, nível de LDH e *status* funcional, para permitir uma terapêutica personalizada que melhore o seu prognóstico.

Palavras-chave: melanoma metastático, BRAF, imunoterapia, terapêutica dirigida

ABSTRACT

Introduction: Metastatic melanoma has been associated with a poor prognosis, with overall survival rates at 5 years of 10%. Until 2011, the only treatments available for metastatic melanoma were chemotherapy and immunotherapy with interleukin-2. The more in-depth knowledge about the molecular biology of melanoma and the identification of BRAF mutations, which are the most frequently found, allowed us to find new therapeutic targets that came to modify the prognosis of these patients. Currently, the treatments available for metastatic melanoma with BRAF mutation are immunotherapy with immunological checkpoint inhibitors (anti-PD-1 to anti-CTLA-4) and targeted therapy with BRAF inhibitors and MEK inhibitors. However, the first-line therapy to be instituted in these patients remains unknown.

Materials and Methods: To prepare this literature review, the PubMed database was consulted. Some important articles were also included to complement, namely related to the staging of melanoma and the dosages of approved drugs. After a careful analysis of 73 articles, this study was carried out.

Results: The therapies that have been approved and are currently available for mutated BRAF metastatic melanoma are immunotherapy and targeted therapy. As for immunotherapy, nivolumab and pembrolizumab (both anti-PD-1) alone or the combination of nivolumab and ipilimumab (anti-CTLA-4) are possible treatments and have demonstrated, based on several clinical trials, durable responses despite have a slower start of action. Regarding targeted therapy, treatment options in monotherapy are vemurafenib, dabrafenib (both BRAF inhibitors) and trametinib (MEK inhibitor) and in combination encorafenib (BRAF inhibitor) with binimetinib (MEK inhibitor), cobimetinib (MEK inhibitor) with vemurafenib, dabrafenib with trametinib. Contrary to immunotherapy, targeted therapy has rapid tumor control. However, the development of resistance remains a major challenge for this type of treatment.

Conclusion: Several studies are underway, especially combinations of immunotherapy and targeted therapy and sequencing of both, with the aim of determining more clearly the best treatment to be instituted in patients with mutated BRAF metastatic melanoma. In addition, it is necessary to take into account the individual characteristics of patients, namely the presence or absence of brain metastases, LDH level and functional status, to allow personalized therapy that improves their prognosis.

Key-words: metastatic melanoma, BRAF, immunotherapy, targeted therapy

1 INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia que tem origem nas células produtoras de melanina (melanócitos), e ocorre preferencialmente na pele. Apesar de representar menos de 5% de todos os tumores cutâneos, está associado a uma maior mortalidade devido ao seu potencial metastático.(1,2) Nas últimas décadas, a incidência do melanoma tem vindo a aumentar de forma significativa, estimando-se que atinja os 6-8 casos por 100 000 habitantes, em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Regional.¹

A exposição solar à radiação ultravioleta (UV) é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento de melanoma, sobretudo se for intensa e intermitente. Associadamente, a suscetibilidade genética (olhos e pele clara, cabelo ruivo), que confere uma maior sensibilidade à exposição solar, o número de nevos melanocíticos e a história familiar de melanoma também são importantes fatores de risco a considerar neste tipo de cancro cutâneo.(2)

A taxa de sobrevivência está relacionada com o estágio da doença no momento do diagnóstico. No melanoma em estágio inicial, a cirurgia é potencialmente curativa, contrariamente ao melanoma em estágio IV ou metastático em que, até 2011, a taxa de sobrevivência aos 5 anos era cerca de 10%. Até essa data, os únicos tratamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) eram a quimioterapia sistémica e a imunoterapia com interleucina-2 (IL-2).(1,3) Ao longo dos últimos anos surgiram novas abordagens terapêuticas que permitiram alterar o prognóstico dos doentes com melanoma metastático, nomeadamente a terapêutica dirigida e a imunoterapia baseada em inibidores do *checkpoint* imunológico.

A partir da análise genética do melanoma, é possível identificar que, em cerca de 40-60% dos melanomas metastáticos, está presente uma mutação no gene BRAF, constituindo-se, desta forma, um potencial alvo terapêutico.(4)

O tratamento do melanoma maligno metastático BRAF mutado está a ser alvo de investigação. Por um lado, a terapêutica dirigida tem a vantagem de atuar de forma mais rápida comparativamente à imunoterapia, que apresenta uma menor taxa de resposta inicial, por outro, esta última tem respostas a longo prazo mais duradouras, permitindo, possivelmente, uma maior sobrevivência. Uma das abordagens mais promissoras no

¹ Informação recolhida em <http://www.apcancrocutaneo.pt/index.php/saiba-mais/artigos-de-opiniao/29-melanoma-por-cecilia-moura> (Consultado em 21-11-2020).

tratamento destes doentes consiste na combinação da terapêutica dirigida com a imunoterapia.(3)

De acordo com as evidências e estudos atuais, esta revisão sistemática da literatura tem como objetivo expor as modalidades de tratamento disponíveis e decidir qual a melhor terapêutica a instituir como primeira linha nos doentes com melanoma maligno metastático BRAF mutado.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização desta revisão da literatura foi feita uma pesquisa na base de dados *PubMed* utilizando a seguinte equação: (Molecular Targeted Therapy[Majr] OR Immunotherapy[Majr] OR Melanoma/drug therapy[Majr]) AND Melanoma[Majr]). De forma a restringir os resultados, aplicaram-se os seguintes filtros: “full text”, “last 5 years”, “humans” e “english”.

Com esta equação e até à data da última pesquisa efetuada (22-09-2020) obtiveram-se 3051 artigos. A seleção inicial foi feita com base no título e no resumo, dos quais foram excluídos 2814 artigos por não se relacionarem com o objetivo desta revisão. Após esta fase restaram 237 artigos que foram submetidos a uma análise mais detalhada tendo em conta critérios de inclusão e de exclusão. Foram incluídos os artigos referentes ao melanoma cutâneo, metastático e irressecável. Pelo contrário, excluíram-se todos aqueles que abordavam melanomas não cutâneos, melanomas em estádios I, II e III, terapêuticas adjuvantes e mutações não BRAF. Com a aplicação destes critérios excluíram-se 175 artigos, resultando 62 artigos elegíveis para esta revisão.

A este total de referências bibliográficas (62) foi necessário acrescentar mais 11 artigos que permitiram complementar a elaboração desta revisão: 1 artigo escrito em português, que explica a biologia molecular do melanoma, 1 artigo da 8ª edição da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) sobre o estadiamento do melanoma e 9 *highlights* da FDA com as posologias dos fármacos que foram aprovados. Por último, foi consultado o *site ClinicalTrials.gov* para avaliar os estudos clínicos que estão atualmente em andamento.

Elaborou-se a presente revisão da literatura, após a análise cuidada dos 73 artigos selecionados. A Figura 1 sintetiza o processo de seleção dos artigos que serviram de base para este trabalho.

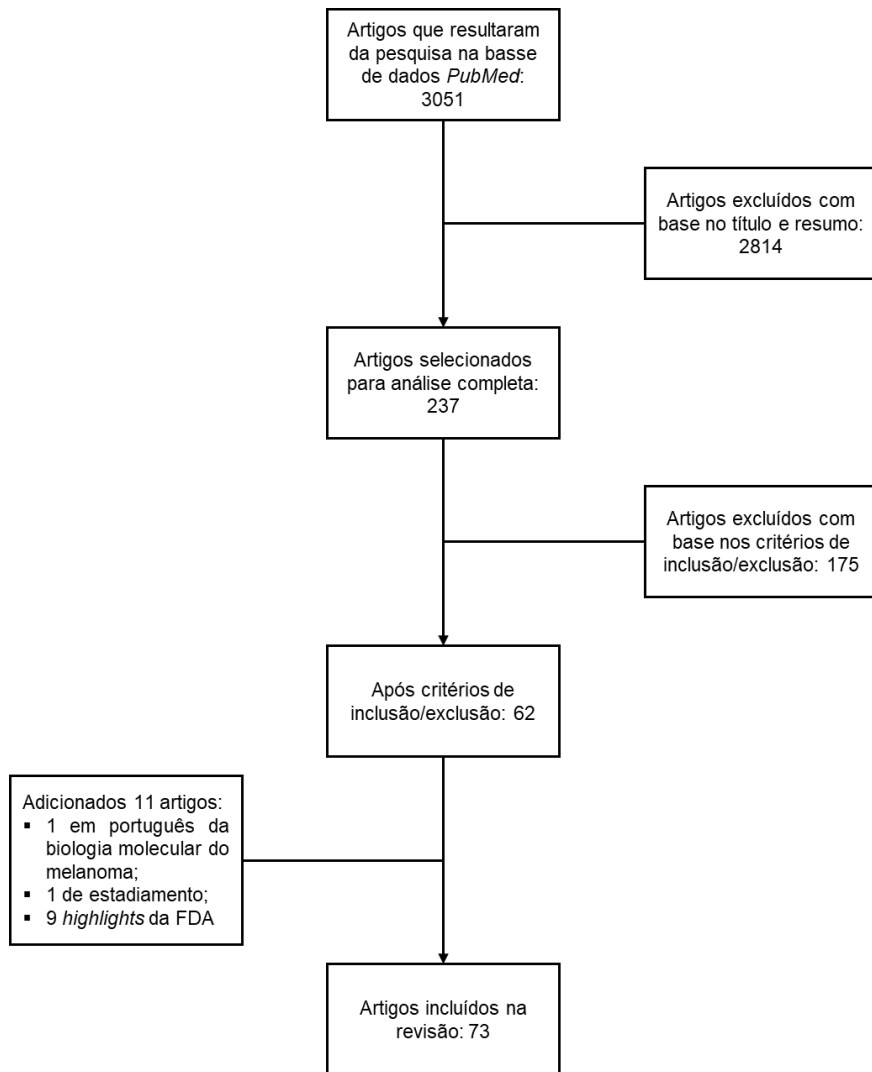


Figura 1 - Workflow

3 DESENVOLVIMENTO

O melanoma é uma das formas mais agressivas de cancro cutâneo e uma das principais causas de mortalidade por cancro. Nos últimos anos, tem-se assistido a um avanço no conhecimento da biologia e da génese do melanoma, o que tem permitido revolucionar o tratamento do melanoma metastático.(2,5)

O principal alvo de investigação tem sido a via da proteína quinase ativada por mitogénos (MAPK, do inglês *Mitogen-activated protein kinase*), pelo facto de cerca de 90% dos melanomas apresentar uma ativação aberrante desta via, que é um ponto crucial para o desenvolvimento deste tipo de cancro cutâneo.(2,6)

A via MAPK (Figura 2) é uma via de sinalização intracelular essencial para o crescimento e proliferação celular. Em células normais, os estímulos externos, como fatores de crescimento, ligam-se ao Recetor Tirosina Quinase (RTK), que leva à ativação de proteínas da família do sarcoma de rato (RAS): NRAS, KRAS, HRAS, podendo estas sinalizar duas vias diferentes: MAPK e PI3K, sendo esta última a segunda via mais frequentemente ativada no melanoma e a responsável pela homeostase celular. A via MAPK é ativada quando RAS dimeriza as proteínas quinases serina-treonina da família do fibrossarcoma acelerado (RAF), como ARAF, BRAF, CRAF, iniciando-se, assim, uma cascata de sinalização em que há fosforilação da quinase da proteína quinase ativada por mitogénos (MEK) que, por sua vez, atuam nas quinases reguladas por sinal extracelular (ERK). ERK é responsável pela transdução do sinal até ao núcleo contribuindo, desta forma, para a expressão de genes importantes para a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular.(2,6–10)

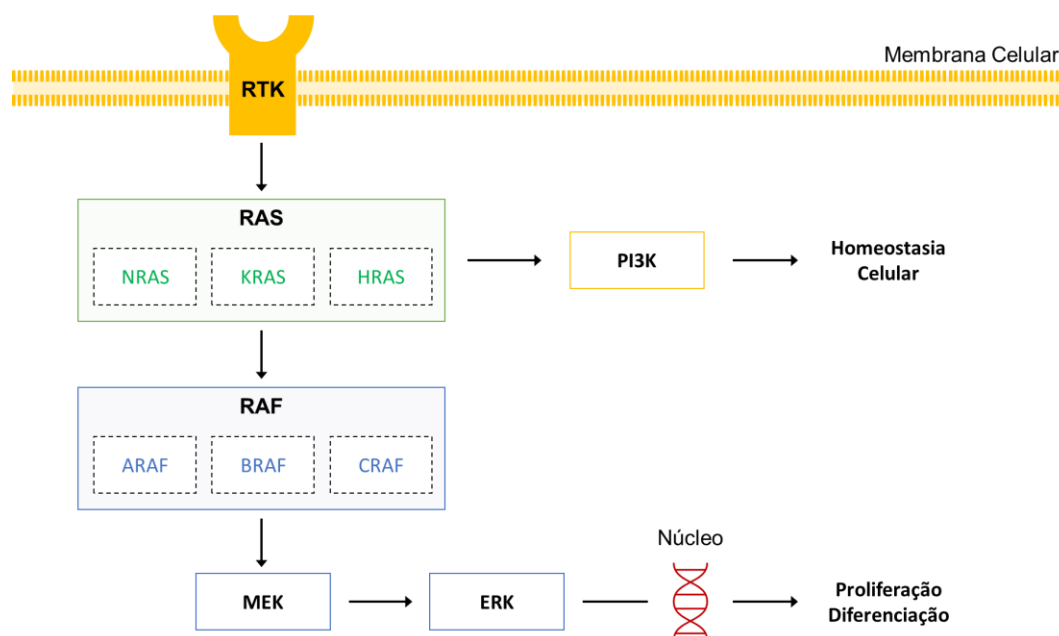


Figura 2 - Via da proteína quinase ativada por mitogénos (MAPK). Adaptado de (6).

As anomalias genéticas mais frequentemente encontradas no melanoma são as mutações somáticas BRAF, seguindo-se as mutações NRAS em 20% dos casos.(11) Estas alterações têm um efeito oncogénico, pois ativam constitutivamente a via MAPK, resultando numa desregulação do ciclo celular, com aumento da proliferação e inibição da apoptose.(2,12)

3.1 Mutação BRAF

A proteína BRAF é uma serina/treonina quinase que está envolvida na via MAPK. As mutações no gene levam à ativação BRAF, independentemente da estimulação a montante e da atividade RAS, e são as principais responsáveis pela ativação anómala desta via.(6)

Como já foi referido anteriormente, as mutações BRAF ocorrem em 40-60% dos melanomas cutâneos. Em mais de 75% dos casos deve-se a uma mutação V600E em que há a substituição de valina por glutamina no códon 600.(7) Estes casos estão mais associados à exposição à radiação UV intermitente e tende a afetar indivíduos mais jovens (<55 anos).(2) A segunda mutação mais comum (5-12%)(2) é a V600K (substituição de valina por lisina) e, contrariamente à anterior, ocorre em indivíduos mais velhos e em pele exposta cronicamente aos raios UV.(6) Existem outras mutações menos comuns como a V600D (substituição de valina por ácido aspártico) e a V600R (substituição de valina por arginina), que correspondem a menos de 5% dos casos.(8)

A descoberta e a melhor compreensão da biologia do melanoma com mutação BRAF permitiu desenvolver terapêuticas dirigidas, como os inibidores BRAF e MEK, contribuindo, desta forma, para uma melhoria significativa do prognóstico destes doentes.(5)

3.2 Melanoma maligno metastático

O estadiamento do melanoma maligno é feito de acordo com o sistema TNM da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, 8ª edição, em que T se refere à espessura do tumor em milímetros, N à invasão ganglionar linfática e M à presença de metástases à distância.

O melanoma metastático, M1, pode ser dividido em 4 subcategorias de acordo com a localização das metástases à distância:

- M1a – pele, tecido celular subcutâneo ou gânglios linfáticos distantes;
- M1b – pulmão;
- M1c – qualquer outro local visceral;
- M1d – cérebro.(13)

Esta categoria M inclui também o nível plasmático de lactato desidrogenase (LDH), sendo este um fator importante no prognóstico:(14)

- M1a-d: níveis séricos de LDH não avaliados;
- M1a-d(0): níveis séricos de LDH normais;
- M1a-d(1): níveis séricos de LDH elevados.(13)

O melanoma pode ainda ser classificado por estádios. De acordo com a 8ª edição da AJCC, o melanoma metastático pertence ao estágio IV, que se caracteriza por quaisquer valores T e N, associados a metástases à distância, M1.(13)

3.3 Tratamento do melanoma maligno metastático BRAF mutado

Historicamente, o melanoma metastático tem sido associado a um mau prognóstico por apresentar uma sobrevivência média de 8 a 10 meses e uma taxa de sobrevivência a 5 anos de 10%.(15) Até 2011, os únicos tratamentos disponíveis para o melanoma em estágio IV eram a quimioterapia (QT) e a imunoterapia com IL-2.

Nos últimos anos, o conhecimento mais aprofundado das características moleculares do melanoma permitiu o desenvolvimento de novas terapêuticas que vieram alterar o protótipo do tratamento dos doentes com melanoma metastático, permitindo melhorar o seu prognóstico.(16)

A partir de 2011, a imunoterapia com inibidores dos pontos de verificação imunológicos e a terapêutica dirigida com inibidores BRAF e MEK passaram a ser o padrão de tratamento no melanoma metastático BRAF mutado.

3.3.1 Imunoterapia

Em condições normais, o sistema imunológico é capaz de controlar a duração e a magnitude das suas respostas, prevenindo, desta forma, a autoimunidade. Isto é conseguido pela interação de recetores específicos das células T com os seus ligantes, que ativam os chamados pontos de controlo imunológicos, com conseqüente bloqueio da resposta imune.(14) Os dois recetores inibitórios das células T mais importantes são o antigénio 4 associado a linfócito T citotóxico (CTLA-4) e a proteína da morte celular programada 1 (PD-1).(17)

CTLA-4 e CD28, ambos expressos na superfície das células T *naive*, vão competir pela ligação ao CD80 (B7-1) e ao CD86 (B7-2) presentes nas células apresentadoras de antígenos (APC). A molécula CD28 é coestimulatória, pois ativa as células T, mas como

CTLA-4 tem maior afinidade para os ligantes, vai haver um bloqueio da resposta imune por inibição das células T (Figura 3).(18–22)

PD-1 é expresso na superfície das células T efectoras, das células B e das células *natural killer* (NK).(20) Quando este recetor interage com os seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, habitualmente presentes nas células tumorais, há inibição da proliferação das células T e, conseqüentemente, diminuição da resposta imune.(14) É de realçar ainda que PD-1 tem maior impacto na regulação das células T no microambiente tumoral, por atuar numa fase em que a resposta imunológica específica já está estabelecida, contrariamente a CTLA-4 (Figura 3).(20,23)

O melanoma consegue escapar ao controlo do sistema imunológico por hiperativação dos pontos de verificação imunológicos.(14) O desenvolvimento de inibidores desses pontos de controlo veio revolucionar o tratamento dos doentes com melanoma metastático e tem sido um dos grandes avanços na área da imunoterapia.

Os inibidores dos pontos de verificação imunológicos são anticorpos monoclonais direcionados aos recetores PD-1 e CTLA-4, que impedem a sua ligação aos ligantes e são essenciais para a ativação do sistema imunológico e conseqüente destruição das células tumorais (Figura 3).(24)

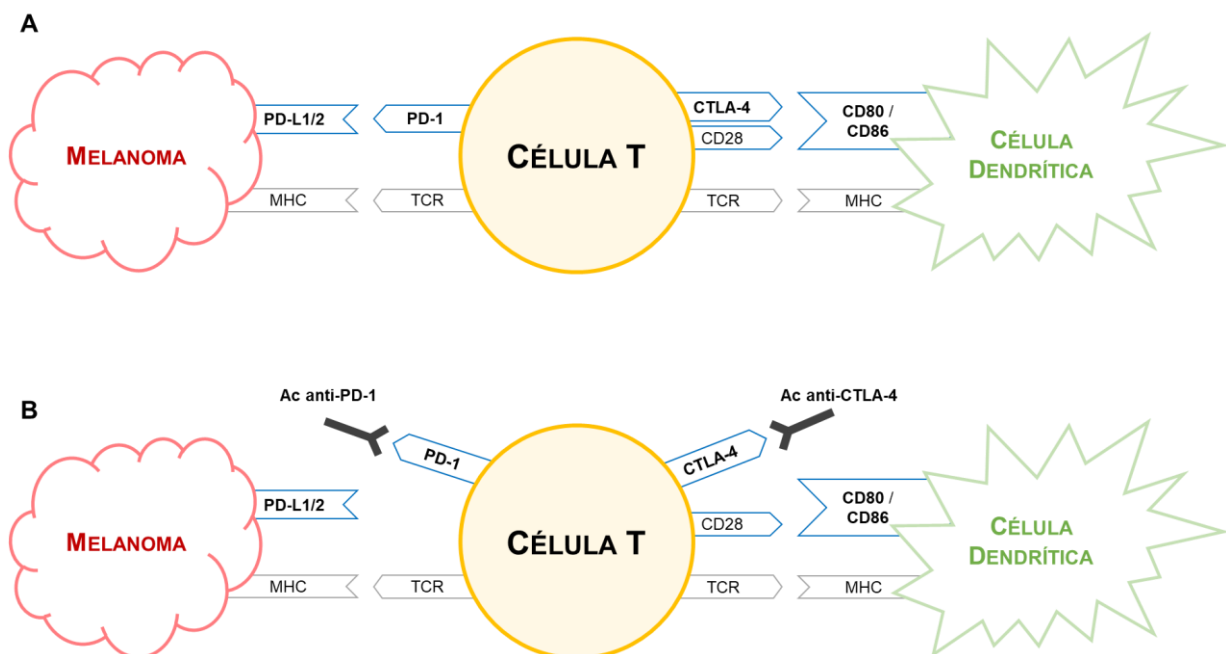


Figura 3 - Regulação da resposta das células T. (A) Inibição da resposta das células T. (B) Anticorpos anti-PD-1 e anti-CTLA-4 ativam a resposta das células T. Adaptado de (25).

Atualmente estão disponíveis três anticorpos monoclonais para o tratamento do melanoma metastático: Ipilimumab (anticorpo anti-CTLA-4), Nivolumab e Pembrolizumab (anticorpos anti-PD-1).

3.3.1.1 Ipilimumab

Ipilimumab (YERVOY®) é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 e foi o primeiro inibidor do ponto de verificação imunológico a ser aprovado, com base em dois ensaios clínicos de fase III (MDX010-20 e CA184-024), que demonstraram uma melhoria significativa na sobrevivência global (SG) em doentes com melanoma metastático.(26)

O estudo randomizado e controlado (RCT) MDX010-20 de fase III, duplamente cego, aleatorizou 676 doentes com melanoma metastático irresssecável previamente tratado com QT ou IL-2 em 3 grupos: um grupo com ipilimumab em monoterapia (3mg/kg a cada 3 semanas, 4 doses), outro com uma combinação de ipilimumab e vacina de peptídeo de melanoma (gp100) (2 injeções subcutâneas de 2 mL a cada 3 semanas, 4 doses), e o último grupo apenas com a vacina.(27) Os resultados deste estudo (Tabela I) demonstraram uma taxa de resposta (RR) de 10,9% no grupo do ipilimumab em monoterapia, de 5,7% no grupo do ipilimumab em combinação com gp100, e de 1,5% no grupo com gp100 apenas. A taxa de sobrevivência global em 1 ano foi de 45,6%, 43,6% e 25,3% e aos 2 anos foi de 23,5%, 21,6% e 13,7%, respetivamente. Relativamente à sobrevivência global (SG) média verificou-se uma melhoria nos doentes que receberam ipilimumab: 10,0 meses no grupo da combinação (HR 0,68; p <0,001) e 10,1 meses no grupo de ipilimumab em monoterapia (HR = 0,66; p = 0,003), comparativamente a 6,4 meses do grupo com gp100 apenas.(20,24,28,29)

Com os resultados deste estudo concluiu-se que o ipilimumab demonstrou benefício na SG, pelo que, em 2011, a FDA aprovou o seu uso em doentes com melanoma metastático irresssecável. Só mais tarde, em 2013, é que foi aceite pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). O regime de tratamento aprovado consiste numa infusão de 3mg/kg durante 90 minutos, a cada 3 semanas, num total de 4 doses.(30)

O estudo CA184-024 (Tabela I), um RCT de fase III, comparou a eficácia da dacarbazina isolada (850mg/m²) com a combinação de ipilimumab (10mg/kg) e dacarbazina em 502 doentes com melanoma metastático irresssecável não previamente tratado. As taxas de resposta foram, respetivamente, de 10,3% e 15,2%. Embora tenham sido relativamente baixas, as respostas foram duráveis: 19,3 meses no grupo da combinação *versus* 8,1 meses no da dacarbazina isolada.(27) Verificou-se, ainda, que com a introdução de ipilimumab houve uma melhoria significativa na SG média de 9,1 meses com dacarbazina para 11,2 meses no grupo da combinação. As taxas de SG em 1 ano foram de 47,3% e 36,3%, aos 2 anos de

28,5% e 17,9% e aos 3 anos de 20,8% e 12,2% nos grupos da combinação e da dacarbazina, respetivamente.(20,21,27) A última atualização deste estudo demonstrou uma taxa de SG aos 5 anos de 18,8% para o grupo com ipilimumab e de 8,8% para o grupo apenas com dacarbazina.(31) Apesar destes resultados, as toxicidades de grau 3 e 4 foram mais frequentes com o ipilimumab, afetando 56,3% dos doentes deste grupo *versus* os 27,5% constatados no grupo com dacarbazina.(24) A combinação de ipilimumab e dacarbazina não foi aceite como abordagem padrão nos doentes com melanoma metastático pelo maior risco de hepatotoxicidade associado e por não demonstrar diferenças significativas na eficácia comparativamente ao ipilimumab 3mg/kg em monoterapia.(15)

CA 184-169, um RCT de fase III, foi outro estudo realizado com o intuito de comparar duas doses diferentes de ipilimumab em 727 doentes com melanoma metastático: 3mg/kg *versus* 10mg/kg. Verificou-se que a SG foi mais longa no grupo com a dose 10mg/kg (15,7 meses) comparativamente ao grupo com 3mg/kg (11,5 meses). Apesar disto, os efeitos adversos relacionados com o tratamento foram significativamente mais elevados no grupo com a dose maior.(33)

Apesar do ipilimumab ter sido o primeiro fármaco a ser aprovado para uso clínico no melanoma metastático, é necessário ter em consideração os efeitos adversos associados a este tratamento, nomeadamente os que estão relacionados com o sistema imunológico, por ativação do mesmo. Os efeitos adversos (EA) mais frequentemente relatados são ao nível intestinal (diarreia, colite), hepático (elevação das enzimas hepáticas, hepatite), hipofisário e de outras glândulas endócrinas (hipofisite, hipotireoidismo, tireoidite, insuficiência da suprarrenal) e cutâneo (erupção cutânea, prurido e vitiligo). Mais raramente pode verificar-se o aparecimento de uveíte, conjuntivite, citopenias, pneumonite, nefrite, pancreatite, neuropatia e miopatia. Geralmente estes efeitos adversos são reversíveis com a interrupção ou descontinuação do tratamento, associado a imunossuppressores como os corticosteroides.(17,32)

Posteriormente, com a aprovação de fármacos anti-PD1, o ipilimumab deixou de ser a terapêutica de primeira linha no melanoma metastático.

3.3.1.2 Nivolumab

Nivolumab (OPDIVO®) é um anticorpo monoclonal que tem como alvo o recetor PD-1. Foi aprovado pela FDA em 2014(21) e pela EMA em 2015(33) para o tratamento do melanoma maligno metastático, com base em dois estudos de fase III: CheckMate-037 e CheckMate-066.

O estudo CheckMate-037 (Tabela I), um RCT de fase III, duplamente cego, comparou o nivolumab com a QT em doentes com melanoma metastático, que progrediram após tratamento com ipilimumab ou com ipilimumab e um inibidor BRAF. 405 doentes foram randomizados em dois grupos, dos quais um recebeu nivolumab (3mg/kg) e o outro QT (dacarbazina ou carboplatina com paclitaxel). Os dois *endpoints* primários deste estudo foram a taxa de resposta e a sobrevivência global média. No grupo do nivolumab verificou-se uma maior taxa de resposta, 31,7%, comparativamente aos 10,6% do grupo com QT. Mais recentemente, foram apresentados os resultados finais e houve uma atualização da RR para 27,2% no grupo do nivolumab e para 9,8% no da QT. Relativamente à SG média e à SLR, não se verificou diferença significativa entre os grupos (15,7 e 3,1 meses no grupo do nivolumab *versus* 14,4 e 3,7 meses no grupo da QT, respetivamente). Estes resultados podem ser explicados pelo facto de 41% dos doentes do grupo da QT terem recebido um anti-PD-1 após a progressão e pela maior proporção de doentes no grupo do nivolumab com fatores de pior prognóstico, nomeadamente LDH elevada e presença de metástases cerebrais. Verificou-se, ainda, que o tempo médio de resposta foi inferior no grupo do nivolumab (2,2 meses) e a duração média da resposta foi mais prolongada (31,9 meses) do que no grupo com QT (12,8 meses). O nivolumab causou descontinuação do tratamento apenas em 2% dos doentes contrariamente aos 9% causados pela QT. Para além disto, os efeitos adversos de grau 3-4 foram relatados em 9% dos doentes do grupo com nivolumab (sobretudo elevação da lipase e da alanina aminotransferase, fadiga e anemia) *versus* 31% no grupo da QT. No geral, concluiu-se que o nivolumab apresentou uma taxa de resposta bastante significativa associada a uma boa tolerabilidade por parte dos doentes que tomaram este fármaco.(20,24,34,35)

Outro estudo realizado foi o CheckMate-066 (Tabela I), que comparou o nivolumab (3mg/kg) com QT (1000mg/m²) em 418 doentes, não previamente tratados, com melanoma metastático BRAF do tipo selvagem. O *endpoint* primário deste estudo foi a sobrevivência global. As taxas de SG aos 6 meses, 1 ano e 3 anos foram superiores no grupo do nivolumab comparativamente ao da QT: 84,1%, 72,9% e 51,2% *versus* 71,8%, 42,1% e 21,6% (HR = 0,42; p <0,001), respetivamente. É ainda de realçar que a taxa de resposta foi claramente mais acentuada nos doentes que tomaram nivolumab (40%) do que nos do grupo da QT (13,9%). A sobrevivência livre de recorrência foi de 5,1 meses com o nivolumab comparativamente a 2,2 meses com a QT. Relativamente aos efeitos adversos de grau 3-4, estes foram observados em 11,7% dos doentes que receberam nivolumab e em 17,6% dos do grupo da QT.(34,36)

No que diz respeito aos efeitos adversos relacionados com o nivolumab, é importante realçar que a taxa de eventos de grau 3-4 foi inferior (5-10% dos doentes) às relatadas com

o ipilimumab (22-24% dos doentes)(18). Os EA mais comumente observados foram fadiga, prurido, erupção cutânea, artralgias, diarreia, náuseas e hipotireoidismo.(15)

Com base nestes dois estudos, que revelaram resultados promissores nomeadamente na duração da resposta e na tolerabilidade, as doses de nivolumab aprovadas pela FDA no melanoma metastático consistem em 240 mg a cada duas semanas ou 480 mg a cada quatro semanas, numa infusão durante 30 minutos, até à progressão da doença ou até a toxicidade não ser tolerada.(37)

3.3.1.3 Pembrolizumab

Pembrolizumab (KEYTRUDA®) foi o segundo anticorpo anti-PD-1 a ser aprovado pela FDA em 2014 e pela EMA em 2016 para o tratamento do melanoma maligno metastático. Os ensaios KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 e KEYNOTE-006 contribuíram para que este fármaco fosse aprovado para uso clínico, pelo que vão ser abordados de seguida.

O primeiro estudo realizado de fase I, KEYNOTE-001, englobou doentes com tumores sólidos em estágio avançado, como o melanoma e o carcinoma do pulmão de não pequenas células. 655 doentes com melanoma localmente avançado ou metastático foram randomizados em 3 grupos para receberem pembrolizumab em diferentes esquemas terapêuticos: 2mg/kg a cada 3 semanas, 10mg/kg a cada 3 semanas, 10mg/kg a cada 2 semanas. Os resultados deste estudo permitiram concluir que o pembrolizumab confere atividade anti-tumoral a longo prazo, com respostas sustentadas no tempo, associada a uma boa tolerabilidade do tratamento.(38)

O estudo KEYNOTE-002, um RCT multicêntrico de fase II, comparou duas doses diferentes de pembrolizumab com QT (carboplatina com paclitaxel ou monoterapia com paclitaxel, dacarbazina ou temozolomida) em doentes com melanoma metastático após progressão com ipilimumab e com inibidor BRAF, caso apresentassem a mutação. Foram randomizados 540 doentes para receber pembrolizumab 2mg/kg e 10mg/kg, a cada 3 semanas, e QT. Os resultados (Tabela I) demonstraram uma sobrevivência livre de recorrência maior em ambos os grupos com pembrolizumab (5,4 meses e 5,2 meses nos grupos de 2mg/kg e 10mg/kg, respetivamente) comparativamente ao grupo da QT (3,6 meses), assim como a taxa de SLR aos 6 meses que foi, respetivamente, de 34%, 38% e 16%. Por outro lado, as taxas de respostas também foram superiores com pembrolizumab (21% com 2mg/kg e 25% com 10mg/kg *versus* 4% no grupo da QT). Após um acompanhamento médio de 13,5 meses, a sobrevivência global média foi de 13,4 meses no grupo de 2mg/kg de pembrolizumab (HR = 0,86; p = 0,1173), 14,7 meses no grupo de pembrolizumab com 10mg/kg (HR = 0,74; p = 0,0106) e 11 meses no grupo da QT.

Relativamente aos efeitos adversos de grau 3-4 relacionados com o tratamento, estes foram observados em 11% e 14% dos doentes dos grupos de pembrolizumab 2mg/kg e 10mg/kg, respetivamente, e em 26% dos doentes do grupo da QT.(27,36)

O outro estudo realizado (Tabela I), KEYNOTE-006, um RCT multicêntrico de fase III, comparou o pembrolizumab com ipilimumab em doentes com melanoma metastático sem tratamento prévio com anti-CTLA-4. No entanto, nos casos em que a mutação BRAF esteja presente, os doentes podem ter sido tratados com um inibidor BRAF. Foram randomizados 834 doentes em 3 grupos: um para receber pembrolizumab 10mg/kg a cada 2 semanas, outro com a mesma dose desse fármaco mas a cada 3 semanas e outro grupo com 4 doses de ipilimumab 3mg/kg a cada 3 semanas. É importante referir que o tratamento com pembrolizumab foi administrado apenas por 24 meses ou até se verificar progressão da doença ou toxicidade não tolerável. Por outro lado, os doentes que receberam duas ou mais doses de pembrolizumab por pelo menos 6 meses e que apresentem resposta completa podem interromper o tratamento. Nos casos em que se obteve doença estável com o primeiro tratamento com pembrolizumab e, mais tarde, houve progressão da doença após interrupção desse tratamento, era possível realizar-se um segundo curso de pembrolizumab na dose de 200mg a cada 3 semanas, durante 17 ciclos.

Os dois *endpoints* primários deste estudo foram a sobrevivência livre de recorrência e a sobrevivência global, que mostraram melhores resultados em ambos os grupos de pembrolizumab. Relativamente à taxa de sobrevivência livre de recorrência aos 6 meses verificou-se que nos grupos com pembrolizumab de 2 e 3 semanas foi de 47,3% e 46,4%, respetivamente, enquanto que no grupo do ipilimumab foi de apenas 26,5%. A SLR média também mostrou melhores resultados nos grupos com pembrolizumab, e sobretudo nos doentes não previamente tratados, comparativamente ao com ipilimumab (5,6 meses e 4,1 meses *versus* 2,8 meses, respetivamente). As taxas de SG em 1 ano foram de 74,1% (HR = 0,63; p = 0,0005) e 68,1% (HR = 0,69; p = 0,0036) nos grupos de pembrolizumab de 2 e 3 semanas, respetivamente, *versus* 58,2% no grupo de ipilimumab. Em 2019, obtiveram-se novos resultados, nomeadamente as taxas de SG aos 5 anos, que foram de 38,7% em ambos os grupos de pembrolizumab e de 31% no grupo do ipilimumab. Após um acompanhamento médio de 57,7 meses, foi possível determinar a SG média: 32,7 meses para os dois grupos com pembrolizumab e 15,9 meses para o ipilimumab. Para além disto, os doentes que receberam pembrolizumab demonstraram taxas de respostas mais pronunciadas (33,7% no esquema de 2 semanas e 32,9% no de 3 semanas) quando comparadas com o grupo do ipilimumab (11,9%), e a duração média da resposta no grupo do pembrolizumab foi de 53,5 meses. No que diz respeito aos efeitos adversos relacionados com o tratamento, sobretudo os de grau 3-4 (mais frequentes foram a diarreia, colite e fadiga), estes foram observados em

13,3% e 10,1% dos doentes dos grupos de pembrolizumab de 2 e 3 semanas, respetivamente, e em 19,9% dos doentes que receberam ipilimumab. Os distúrbios endócrinos foram mais frequentes nos grupos de pembrolizumab, enquanto que a colite foi mais comum no grupo com ipilimumab. No geral, pembrolizumab apresenta um melhor perfil de toxicidade, com menos efeitos adversos graves, comparativamente ao ipilimumab. Associadamente, a qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL, do inglês *Health Related Quality of Life*) também foi melhor com o uso de pembrolizumab do que com ipilimumab.(21,24,39)

Ainda neste ensaio clínico foi possível constatar que, após descontinuação do tratamento com pembrolizumab ao fim de 24 meses, a maioria dos doentes que obteve resposta completa ou parcial (78,4%) manteve um controlo da doença durante 2 anos de acompanhamento. Estes resultados reforçam a ideia de que se obtém memória imunológica, que contribui para respostas sustentadas e prolongadas ao longo do tempo.(20,39)

O tratamento com um segundo ciclo de pembrolizumabe mostrou, também, atividade antitumoral e segurança aceitáveis, com efeitos adversos leves a moderados.(39)

O pembrolizumab está aprovado para uso no melanoma metastático na dose de 200mg em infusão durante 30 minutos, a cada 3 semanas, até progressão da doença ou toxicidade não tolerada.(40)

3.3.1.4 Nivolumab + Ipilimumab

Os resultados clínicos obtidos com os inibidores do ponto de controlo imunológico contribuíram para que se começasse a investigar a possibilidade de combinar diferentes agentes de imunoterapia com diferentes mecanismos de ação.(20) Foram realizados três ensaios clínicos para avaliar a terapêutica combinada de nivolumab com ipilimumab: CheckMate-064, CheckMate-067 e CheckMate-069.

CheckMate-064 é um estudo randomizado de fase II, que tem como objetivo avaliar a administração sequencial de nivolumab e ipilimumab *versus* ipilimumab seguido de nivolumab, em doentes com melanoma metastático não tratado ou que progrediu após uma terapêutica sistémica. Foram randomizados 140 doentes para receber nivolumab 3mg/kg a cada 2 semanas, até 6 doses, durante as semanas de 1 a 13 (primeiro período de indução), seguido de ipilimumab 3mg/kg a cada 3 semanas, até 4 doses, durante as semanas de 13 a 25 (segundo período de indução) ou a sequência inversa. Após o período de indução, os doentes que mostraram benefício clínico continuaram o tratamento com nivolumab 3mg/kg a cada 2 semanas até 2 anos ou até à progressão ou toxicidade não tolerada. O *endpoint* primário deste estudo foi a percentagem de efeitos adversos de grau 3-5 relacionados com o tratamento até ao final do período de indução (corresponde ao período de tempo desde o dia

1 até à semana 25). Os *endpoints* secundários correspondiam à taxa de resposta na semana 25, à duração da resposta desde a semana 25 até à progressão da doença ou morte, e à taxa de progressão da doença nas semanas 13 e 25. Os resultados demonstraram que, às 25 semanas, a taxa de efeitos adversos de grau 3-5 foi semelhante em ambos os grupos: 50% com nivolumab seguido de ipilimumab e 42,9% com ipilimumab seguido de nivolumab, sendo que a colite foi o EA de grau 3-4 mais comum. O aumento das enzimas hepáticas, a colite e a diarreia foram os principais motivos de descontinuação do estudo. No que diz respeito à taxa de progressão da doença, os valores não se alteraram das semanas 13 para a 25 no caso do grupo que recebeu primeiro nivolumab e foi de 38,2%, enquanto que no grupo com ipilimumab seguido de nivolumab foram de 61,4% e 60%, respetivamente. Quanto à taxa de resposta na semana 25, esta foi significativamente maior no grupo que iniciou o tratamento com nivolumab (41,2%), assim como se verificou, ainda, uma maior percentagem de doentes neste grupo com SG em 1 ano mais longa (76%), comparativamente ao grupo com ipilimumab seguido de nivolumab (20% e 54%, respetivamente). Portanto, conclui-se que a sequência de nivolumab seguida de ipilimumab apresenta uma maior taxa de EAs (ainda que semelhantes ao outro grupo), mas com resultados de eficácia superiores.(20,41)

O estudo CheckMate-067 (Tabela I), um RCT de fase III, randomizou 945 doentes com melanoma metastático sem tratamento prévio em 3 grupos: um para receber a combinação de nivolumab 1mg/kg com ipilimumab 3mg/kg a cada 3 semanas, seguido de nivolumab 3mg/kg a cada 2 semanas, outro grupo com nivolumab 3mg/kg a cada 2 semanas e, por fim, outro com ipilimumab 3mg/kg a cada 3 semanas. Os doentes foram, ainda, estratificados de acordo com o status da mutação BRAF (mutação BRAF versus BRAF tipo selvagem) e de PD-L1 (PD-L1 positivo: >5% de expressão; PD-L1 negativo: <5% de expressão) e com o estágio da metástase (M10, M1a, M1b, M1c, M1d). Os dois *endpoints* primários deste estudo foram a sobrevivência global e a sobrevivência livre de recorrência. A SG foi mais longa em ambos os grupos com nivolumab do que no grupo com ipilimumab. A SG média ainda não foi alcançada no grupo da combinação, mas sabe-se que no grupo do nivolumab foi de 36,9 meses e no do ipilimumab foi de 19,9 meses. É ainda de acrescentar que a taxa de SG aos 5 anos foi superior nos grupos com nivolumab (52% e 44% com a combinação e com o nivolumab em monoterapia, respetivamente) comparativamente ao grupo com ipilimumab (26%). Relativamente à SLR média, sabe-se que foi de 11,5 meses no grupo da combinação *versus* 6,9 meses no grupo do nivolumab isolado *versus* 2,9 meses no grupo do ipilimumab. Verificou-se, também, que a taxa de SLR aos 5 anos foi superior no grupo da combinação (36%) e no grupo do nivolumab (29%), em comparação com o grupo do ipilimumab (8%). Quanto à taxa de resposta, esta foi de 58% com a combinação, 45% com nivolumab e 19% com ipilimumab. O tratamento com a combinação revelou maior toxicidade, com uma taxa de

efeitos adversos de grau 3-4 de 59%, enquanto que nos grupos com nivolumab e ipilimumab em monoterapia foram apenas de 23% e 28%, respetivamente. Os efeitos adversos de grau 3 mais frequentes foram a diarreia, nos grupos da combinação e do nivolumab em monoterapia, e a colite no grupo do ipilimumab, e o EA de grau 4 mais comum nos 3 grupos foi a elevação da lipase.(42,43)

Relativamente à análise de subgrupos, foi possível constatar que a SG foi melhor nos braços de tratamento com nivolumab em comparação com o ipilimumab, independentemente do *status* da mutação BRAF. As taxas de SG em 5 anos nos doentes com mutação BRAF e mutação BRAF do tipo selvagem foram, respetivamente, de 60% e 48% (grupo da combinação) *versus* 46% e 43% (grupo do nivolumab em monoterapia) *versus* 30% e 25% (grupo de ipilimumab em monoterapia). No caso dos doentes com expressão PD-L1 >5%, a SLR média foi semelhante entre os grupos tratados com a combinação e com nivolumab em monoterapia (14 meses). No entanto, nos que apresentam expressão PD-L1 <5%, a SLR foi mais longa com a combinação (11,2 meses) comparativamente ao nivolumab em monoterapia (5,3 meses). Apesar do *status* PD-L1 do tumor, as taxas de respostas e de SG foram superiores no grupo com a combinação do que com nivolumab e ipilimumab em monoterapia. Estes resultados demonstram que a expressão de PD-L1 de forma isolada é um marcador insuficiente para prever a eficácia do tratamento.(42,44)

Ainda neste estudo, avaliou-se a qualidade de vida relacionada com a saúde nos 3 grupos de tratamento, com recurso ao instrumento padronizado eq-5d-3l. Os resultados mostraram que não houve uma deterioração sustentada na qualidade de vida relacionada com a saúde durante ou após o tratamento nos grupos com combinação e com nivolumab isolado, contrariamente ao grupo do ipilimumab que demonstrou uma deterioração clinicamente significativa.(42)

Este estudo permitiu concluir que há um benefício clínico duradouro e sustentado, tanto com a combinação de nivolumab e ipilimumab, como com o nivolumab em monoterapia, apesar do grupo da combinação apresentar melhores resultados em termos de sobrevivência.

Por último, o estudo de fase II, CheckMate-069, randomizou 142 doentes com melanoma metastático não previamente tratado em 2 grupos: um para receber uma combinação de ipilimumab e nivolumab, e outro apenas com ipilimumab. Os resultados (Tabela I) demonstraram que a taxa de resposta foi maior no grupo da combinação (59%) do que no grupo do ipilimumab (11%). As taxas de sobrevivência global em 1 ano e aos 2 anos também foram superiores com a combinação do que com a monoterapia de ipilimumab: 73,4% e 63,8% *versus* 64,8% e 53,6%, respetivamente. A sobrevivência livre de recorrência média ainda não foi alcançada no grupo da combinação, no entanto, no grupo do ipilimumab foi de

4,4 meses. A taxa de SLR aos 2 anos foi de 51,3% com a combinação e 12% com ipilimumab. Apesar do grupo da combinação apresentar maior eficácia e maior benefício em todos os parâmetros anteriormente mencionados, a taxa de efeitos adversos de grau 3-4 foi superior ao do grupo com ipilimumab (54% *versus* 20%), o que é consistente com os resultados dos estudos já apresentados.(45)

Após os resultados destes estudos, a FDA e a EMA aprovaram, em 2016, a combinação de nivolumab e ipilimumab para o tratamento do melanoma metastático, no seguinte esquema de dosagem: nivolumab 1mg/kg em infusão durante 60 minutos, seguido de ipilimumab no mesmo dia, a cada 3 semanas, até 4 doses. A dose subsequente de nivolumab é de 240mg a cada 2 semanas, até progressão da doença.(37)

3.3.1.5 Pembrolizumab + Ipilimumab

A combinação de nivolumab e ipilimumab demonstrou melhor eficácia mas toxicidade elevada, pelo que foi conduzido um estudo, KEYNOTE-029, com o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade de pembrolizumab em combinação com ipilimumab. Os doentes receberam pembrolizumab 2mg/kg em combinação com ipilimumab 1mg/kg, a cada 3 semanas, até 4 doses, seguido de pembrolizumab 2mg/kg, a cada 3 semanas, até 2 anos ou até progressão da doença ou toxicidade não tolerada. Os resultados disponíveis até ao momento revelaram que a taxa de efeitos adversos de grau 3-4 foi de 27% e que a descontinuação do tratamento devido a EA ocorreu em 14% dos doentes com esta combinação, comparativamente a 8% e a 9% nos casos de descontinuação apenas de ipilimumab e pembrolizumab, respetivamente. Após um acompanhamento de 17 meses, a taxa de resposta foi de 61% e as taxas de sobrevivência global e sobrevivência livre de recorrência em 1 ano foram de 69% e 89%, respetivamente. Os resultados da SG e da SLR médias ainda não foram alcançados e esperam-se novos resultados em 2021, que corresponde à data estimada de conclusão deste estudo.(20,46)

Tabela I - Estudos realizados com anticorpos anti-PD-1 para o tratamento do melanoma metastático.

Estudo	Braços do Tratamento	RR (%)	SG					SLR (M)	EA (%)
			M	1A (%)	2A (%)	3A	5A		
MDX010-20	Ipilimumab	10,9	10,1	45,6	23,5			2,9	
	Ipilimumab + Vacina gp100	5,7	10,0	43,6	21,6	-	-	2,8	-
	Vacina gp100	1,5	6,4	25,3	13,7			2,8	
CA184-024	Dacarbazina + Ipilimumab	15,2	11,2	47,3	28,5	20,8	18,8	-	56,3
	Dacarbazina	10,3	9,1	36,3	17,9	12,2	8,8		27,5
CheckMate-037	Nivolumab	27,2	15,7	-	-	-	-	3,1	9
	QT	9,8	14,4					3,7	31
CheckMate-066	Nivolumab	40	-	72,9	-	51,2	-	5,1	11,7
	QT	13,9	-	42,1	-	21,6	-	2,2	17,6
Keynote-002	Pembrolizumab 2mg/kg	21	13,4					5,4	11
	Pembrolizumab 10mg/kg	25	14,7	-	-	-	-	5,2	14
	QT	4	11					3,6	26
Keynote-006	Pembrolizumab 10mg/kg 2S	33,7		74,1				5,6	13,3
	Pembrolizumab 10mg/kg 3S	32,9	32,7	68,1	-	-	38,7	4,1	10,1
	Ipilimumab	11,9	15,9	58,2			31	2,8	19,9
CheckMate-067	Nivolumab + Ipilimumab	58	-			58	52	11,5	59
	Nivolumab	45	36,9	-	-	52	44	6,9	23
	Ipilimumab	19	19,9			34	26	2,9	28
CheckMate-069	Ipilimumab + Nivolumab	59		73,4	63,8			-	54
	Ipilimumab	11		64,8	53,6			4,4	20

A – ano(s); M – média; RR – *response rate*; SG – sobrevivência global; SLR – sobrevivência livre de recorrência; EA – efeitos adversos

3.3.2 Terapêutica dirigida

A compreensão da via MAPK e a descoberta de mutações somáticas BRAF levou ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Os inibidores BRAF foram desenvolvidos com o objetivo de inibir a via MAPK, nos doentes com melanoma metastático com mutação BRAF V600. Apesar de apresentarem uma rápida taxa de resposta, o principal desafio prende-se com o desenvolvimento de resistências ao fim de 6 a 8 meses após o início da terapêutica, sobretudo por reativação da via MAPK, com consequente progressão da doença. A combinação de inibidores BRAF (Vemurafenib, Dabrafenib e Enconrafenib) e inibidores MEK (Trametinib, Cobimetinib e Binimetinib) tornou-se a terapêutica padrão do melanoma metastático com mutação BRAF, por atrasar o desenvolvimento de resistências, ao permitir uma maior inibição da via MAPK, e por diminuir as toxicidades associadas à monoterapia com inibidores BRAF.(8,9)

3.3.2.1 Vemurafenib

Vemurafenib (ZELBORAF®) foi o primeiro inibidor BRAF a ser aprovado pela FDA, em 2011, e pela EMA, em 2012, com base no ensaio BRIM-3 (Tabela II). 675 doentes com melanoma metastático BRAF mutado, não previamente tratado, foram randomizados em 2 grupos: um para receber vemurafenib 960 mg e outro dacarbazina 1000mg/m². Os *endpoints* primários deste estudo consistiam na sobrevivência global e na sobrevivência livre de recorrência. A SG média foi mais longa com vemurafenib (13,6 meses) do que com a dacarbazina (9,7 meses), assim como as taxas de SG em 1 ano, 2 anos, 3 anos e 4 anos foi melhor nesse grupo (55,7%, 30,2%, 20,8% e 17% *versus* 46%, 24,5%, 18,9% e 15,6%, respetivamente). Verificou-se ainda que a SLR média no grupo do vemurafenib foi de 6,9 meses comparativamente aos 1,6 meses obtidos no grupo da dacarbazina. Por outro lado, a taxa de resposta foi bastante superior com vemurafenib (48%) contrariamente à dacarbazina, que apenas demonstrou uma RR de 5%. Quase todos os doentes relataram pelo menos um efeito adverso, sendo os mais comuns a erupção cutânea, artralgias, alopecia, fadiga e reações de fotossensibilidade. Os efeitos adversos graves foram observados em 49% dos doentes do grupo do vemurafenib, dos quais os mais frequentes foram o carcinoma espinhocelular (20% *versus* <1% no grupo da dacarbazina) e o queratoacantoma (11%), que geralmente surgem ao fim de 8 a 12 semanas após o início do tratamento. Pensa-se que o desenvolvimento deste tipo de cancro cutâneo não melanoma se deve a uma ativação paradoxal da via MAPK.(9,47)

A dose de vemurafenib aprovada consiste em 960mg, por via oral, duas vezes por dia, em doentes com melanoma metastático BRAF mutado.(48)

3.3.2.2 Dabrafenib

Com base no estudo BREAK-3, dabrafenib (TAFINLAR®) foi o segundo inibidor BRAF a ser aprovado pela FDA e pela EMA, em 2013, na dose de 150mg, por via oral, duas vezes por dia.(49)

O estudo BREAK-3 (Tabela II) de fase III comparou o dabrafenib 150mg com a dacarbazina 1000mg/m², em 250 doentes com melanoma metastático com mutação BRAF, não previamente tratado. O dabrafenib melhorou a sobrevivência livre de recorrência de 2,7 meses (grupo da dacarbazina) para 5,1 meses. Após um acompanhamento de 5 anos, a sobrevivência global e a SLR foram de 24% e 12% no grupo do dabrafenib e de 22% e 3% no grupo da dacarbazina, respetivamente. Quanto à taxa de resposta, verificou-se que foi substancialmente superior com dabrafenib (53%) quando comparada com a dacarbazina (6%). Os efeitos adversos mais comuns com dabrafenib foram erupção cutânea, fadiga, cefaleias e artralguas. Em 6% dos doentes deste grupo constatou-se o aparecimento de carcinoma espinhocelular.(7,50)

3.3.2.3 Trametinib

Trametinib (MEKINIST®) foi o primeiro inibidor MEK a ser aprovado para uso clínico em doentes com melanoma metastático com mutação BRAF, com base no estudo METRIC, que avaliou a eficácia e a segurança de trametinib em monoterapia em comparação com a quimioterapia.

Neste estudo de fase III, 322 doentes com mutação BRAF e melanoma metastático foram randomizados em 2 grupos para receberem trametinib 2mg ou quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel). Os resultados (Tabela II) demonstraram que trametinib foi associado a uma sobrevivência livre de recorrência mais longa (4,8 meses *versus* 1,5 meses no grupo da QT), assim como a uma maior sobrevivência global média, 15,6 meses, comparativamente aos 11,3 meses com a QT. As taxas de SG aos 6 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos e 5 anos, nos grupos de trametinib e da QT foram, respetivamente, de 81% *versus* 67%, 60,9% *versus* 49,6%, 32% *versus* 29,4%, 20,6 *versus* 22,6%, 14,9% *versus* 20,4% e 13,3% *versus* 17%. Alguns destes resultados foram superiores no grupo da QT pelo facto de 65% dos doentes deste grupo terem recebido trametinib após o tratamento inicial com a QT. O trametinib mostrou, ainda, uma maior taxa de resposta (22%) quando comparado com a QT (8%). Relativamente aos efeitos adversos associados ao tratamento com trametinib, os mais frequentemente observados foram erupção cutânea, diarreia, fadiga, edema periférico, náuseas e dermatite acneiforme.(7,51,52)

Após os resultados deste estudo, que beneficiaram o trametinib, este foi aprovado pela FDA, em 2013, e pela EMA, em 2014, para o tratamento do melanoma metastático BRAF mutado, na dose de 2mg, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou até a toxicidade não ser tolerada.(51,53)

3.3.2.4 Trametinib + Dabrafenib

O inibidor MEK, trametinib, e o inibidor BRAF, dabrafenib, foram aprovados em monoterapia para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF. Com base em dois estudos, COMBI-d e COMBI-v, a combinação destes fármacos mostrou benefício tanto ao nível da sobrevivência global como da sobrevivência livre de recorrência, pelo que foi aprovada pela FDA, em 2014, e pela EMA, em 2015 no seguinte esquema de dosagem: dabrafenib 150mg, por via oral, duas vezes por dia, associado a trametinib 2mg, por via oral, uma vez por dia, até à progressão da doença ou toxicidade não tolerada.(49,53)

O estudo de fase III, COMBI-d (Tabela II), randomizou 423 doentes com melanoma metastático BRAF mutado, não previamente tratado, em 2 grupos: um com dabrafenib 150mg e trametinib 2mg e outro com dabrafenib 150mg em monoterapia. O *endpoint* primário deste estudo foi a sobrevivência livre de recorrência, que foi mais longa no grupo da combinação (11 meses) comparativamente ao grupo do dabrafenib em monoterapia (8,8 meses). O grupo da combinação também mostrou uma melhoria na sobrevivência global média de 18,7 meses (grupo do dabrafenib isolado) para 25,1 meses. Quanto às taxas de SG em 1 ano, 2 anos e 3 anos, estas continuaram a ser superiores no grupo da combinação: 74%, 51% e 44% *versus* 68%, 42% e 32% com dabrafenib em monoterapia. É de acrescentar, ainda, que o grupo da combinação demonstrou taxas de resposta significativamente maiores, 69%, que o grupo do dabrafenib, 53%. A qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) também foi avaliada neste estudo e verificou-se que foi substancialmente melhor com o grupo da combinação, sobretudo no que se refere ao funcionamento físico, social e cognitivo, bem como a uma redução da dor. No grupo da combinação observou-se que houve uma menor incidência de efeitos adversos relacionados com a pele, nomeadamente hiperqueratose, queratoacantoma e carcinoma espinhocelular, assim como uma diminuição da frequência de alopecia, provavelmente por uma menor ativação paradoxal da via MAPK. Pelo contrário, verificou-se que os doentes apresentavam mais frequentemente febre, fadiga, náuseas, calafrios, diarreia e edema periférico, comparativamente ao grupo com a monoterapia.(54–56)

Outro estudo realizado, COMBI-v (Tabela II), comparou a combinação de dabrafenib 150mg e trametinib 2mg com vemurafenib 960mg, em 704 doentes com melanoma metastático BRAF mutado, não previamente tratado. O *endpoint* primário deste estudo foi a sobrevivência global. Os dados foram consistentes com os do estudo anterior, em que o grupo

da combinação mostrou melhoria da sobrevivência livre de recorrência (12,6 meses *versus* 7,3 meses com vemurafenib isolado), da sobrevivência global (25,6 meses *versus* 18 meses no grupo do vemurafenib) e da taxa de resposta (72% *versus* 65% com vemurafenib). Este estudo acabou por ser interrompido pelo benefício claro demonstrado com o grupo da combinação. Os doentes com vemurafenib foram autorizados a mudar o tratamento para a combinação de dabrafenib e trametinib. Relativamente aos efeitos adversos também se verificou uma diminuição da incidência de queratoacantoma e de carcinoma espinhocelular, no grupo da combinação. No entanto, os doentes do grupo do vemurafenib apresentaram maiores taxas de erupções cutâneas e artralguas e, no geral, a toxicidade deste grupo foi superior ao do grupo da combinação (57% *versus* 48%, respetivamente).(57,58)

Em ambos os estudos, verificou-se que os doentes com níveis de LDH normal e menos de três órgãos com metástases apresentavam melhores resultados de sobrevivência global e sobrevivência livre de recorrência.(57)

Os resultados dos estudos COMBI-d e COMBI-v permitiram concluir que a terapêutica combinada de trametinib e dabrafenib melhorou a sobrevivência global, a sobrevivência livre de recorrência, a taxa de resposta, sem estar associada a um aumento da toxicidade global em relação às monoterapias de dabrafenib e vemurafenib.

3.3.2.5 Cobimetinib + Vemurafenib

O cobimetinib (COTELLIC®) é um inibidor MEK que foi aprovado pela FDA e pela EMA, em 2015, em combinação com vemurafenib, para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF, no seguinte esquema de dosagem: 60mg, por via oral, uma vez por dia, durante 21 dias, seguido de um intervalo de 7 dias, até à progressão da doença ou toxicidade não tolerada.(59)

A eficácia desta combinação começou por ser demonstrada num estudo de fase Ib, não randomizado, BRIM-7, composto por duas partes. Na primeira parte, este estudo tinha como objetivo fazer um escalonamento da dose e avaliar qual a dose máxima tolerada. Os doentes receberam vemurafenib em duas doses: 720mg ou 960mg, duas vezes ao dia, combinado com cobimetinib 60mg, 80mg ou 100mg, uma vez por dia, durante 14 dias ou 21 dias com pausa de 7 dias ou de forma contínua. A posologia máxima tolerada foi a seguinte: vemurafenib 960mg, duas vezes por dia, em combinação com cobimetinib 60mg, uma vez por dia, durante 21 dias com intervalo de 7 dias. Na segunda parte do estudo, avaliou-se a terapêutica combinada referida anteriormente em 129 doentes com melanoma metastático BRAF mutado não previamente tratado ou que progrediu após tratamento com vemurafenib. Verificou-se que a taxa de resposta foi significativamente superior nos doentes sem

tratamento prévio (87%) comparativamente aos que tinham progredido com vemurafenib (15%). Por outro lado, os doentes com tratamento prévio com vemurafenib apresentaram uma sobrevivência livre de recorrência e sobrevivência global mais curtas do que os que não tinham recebido nenhum tratamento: 2,8 meses *versus* 13,7 meses e 8,5 meses *versus* 31,8 meses, respetivamente. Após um acompanhamento de 5 anos, foi possível constatar que a taxa de SG era cerca de 40% no grupo não previamente tratado e de 14% no grupo tratado com vemurafenib.(60,61) Os resultados deste estudo impulsionaram o início de um novo estudo: coBRIM, que levou à aprovação desta combinação para uso clínico.

O estudo coBRIM (Tabela II), um RCT de fase III, comparou a eficácia da combinação de vemurafenib e cobimetinib com vemurafenib em monoterapia, em doentes com melanoma metastático BRAF mutado, não previamente tratado. Os 495 doentes elegíveis para o estudo foram randomizados em 2 grupos: um para receber cobimetinib 60mg, uma vez por dia, durante 21 dias com pausa de 7 dias, em combinação com vemurafenib 960mg, duas vezes por dia e outro grupo com vemurafenib isolado. O *endpoint* primário deste estudo foi a sobrevivência livre de recorrência. Após um acompanhamento médio de 14,2 meses, a SLR média foi mais longa com o grupo da combinação, 12,3 meses, do que com o vemurafenib em monoterapia, 7,2 meses. Por outro lado, a combinação demonstrou melhores resultados na sobrevivência global média (22,3 meses *versus* 17,4 meses no grupo do vemurafenib) e nas taxas de SG em 1 ano, 2 anos e 3 anos, que foram de 74,5%, 48,3% e 37,4%, respetivamente, comparativamente a 63,8%, 38% e 31,1% verificadas no grupo do vemurafenib isolado. Quanto à taxa de resposta, esta também foi superior no grupo da combinação (68%) quando comparada com o vemurafenib em monoterapia (45%). Relativamente aos efeitos adversos relacionados com o tratamento de grau 3-4, estes foram observados em 60% dos doentes do grupo da combinação e em 52% do grupo apenas com vemurafenib. Os EA mais frequentes com vemurafenib foram consistentes com os estudos anteriores. No grupo da combinação, os EA mais específicos relacionados com o inibidor MEK foram a retinopatia serosa, a diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o aumento dos valores de creatina quinase.(61–63)

Ainda neste estudo, avaliou-se a qualidade de vida relacionada com a saúde através do EORTC QLQ-C30 (*European Organization for Research and Cancer Quality of Life Questionnaire*), que revelou melhoria na sintomatologia, no funcionamento social e na qualidade de vida, no grupo que recebeu a combinação.(63)

Os resultados deste estudo demonstraram um benefício clínico da combinação de cobimetinib e vemurafenib, pelo que foi aprovada no tratamento do melanoma metastático BRAF mutado.

3.3.2.6 Encorafenib + Binimetinib

O estudo COLUMBUS, um RCT de fase III, dividido em duas partes, foi desenvolvido com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da combinação de encorafenib (inibidor BRAF) e binimetinib (inibidor MEK), em doentes com melanoma metastático BRAF mutado.

Na primeira parte deste estudo (Tabela II), 577 doentes foram randomizados em 3 grupos: um grupo para receber encorafenib 450mg, uma vez por dia, e binimetinib 45mg, duas vezes por dia, outro com monoterapia de encorafenib 300mg, uma vez por dia, e, por fim, outro grupo com vemurafenib 960mg, duas vezes ao dia, em monoterapia. O *endpoint* primário consistia na comparação da sobrevivência livre de recorrência entre os grupos da combinação e do vemurafenib em monoterapia, enquanto que o *endpoint* secundário chave englobava essa comparação mas entre os grupos da combinação e do encorafenib isolado. Após um acompanhamento médio de 32,1 meses, a sobrevivência livre de recorrência foi mais longa no grupo da combinação, 14,9 meses, do que nos grupos do encorafenib, 9,6 meses, e do vemurafenib, 7,3, em monoterapia. O tempo médio da resposta foi semelhante entre os grupos (1,8 meses no grupo da combinação *versus* 1,9 meses nos grupos do encorafenib e do vemurafenib), enquanto que a duração média da resposta foi de 16,6 meses com a combinação, 14,9 meses com encorafenib e 12,3 meses com vemurafenib. A taxa de resposta foi superior no grupo da combinação, 63%, comparativamente aos grupos com monoterapia de encorafenib e vemurafenib, 51% e 40%, respetivamente. Verificou-se, também, que o grupo da combinação apresentou uma sobrevivência global média mais prolongada do que os grupos do encorafenib e vemurafenib (33,6 meses *versus* 23,5 meses *versus* 16,9 meses, respetivamente). Quanto aos efeitos adversos de grau 3-4, foram observados com menos frequência no grupo da combinação, 58%, contrariamente ao grupo do encorafenib com 66% e do vemurafenib com 63%.(64–66)

Na segunda parte, os doentes foram randomizados em 2 grupos: um para receber a combinação de encorafenib 300mg, uma vez por dia, e binimetinib 45mg, duas vezes por dia e o outro para receber encorafenib 300mg, uma vez por dia, em monoterapia. O objetivo desta parte foi avaliar a contribuição do binimetinib para eficácia do braço da combinação. A sobrevivência livre de recorrência média é o único resultado disponível até ao momento e revelou ser mais longa no grupo da combinação, 12,9 meses, comparativamente ao grupo do encorafenib em monoterapia, 9,2 meses.(65)

No que diz respeito aos efeitos adversos, no grupo do encorafenib e binimetinib, os mais frequentemente relatados foram efeitos gastrointestinais (diarreia, dor abdominal e obstipação), aumento da creatina quinase e visão turva, contrariamente aos efeitos cutâneos

(prurido, erupção cutânea, hiperqueratose), reações de hipersensibilidade, alopecia e artralgias, que foram mais frequentes nos grupos da monoterapia.(64,67)

Comparando de uma forma geral os efeitos adversos mais frequentes entre os três grupos de combinação de inibidores BRAF e MEK, pode-se concluir que as reações febris são mais comuns com dabrafenib e trametinib, assim como a disfunção ventricular esquerda, que está particularmente relacionada com o trametinib. Por outro lado, reações de fotossensibilidade estão mais associadas à combinação de vemurafenib e cobimetinib. Por último, os efeitos gastrointestinais são observados com maior frequência com encorafenib e binimetinib. Em todos os grupos foi comum o aparecimento de toxicidades oculares, que já são conhecidas dos inibidores MEK. (67)

Com bases nos estudos descritos anteriormente, a combinação de encorafenib (BRAFTOVI®) e binimetinib (MEKTOVI®) foi aprovada pela FDA e pela EMA, em 2018, para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF, no seguinte esquema de dosagem: encorafenib 450mg, por via oral, uma vez por dia, associado a binimetinib 45mg, por via oral, duas vezes por dia, até à progressão da doença ou toxicidade não tolerada.(68,69)

É importante realçar que esta combinação demonstrou a sobrevivência livre de recorrência mais longa do que as outras associações de inibidores BRAF e MEK aprovadas. Esta maior eficácia pode dever-se ao perfil farmacocinético do encorafenib, que apresenta uma ligação mais duradoura à molécula alvo, por ter uma semivida 10 vezes superior ao dabrafenib e vemurafenib e, desta forma, há uma maior inibição BRAF. Por outro lado, encorafenib é um inibidor BRAF altamente específico, o que pode contribuir para uma melhor tolerabilidade.(65,67)

Tabela II – Estudos realizados com inibidores BRAF e inibidores MEK para o tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF.

Estudo	Braços do Tratamento	RR (%)	SG					SLR (M)	
			M	1A (%)	2A (%)	3A	4A		5A
BRIM-3	Vemurafenib	48	13,6	55,7	30,2	20,8	17	-	6,9
	Dacarbazina	5	9,7	46	24,5	18,9	15,6	-	1,6
BREAK-3	Dabrafenib	53	-	-	-	-	-	24	5,1
	Dacarbazina	6	-	-	-	-	-	22	2,7
METRIC	Trametinib	22	15,6	60,9	32	20,6	14,9	13,3	4,8
	Quimioterapia	8	11,3	49,6	29,4	22,6	20,4	17	1,5
COMBI-d	Trametinib + Dabrafenib	69	25,1	74	51	44	-	-	11
	Dabrafenib	53	18,7	68	42	32	-	-	8,8
COMBI-v	Trametinib + Dabrafenib	66	25,6	72	-	-	-	-	12,6
	Vemurafenib	53	18	65	-	-	-	-	7,3
coBRIM	Vemurafenib + Cobimetinib	68	22,3	74,5	48,3	37,4	-	-	12,3
	Vemurafenib	45	17,4	63,8	38	31,1	-	-	7,2
COLUMBUS	Encorafenib + Binimetinib	63	33,6	-	-	-	-	-	14,9
	Encorafenib	51	23,5	-	-	-	-	-	9,6
	Vemurafenib	40	16,9	-	-	-	-	-	7,3

A – ano(s); M – média; RR – *response rate*; SG – sobrevivência global; SLR – sobrevivência livre de recorrência

4 DISCUSSÃO

Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado uma alteração no paradigma do tratamento do melanoma metastático. Desde a aprovação do ipilimumab, em 2011, até à atualidade (Figura 4), o prognóstico destes doentes mudou drasticamente.

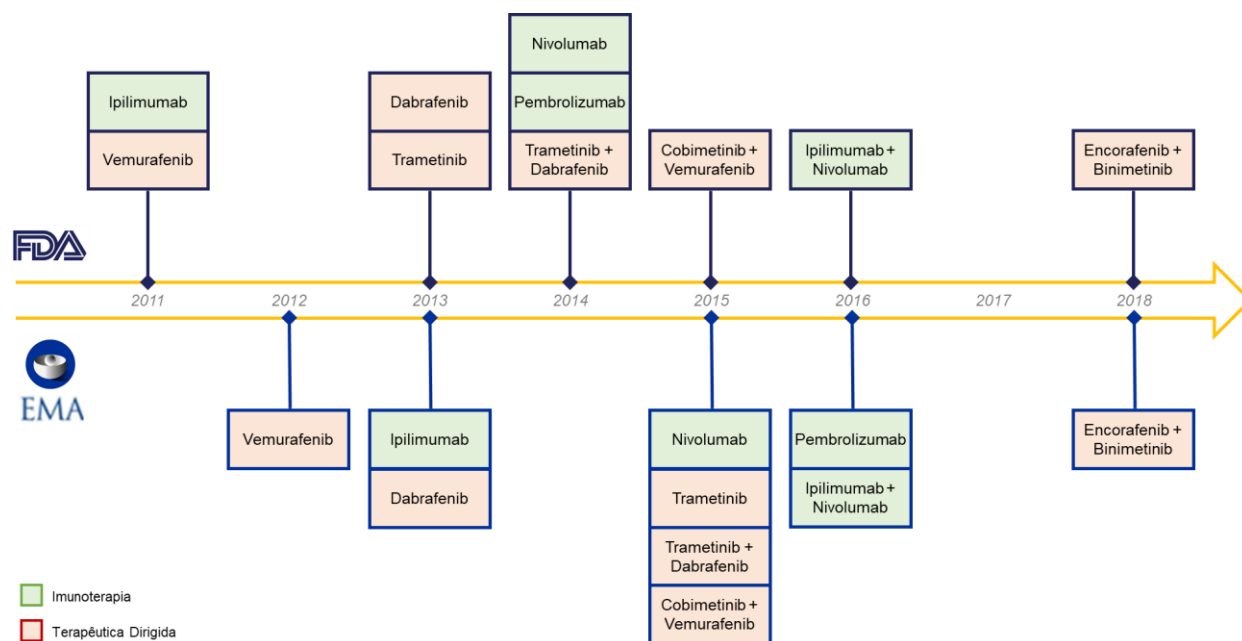


Figura 4 – Cronologia da aprovação pela FDA e pela EMA das terapêuticas disponíveis até à atualidade para o melanoma metastático com mutação BRAF.

Atualmente estão disponíveis vários padrões de tratamento de primeira linha para o melanoma metastático BRAF mutado: anti-PD-1 em monoterapia (nivolumab e pembrolizumab), combinação de anti-PD-1 e anti-CTLA-4 (nivolumab associado a ipilimumab), inibidores BRAF (vemurafenib e dabrafenib) e inibidores MEK (trametinib) em monoterapia ou em combinação (dabrafenibe com trametinibe, vemurafenibe com cobimetinibe e encorafenibe com binimetinibe).

Com base nos estudos clínicos desenvolvidos, a combinação de inibidores BRAF e MEK mostrou vantagem sobretudo no facto de apresentar taxas de resposta mais altas e permitir um rápido controlo tumoral. No entanto, a durabilidade da resposta é limitada, que foi demonstrada pelos diversos estudos em que a sobrevivência livre de recorrência foi de aproximadamente 12 meses e a sobrevivência global de 24 meses, o que reflete a aquisição de mecanismos de resistência na maioria dos doentes, sobretudo por reativação da via MAPK. Pelo contrário, a imunoterapia, apesar de ter um início de ação mais lento comparativamente

à terapêutica dirigida, é responsável por respostas sustentadas e duráveis a longo prazo, por conseguir manter uma memória imunológica contra o tumor. Este facto é apoiado pela manutenção da resposta após a interrupção da imunoterapia.(70)

As diferenças entre as duas terapêuticas podem ser constatadas através das curvas de sobrevivência livre de recorrência e de sobrevivência global. No caso dos inibidores BRAF e MEK, as curvas de SLR são inicialmente melhores, contrariamente às curvas de SG, que são superiores com a imunoterapia. Um exemplo disto é a taxa de SG aos 3 anos ser de 58% com a combinação de nivolumab e ipilimumab, no estudo CheckMate-037, e ser de 37,4% com vemurafenib e cobimetinib em associação, no estudo coBRIM.

A decisão sobre a terapêutica sistémica de primeira linha a instituir nos doentes com melanoma metastático com mutação BRAF ainda permanece incerta. No entanto, nos casos de doença sintomática, com grande carga tumoral e com um rápido ritmo de progressão, associada a metástases no sistema nervoso central (SNC), tem-se optado por tratar com a combinação de inibidores BRAF e inibidores MEK, assim como nos doentes que progrediram após terapêutica inicial com imunoterapia. Pelo contrário, nos doentes que têm um bom estado geral, sem metástases no SNC e em que não é necessário um controlo rápido da doença por apresentarem uma carga tumoral limitada e um ritmo mais lento de progressão, a terapêutica com inibidores do *checkpoint* imunológico é a preferida. É importante ainda referir que a rápida progressão tumoral está associada a fatores como o nível elevado de LDH, ECOG (do inglês *Eastern Cooperative Oncology Group*) ≥ 1 e a presença de metástases cerebrais.(3,71)

Alguns estudos demonstraram ainda que o início do tratamento com inibidores da via MAPK pode reduzir a resposta subsequente da imunoterapia. Um desses é o KEYNOTE-006 (pembrolizumab *versus* ipilimumab), em que os doentes com melanoma BRAF mutado, sem tratamento prévio, apresentaram uma sobrevivência livre de recorrência mais longa do que os que tinham recebido previamente um inibidor BRAF (7 meses *versus* 2,8 meses, respetivamente). Por outro lado, há outros dados que sugerem que a imunoterapia em primeira linha não tende a afetar a terapêutica seguinte com inibidores BRAF.(3)

Muito se tem especulado sobre a possível combinação da imunoterapia e da terapêutica dirigida, que tem potencial para aumentar as taxas de resposta e contribuir para uma durabilidade das mesmas. Foi realizado, inicialmente, um estudo de fase I que testou a combinação de vemurafenib e ipilimumab, em doentes não previamente tratados. Pela toxicidade hepática grave teve que ser interrompido. Outro estudo de fase I foi desenvolvido com o intuito de avaliar a segurança da combinação de dabrafenib e ipilimumab, com e sem

trametinib. Como alguns doentes do braço triplo de tratamento apresentaram colite com perfuração, o estudo acabou por ser encerrado.(26,72)

Outro estudo de fase II, KEYNOTE-022, teve como objetivo avaliar a combinação tripla de dabrafenib, trametinib e pembrolizumab. Contudo, os resultados demonstraram não haver melhoria significativa da taxa de resposta, da sobrevivência livre de recorrência e da sobrevivência global. Associadamente apresentava maior número de efeitos adversos, pelo que esta combinação não foi aprovada.

O estudo IMspire 150 de fase III avaliou a combinação de vemurafenib, cobimetinib com e sem atezolizumab (anti-PD-L1). Após um acompanhamento médio de 18,9 meses, os resultados demonstraram uma melhoria da sobrevivência livre de recorrência com atezolizumab (15,1 meses) do que sem este fármaco (10,6 meses). Por outro lado, a combinação tripla foi associada a um aumento ligeiro da incidência de efeitos adversos de grau 3-4 (79% *versus* 73% do grupo sem atezolizumab). Os dados disponibilizados demonstram que a associação de atezolizumab é uma opção de tratamento segura e eficaz para os doentes com melanoma metastático BRAF mutado, no entanto, é necessário aguardar por novas atualizações após a conclusão do estudo, que estima-se que ocorra em 2023.(73)

O estudo IMMU-TARGET está ainda a decorrer e pretende demonstrar a eficácia da terapêutica tripla de encorafenib, binimetinib e pembrolizumab no melanoma metastático BRAF mutado. A data estimada para a conclusão primária deste estudo é em dezembro de 2020.²

COMBI-I de fase III é outro estudo em andamento, que está a analisar a associação de espartalizumab (anti-PD-1) ao dabrafenib e trametinib. Ainda não estão disponíveis resultados e estima-se que a data de conclusão deste estudo seja em julho de 2023.³

Com o objetivo de decidir qual a terapêutica de primeira linha no melanoma metastático com mutação BRAF, diversos ensaios clínicos estão a estudar o sequenciamento de imunoterapia e terapêutica dirigida e vice-versa, dos quais são de salientar os seguintes: DREAMseq (dabrafenib e trametinib seguido de ipilimumab e nivolumab e sequência inversa), SECOMBIT (encorafenib e binimetinib seguido de ipilimumab e nivolumab e o inverso) e ImmunoCobiVem (vemurafenib e cobimetinib seguido de atezolizumab e o contrário).(73) Com os resultados destes estudos, espera-se que ajudem a orientar melhor as decisões

² Informação recolhida em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02902042> (Consultado em 6-12-2020).

³ Informação recolhida em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02967692> (Consultado em 6-12-2020).

relativamente ao tratamento do melanoma metastático com mutação BRAF que, até à elaboração desta revisão da literatura, permanece incerto.

5 CONCLUSÃO

O melanoma metastático tem sido associado a muito mau prognóstico, apresentando elevada mortalidade por cancro. No entanto, uma melhor compreensão da biologia molecular do tumor, nomeadamente no que diz respeito à via MAPK e às mutações BRAF, tem permitido o desenvolvimento de novas terapêuticas, que têm contribuído para uma alteração drástica do prognóstico destes doentes.

Atualmente, os tratamentos disponíveis para o melanoma metastático BRAF mutado consistem em imunoterapia (anti-PD-1 e anti-CTLA-4) e em terapêutica dirigida (inibidores BRAF e inibidores MEK), que têm demonstrado resultados promissores.

O grande desafio do tratamento destes doentes continua a ser ao nível das resistências adquiridas com os inibidores BRAF e MEK, que não permitem controlo tumoral a longo prazo, e ao nível das taxas de resposta inicial baixas com a imunoterapia, apesar de conseguirem manter respostas duráveis. Portanto, a escolha do tratamento de primeira linha permanece controverso.

Novas combinações de fármacos, sobretudo terapêutica dirigida associada a imunoterapia, assim como estudos de sequenciação estão em andamento em vários ensaios clínicos. Para além disto é necessário, ainda, identificar e explorar biomarcadores que possam ajudar a decidir qual a melhor terapêutica a instituir em cada doente de forma individual, permitindo, desta forma, uma abordagem personalizada. Ter em consideração fatores como comorbilidades do doente, tolerância à toxicidade das terapêuticas e parâmetros clínicos nomeadamente o nível de LDH, o *status* funcional e a presença ou não de doença metastática no SNC, podem ajudar na decisão do melhor tratamento de primeira linha a ser instituído.

Em conclusão, espera-se que, num futuro próximo, os resultados dos estudos clínicos que estão a ser desenvolvidos permitam tirar novas conclusões e definir com mais clareza qual o melhor tratamento a ser instituído como primeira linha nos doentes com melanoma metastático com mutação BRAF, culminando, assim, numa melhoria substancial do prognóstico.

6 AGRADECIMENTOS

Deixo um especial agradecimento:

À Doutora Ana Brinca, pela sua orientação, disponibilidade e colaboração, fundamentais para a elaboração desta revisão.

Aos meus amigos, que partilharam comigo estes 6 anos de curso.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e incentivo que sempre me deram.

E, em especial, ao Alex, pelo apoio, motivação, compreensão e paciência que tem demonstrado ao longo do meu percurso académico.

O meu mais sincero obrigada,

Sofia Rodrigues

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwong A, Sanlorenzo M, Rappersberger K, Vujic I. Update on advanced melanoma treatments : small molecule targeted therapy , immunotherapy , and future combination therapies. 2017; doi: 10.1007/s10354-016-0535-1
2. Leonardi GC, Falzone L, Salemi R, Zanghì A, Spandidos DA, Mccubrey JA, et al. Cutaneous melanoma: From pathogenesis to therapy (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(4):1071–80. doi: 10.3892/ijo.2018.4287
3. Vanella V, Festino L, Trojaniello C, Vitale MG, Sorrentino A, Paone M, et al. The Role of BRAF-Targeted Therapy for Advanced Melanoma in the Immunotherapy Era. 2019;1–11.
4. Bomar L, Senithilnathan A, Ahn C. Systemic Therapies for Advanced Melanoma. *Dermatol Clin* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.001>
5. Atkinson V. Recent advances in malignant melanoma. *Internal Medicine Journal*. 2017;47:1114–21. doi: 10.1111/imj.13574
6. Arch V, Melis C, Rogiers A, Bechter O, Oord JJ Van Den. Molecular genetic and immunotherapeutic targets in metastatic melanoma. 2017; doi: 10.1007/s00428-017-2113-3
7. Broman KK, Dossett LA, Sun J, Eroglu Z. Update on BRAF and MEK inhibition for treatment of melanoma in metastatic, unresectable, and adjuvant setting. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2019;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1607289>
8. Tétu P, Baroudjian B, Céleste L. Targeting BRAF and MEK inhibitors in melanoma in the metastatic, neoadjuvant and adjuvant setting. 2020;1–6. doi: 10.1097/CCO.0000000000000614
9. Sun J, Carr MJ. Principles of Targeted Therapy for Melanoma. 2019; doi: 10.1016/j.suc.2019.09.013
10. Sanches MM, Almeida LS De, Freitas JP. Genes e Melanoma. *Revista SPDV*. 2017;75(April):231–8.
11. Wong DJL, Ribas A. Targeted Therapy for Melanoma. Springer International Publishing Switzerland; 2016; :251–62. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_10
12. Cosgarea I, Ritter C, Becker JC, Schadendorf D. Update on the clinical use of kinase

- inhibitors in melanoma. *Journal of the German Society of Dermatology*; 2017;887–93. doi: 10.1111/ddg.13321
13. AJCC Melanoma of the Skin Staging 8th Edition. 2017;2017.
 14. Moreira RS, Bicker J, Musicco F, Pereira AMPT. Anti-PD-1 immunotherapy in advanced metastatic melanoma: State of art and future challenges [Internet]. *Life Sciences*. Elsevier Inc; 2019. 117093 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117093>
 15. Redman JM, Gibney GT, Atkins MB. Advances in immunotherapy for melanoma. *BMC Med* [Internet]. 2016;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0571-0>
 16. Johnson DB, Pollack MH, Sosman JA. Emerging Targeted Therapies for Melanoma. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2016;8214(May):0–36. doi: 10.1080/14728214.2016.1184644
 17. Callahan MK, Flaherty CR, Postow MA. Checkpoint Blockade for the Treatment of Advanced Melanoma. Springer International Publishing Switzerland. 2016; 231–50. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_9
 18. Koppolu V, Rekha Vasigala VK. Checkpoint immunotherapy by nivolumab for treatment of metastatic melanoma. *J Can Res Ther* 2018;14:1167-75. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_1290_16
 19. Marques Link RD, Garicochea B, de Paula Costa RL. Cancer immunology and melanoma immunotherapy*. *An Bras Dermatol*. 2017; 92(6); 830–5.
 20. Queirolo P, Boutros A, Tanda E, Spagnolo F, Quaglino P. Immune-checkpoint inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: a model of cancer immunotherapy. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2019;(August):0–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semancer.2019.08.001>
 21. Oliva ICG, Alqusairi R. Immunotherapy for Melanoma. Springer Nature Switzerland AG; 2018:43–63.
 22. George DD, Armenio VA, Katz SC. Combinatorial immunotherapy for melanoma. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;24(3):141–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cgt.2016.56>
 23. Callahan MK. Immune Checkpoint Therapy in Melanoma. *The Cancer Journal*. 2016;22(2):73–80.
 24. Herrscher H, Robert C. Immune checkpoint inhibitors in melanoma in the metastatic,

- neoadjuvant, and adjuvant setting. *Curr Opin Oncol* 2019, 31:000–000; doi: 10.1097/CCO.0000000000000610
25. Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ, Davis LE, Shalin SC, Tackett AJ. Current state of melanoma diagnosis and treatment. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2019;0(0):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1640032>
 26. Malissen N, Jacques J. Metastatic Melanoma: Recent Therapeutic Progress and Future Perspectives. *Drugs* [Internet]. 2018;78(12):1197–209. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0945-z>
 27. Mitchell TC, Feld E. Immunotherapy in melanoma. *Future Medicine*. 2018;10:987–98.
 28. Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin N Am*. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.009>
 29. Achkar T, Tarhini AA. The use of immunotherapy in the treatment of melanoma. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10:88; doi: 10.1186/s13045-017-0458-3
 30. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - ipilimumab. 2011;1–32. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125377s087lbl.pdf
 31. Maio M, Grob J, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; doi: 10.1200/JCO.2014.56.6018
 32. Ascierto PA, Vecchio M Del, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2017;2045(17):1–12. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0
 33. Franklin C, Livingstone E, Roesch A, Schilling B, Schadenforf D. Immunotherapy in melanoma: Recent advances and future directions. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017;43(3):604–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.07.145>
 34. Gomes F, Serra-bellver P, Lorigan P. The role of nivolumab in melanoma. *Future Oncology*. 2018; doi: 10.2217/fon-2017-0484
 35. Weber JS, Angelo SPD, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*

- Oncology. 2015;2045:1–10. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
36. Amaral T, Meraz-torres F, Garbe C. Immunotherapy in managing metastatic melanoma: Which treatment when? *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2017;2598. doi: 10.1080/14712598.2017.1378640
 37. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - nivolumab. 2018;1–83. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125554s070lbl.pdf
 38. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. 2019;
 39. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J, Mortier L, 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* [Internet]. 2019;4(19):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30388-2)
 40. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - pembrolizumab. 2020; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf
 41. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Jr CLS, Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;4(CheckMate 064):1–13.
 42. Larkin J, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;1–11. doi: 10.1056/NEJMoa1910836
 43. Hodi FS, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;(CheckMate 067):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30700-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30700-9)
 44. Larkin J, Chiarion-sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015; doi: 10.1056/NEJMoa1504030

45. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann KF, McDermott DF, et al. Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;1–11. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30366-7
46. Long G V, Atkinson V, Cebon JS, Jameson MB, Fitzharris BM, Mcneil CM, et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): an open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;1(17):1–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30428-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30428-X)
47. Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, Hogg D, et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation–positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomised BRIM-3 study. 2017.
48. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - vemurafenib. 2017;1–21. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202429s012lbl.pdf
49. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - dabrafenib. 2018; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202806s008lbl.pdf
50. Hauschild A, Ascierto PA, Schadendorf D, Jacques J, Ribas A, Kiecker F, et al. Long-term outcomes in patients with BRAF V600-mutant metastatic melanoma receiving dabrafenib monotherapy: Analysis from phase 2 and 3 clinical trials. *Eur J Cancer*. 2020;125(October 2019):114–20. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.033
51. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Strudel M, Ascierto PA. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(6):745–54. doi: 10.1007/s40257-017-0292-y
52. Robert C, Flaherty K, Nathan P, Hersey P, Garbe C, Milhem M, et al. Five-year outcomes from a phase 3 METRIC study in patients with BRAF V600 E/K - mutant advanced or metastatic melanoma. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019;109:61–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.015>
53. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - trametinib. 2018; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204114s007lbl.pdf
54. Long G V, Eroglu Z, Infante J, Patel S, Daud A, Johnson DB, et al. Long-Term Outcomes

- in Patients With BRAF V600 – Mutant Metastatic Melanoma Who Received Dabrafenib Combined With Trametinib. *J Clin Oncol*. 2018;36(7). doi: 10.1200/JCO.2017. 74.1025
55. Sileni VC, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;1–11.
 56. Dhillon S. Dabrafenib plus Trametinib: a Review in Advanced Melanoma with a BRAF V600 Mutation. *Target Oncol* [Internet]. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11523-016-0443-8>
 57. Simeone E, Grimaldi AM, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA. Combination Treatment of Patients with BRAF-Mutant Melanoma: A New Standard of Care. *BioDrugs*. Springer International Publishing Switzerland. 2017; doi: 10.1007/s40259-016-0208-z
 58. Spain L, Julve M, Larkin J. Combination dabrafenib and trametinib in the management of advanced melanoma with BRAFV600 mutations. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(7):1031–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1168805>
 59. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - cobimetinib. 2015;1–19. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206192s000lbl.pdf
 60. Ribas A, Daud A, Pavlick AC, Gonzalez R, Lewis KD, Hamid O, et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase Ib Study (BRIM7) of Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutant Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2019;1–9.
 61. Keating GM. Cobimetinib Plus Vemurafenib: A Review in BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma. *Drugs*. Springer International Publishing Switzerland. 2016;76(5):605–15. doi: 10.1007/s40265-016-0562-7
 62. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maria A, et al. 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;2045(16):1–13. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X
 63. Boespflug A, Thomas L. Cobimetinib and vemurafenib for the treatment of melanoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016;17(7):1005–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1168806>
 64. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib

- plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2018;2045(18):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30142-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30142-6)
65. Trojaniello C, Festino L, Vanella V, Ascierto PA. Encorafenib in combination with binimetinib for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1570847>
 66. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M, et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;126:33–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016>
 67. Gogas HJ, Flaherty KT, Dummer R, Ascierto PA, Arance A, Mandala M, et al. Adverse events associated with encorafenib plus binimetinib in the COLUMBUS study: incidence, course and management. *Eur J Cancer* [Internet]. 2019;119(July):97–106. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.016>
 68. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - encorafenib. 2018; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210496s006lbl.pdf
 69. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information - binimetinib. 2018; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210498lbl.pdf
 70. Swe T, Kim KB. Update on systemic therapy for advanced cutaneous melanoma and recent development of novel drugs. *Clin Exp Metastasis* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10585-018-9913-y>
 71. Sullivan RJ, Atkins MB, Kirkwood JM, Agarwala SS, Clark JI, Ernstoff MS, et al. An update on the Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumor immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma: version 2.0. *J Immunother Cancer*. 2018;1–23.
 72. Mandalà M, Rutkowski P. Rational combination of cancer immunotherapy in melanoma. Springer-Verlag GmbH Germany. 2018; doi: 10.1007/s00428-018-2506-y
 73. Rutkowski P, Demidov L, Manikhas GM, Yan Y, Huang K, Uyei A, et al. Atezolizumab,

vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation- positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10240):1835–44. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30934-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30934-X)