



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

EDUARDO DAVID GOMES DE SOUSA

**COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O MELANOMA
AVANÇADO: metanálise em rede**

Rio de Janeiro

2019

EDUARDO DAVID GOMES DE SOUSA

**COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O MELANOMA
AVANÇADO: metanálise em rede**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação – Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como pré-requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde

Orientadora:

Dra. Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Rio de Janeiro

2019

EDUARDO DAVID GOMES DE SOUSA

**COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS PARA O MELANOMA
AVANÇADO: metanálise em rede**

Aprovada em:

Banca Examinadora:

Prof. Dr^a. Luciene Fontes Schluckebier Bonan (Orientadora)
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura (Presidente)
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Prof. Dr. Arn Migowski Rocha dos Santos (Membro interno)
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

Prof. Dr^a. Renata Leborato Guerra (Membro externo)
Instituto Nacional do Câncer – INCA

Prof. Dr^a. Maria Cristina Caetano Kuschnir (Membro interno - Suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

Prof. Dr. Ricardo Ribeiro Alves Fernandes (Membro externo - Suplente)
Universidade Estadual do Rio de Janeiro - UERJ

S725c Sousa, Eduardo David Gomes de.

Comparação de múltiplos tratamentos para o melanoma avançado: metanálise em rede / Eduardo David Gomes de Sousa – Rio de Janeiro, 2019.

108 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Antineoplásicos, Eficácia. 2. Metanálise em rede I. Título.

A minha mãe, Adriana, In Memoriam, pela
inspiração imortal na busca sempre
saudável pelo conhecimento, e ao meu pai,
José Eduardo, meu maior torcedor e
bússola moral.

AGRADECIMENTOS

À equipe de docentes e pesquisadores do Programa no INC, especialmente à Dra. Marisa Santos e ao Dr. Bernardo Tura, pela oportunidade, pelo acolhimento, pela confiança e pela compreensão diante das minhas demandas concorrentes no dia a dia do Ministério da Saúde.

À Dra. Luciene Fontes Schluckebier Bonan, minha orientadora, pelas dicas valiosas em todas as etapas do trabalho e por me instruir com paciência e precisão sempre que solicitada.

Ao Dr. Carlos Magliano, por revisar parte do trabalho e sugerir alterações relevantes.

Ao Me. Marcelo Goulart Correia, por me ensinar com toda a serenidade e prontidão o protocolo frequentista desenvolvido para a condução de metanálises em rede no INC.

Aos membros das bancas de qualificação e de defesa, Dr. Bernardo Tura, Dra. Renata Guerra, Dr. Arn Migowski, Dra. Cristina Kuschnir e Dr. Ricardo Fernandes, por disponibilizarem tempo e energia valiosos.

Ao Ministério da Saúde, especialmente aos superiores e colegas da Coordenação-Geral de Atenção Especializada, por apoiarem minha dedicação às aulas presenciais e às horas necessárias para a execução das atividades e do projeto de pesquisa.

Aos amigos mais especiais e íntimos, por entenderem minha falta em um sem número de momentos importantes e descontraídos.

A minha família, especialmente ao meu pai, irmão, avós, tias e primos, por abraçarem com complacência e incentivo meu empenho nessa empreitada, tendo que lidar, no processo, com minha ausência em tantas ocasiões.

E a essa grande Força Superior que eu acredito reger nossos dias, por toda a energia compartilhada comigo para que eu pudesse concluir mais essa tarefa.

“É parte da cura o desejo de ser curado”

Sêneca

RESUMO

O melanoma é uma neoplasia maligna e constitui a forma mais agressiva do câncer de pele, responsável por mais de 60 mil óbitos no mundo em 2018 e mais de 6 mil casos novos por ano estimados para o Brasil. Até recentemente não havia demonstração de melhoria nos desfechos de eficácia para pacientes com melanoma avançado com nenhuma droga. Entretanto, as alternativas para o tratamento do melanoma avançado cresceram com o desenvolvimento e registro de novas abordagens – as imunoterapias e as terapias alvo. Esses medicamentos inovadores agem por meio de dois mecanismos, a inibição dos freios de resposta imune antitumoral – ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe – e a atuação direta sobre alvos moleculares que possibilitam a evolução da doença – vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe e cobimetinibe. O objetivo deste trabalho é comparar a eficácia desses agentes como primeira linha de tratamento para o melanoma avançado. Para tanto, foi realizada revisão sistemática da literatura com o propósito de identificar ensaios clínicos randomizados cuja abordagem envolve essas intervenções como primeira linha terapêutica para a condição. Dez artigos correspondendo a dez ensaios clínicos randomizados comparando pares distintos de tratamento atenderam aos critérios de elegibilidade pré-determinados e tiveram suas informações extraídas. Desse total, as estimativas de efeito (*hazard ratio*) relativas aos desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de nove ensaios seguiram para a etapa de síntese quantitativa, no caso, a metanálise em rede. Os dados obtidos foram trabalhados no pacote estatístico R por meio de um protocolo frequentista desenvolvido de acordo com o trabalho de Rücker e Schwarzer, os quais introduziram um parâmetro análogo frequentista àquele da perspectiva Bayesiana mais usualmente empregada nas metanálises em rede. O tratamento estatístico resultou em duas redes de comparação indireta, uma para cada desfecho, além de estimativas de efeito resultantes da combinação das evidências diretas com as evidências indiretas as quais permitiram o ranqueamento dos tratamentos de acordo com a sua eficácia. O método empregado confirma achados de outras publicações, segundo as quais o paciente com melanoma avançado beneficia-se mais, na primeira linha terapêutica, com o tratamento combinado das opções de terapias alvo, seguido pela terapia isolada com esses agentes e, por último, com a combinação das alternativas de imunoterapia, todas elas significativamente superiores ao comparador comum do trabalho, o quimioterápico dacarbazina – tratamento sistêmico mais comumente disponibilizado no Sistema Único de Saúde. As limitações do método são ressaltadas com vistas a propiciar futuras considerações em trabalhos semelhantes, mas, de modo geral, o trabalho alcançou os objetivos propostos e pode vir a servir como subsídio para as entidades envolvidas na avaliação de tecnologias em saúde na condução de suas atividades.

Palavras-chave: Melanoma, Antineoplásicos, Eficácia, Meta-Análise em Rede.

ABSTRACT

Melanoma is a malignant neoplasm and the most aggressive type of skin cancer, responsible for more than 60,000 deaths worldwide and over 6,000 new cases in Brazil each year. Until recently there were no clinical trials demonstrating improvement of any treatment in the efficacy outcomes for malignant melanoma. However, therapeutic alternatives have been developed and registered – immunotherapy and targeted therapy being the latest options. These two classes of promising new strategies act by means of immune checkpoint inhibition – ipilimumab, nivolumab and pembrolizumab – and inhibition of molecular targets involved in the proliferation of tumor cells – vemurafenib, dabrafenib, trametinib and cobimetinib. The aim was to compare the efficacy of these agents as the first line of treatment for malignant melanoma. To this end, we performed a systematic literature review in order to identify randomized controlled trials whose approach involved these interventions applied as the first therapeutic line for malignant melanoma. Ten papers corresponding to ten randomized controlled trials comparing distinct pairs of treatments met predetermined eligibility criteria and had their information extracted. Quantitative synthesis was then applied to the hazard ratio (HR) estimates in nine of those studies in the form of network meta-analyses (NMA), considering overall survival and progression-free survival outcomes. Data obtained was processed in the R statistical package via a frequentist protocol developed in agreement with the methods described by Rücker and Schwarzer, who introduced a frequentist parameter analogous to that of a Bayesian usual perspective. Statistical treatment resulted in two indirect comparison networks, one for each outcome, and ranking of treatments according to their effectiveness due to the effect estimates resulting from the combination of direct and indirect evidence. The methods used confirm findings from other publications, according to which patients with malignant melanoma benefit most from combination and monotherapy of targeted therapy agents, respectively, followed by the combination of immunotherapy alternatives, all of these significantly superior to the common comparator of the network meta-analyses – systemic treatment most commonly available in the Brazilian Public Health System setting dacarbazine chemotherapy. We emphasized methodological limitations in order to provide future considerations in similar studies, but, in general, the strategy performed achieved the proposed objectives and may serve as a starting point so that entities involved with health technology assessment fulfill their assignment set.

Keywords: Melanoma, Antineoplastic Agents, Efficacy, Network Meta-Analysis

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Quadro 1 – Categorias do tumor primário de acordo com a AJCC..... | 18 |
| 2 | Quadro 2 – Categorias da disseminação para linfonodos regionais de acordo com a AJCC..... | 19 |
| 3 | Quadro 3 – Categorias de metástase à distância de acordo com a AJCC..... | 20 |
| 4 | Quadro 4 – Grupos de estadiamento clínico (cTNM) de acordo com a AJCC..... | 20 |
| 5 | Quadro 5 – Grupos de estadiamento clínico patológico (pTNM) de acordo com a AJCC..... | 21 |
| 6 | Figura 1 – Tipos de metanálise..... | 37 |
| 7 | Quadro 6 – Comparação entre as abordagens frequentista e Bayesiana na metanálise em rede..... | 45 |
| 8 | Quadro 7 – Fluxo da informação da revisão sistemática realizada..... | 55 |
| 9 | Quadro 8 – Títulos dos dez artigos selecionados para a realização da extração de dados..... | 56 |
| 10 | Quadro 9 – P-score por tratamento para o desfecho sobrevida global..... | 60 |
| 11 | Quadro 10 – Tabela de classificação (league table) por tratamento para o desfecho sobrevida global..... | 60 |
| 12 | Figura 2 – Rede de comparações diretas para o desfecho sobrevida global..... | 61 |
| 13 | Figura 3 – Forest plot do HR global por tratamento para o desfecho sobrevida global.... | 61 |
| 14 | Quadro 11 – P-score por tratamento para o desfecho sobrevida livre de progressão..... | 62 |
| 15 | Quadro 12 – Tabela de classificação (league table) por tratamento para o desfecho sobrevida livre de progressão..... | 63 |
| 16 | Figura 4 – Rede de comparações diretas para o desfecho sobrevida livre de progressão..... | 63 |
| 17 | Figura 5 – Forest plot do HR global por tratamento para o desfecho sobrevida livre de progressão..... | 64 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| a-IFN | alfainterferona |
| AJCC | <i>American Joint Committee on Cancer</i> |
| ANVISA | Agência Nacional de Vigilância Sanitária |
| CADTH | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> |
| cTNM | estadiamento clínico |
| CONITEC | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS |
| CTLA-4 | antígeno 4 associado com linfócito T citotóxico (<i>cytotoxic T-lymphocyte antigen 4</i>) |
| CVD | cisplatina, vinblastina e dacarbazina |
| DDT | Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas |
| DTIC | dacarbazina |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FDA | <i>Food and Drug Administration</i> |
| gp100 | glicoproteína 100 |
| HR | razão de risco (<i>hazard ratio</i>) |
| IARC | <i>International Agency for Research on Cancer</i> |
| IgG | imunoglobulina G |
| INCA | Instituto Nacional de Câncer |
| LDH | enzima lactato desidrogenase |
| mABs | anticorpos monoclonais |
| MAPK | proteína cinase ativada por mitógeno (<i>mitogen activated protein kinase</i>) |
| mm ² | milímetro quadrado |
| NICE | <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> |
| NOMA | <i>Norwegian Medicines Agency</i> |
| PD-1 | co-receptor imune morte programada 1 |
| PD-L1 | ligante de morte celular programada 1 |
| PD-L2 | ligante de morte celular programada 2 |
| PLS | pesquisa de linfonodo sentinela |
| pTNM | estadiamento clínico patológico |
| QoL | qualidade de vida (<i>quality of life</i>) |

| | |
|-------|----------------------------------------------------------------|
| RR | risco relativo |
| SNC | sistema nervoso central |
| SUCRA | Surface Under the Cumulative Ranking curve |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TC | tomografia computadorizada |
| TNM | Classificação dos Tumores Malignos – Tumor-Linfonodo-Metástase |
| Tregs | células T regulatórias |
| UICC | <i>Union International for Cancer Control</i> |
| UV | ultravioleta |

SUMÁRIO

| | |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 1 INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 16 |
| 2.1 ASPECTOS CLÍNICOS DO MELANOMA | 16 |
| 2.2 ASPECTOS TERAPÊUTICOS DO MELANOMA | 22 |
| 2.3 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MELANOMA AVANÇADO | 26 |
| 2.4 COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS E METANÁLISE EM REDE | 35 |
| 3 OBJETIVOS | 47 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 47 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 47 |
| 4 METODOLOGIA | 48 |
| 4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA | 48 |
| 4.2 COMPARAÇÃO INDIRETA | 51 |
| 5 RESULTADOS | 54 |
| 5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA | 54 |
| 5.2 COMPARAÇÃO INDIRETA | 58 |
| 5.2.1 SOBREVIDA GLOBAL | 59 |
| 5.2.2 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 62 |
| 6 DISCUSSÃO | 65 |
| 7 CONCLUSÕES | 73 |
| 8 REFERÊNCIAS | 75 |
| 9 APÊNDICE | 86 |
| 10 ANEXO | 106 |

1 INTRODUÇÃO

O melanoma é uma neoplasia maligna e constitui a forma mais agressiva do câncer de pele, sendo mais prevalente nas populações de pele clara com maior exposição aos raios solares¹.

O câncer de pele tem início quando os tipos celulares da epiderme se proliferam de forma desordenada, invadindo tecidos e órgãos. Como os tipos de células dessa camada são distintos, distintos são também os tipos de câncer de pele, sendo os mais comuns o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o melanoma, também chamado de melanoma cutâneo ou melanoma maligno de pele².

Os melanomas malignos de pele desenvolvem-se a partir dos melanócitos, as células produtoras do pigmento melanina. Podem surgir em qualquer porção da pele, mas são mais frequentes no tronco, no sexo masculino, e nos membros inferiores, no sexo feminino, além de serem comuns na cabeça e no pescoço. Apesar do melanoma ser mais prevalente em adultos brancos, ele também acomete pessoas com a pele escura. E, ainda que seja menos comum do que o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular, ele é mais agressivo, dado o seu maior potencial metastático³.

A principal causa associada ao desenvolvimento de câncer de pele é a exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV), estando as queimaduras solares durante a infância mais relacionadas à origem do melanoma⁴. Outros fatores de risco incluem a cor clara dos olhos, cabelos e pele, história familiar ou pessoal prévia de câncer de pele, imunodepressão, seja por doenças ou por uso de imunossuppressores, e, para o melanoma em específico, a presença de muitos nevos, considerados lesões pré-malignas. Existem também os fatores de risco oriundos de fatores ambientais e ocupacionais, como, por exemplo, é o caso dos trabalhadores expostos a determinadas substâncias, como arsênico, piche, óleos minerais e óleos de xisto, além daqueles que trabalham ao ar livre e, por isso, têm maior exposição à radiação solar⁵.

No que tange à epidemiologia da doença, foram estimados, para o ano de 2018, 287.123 novos casos de melanoma em todo o mundo, tratando-se da 21ª neoplasia mais frequente, bem como a 24ª mais mortal, com estimativa de 60.712 óbitos no mundo no mesmo ano⁶. Nos Estados Unidos da América (EUA), o melanoma representa o sexto câncer mais comum tanto em homens quanto em mulheres, com

91.270 novos casos estimados para o ano de 2018⁷. A Nova Zelândia e a Austrália figuram como os dois países com o maior índice de suscetibilidade ao câncer de pele, sendo que o melanoma cutâneo é a quarta neoplasia mais diagnosticada nesses países^{8,9}. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 2.920 casos novos em homens e 3.340 casos novos em mulheres para o ano de 2018, sendo as maiores taxas estimadas para a região sul do país¹⁰.

O sistema de estadiamento mais comumente utilizado para o melanoma é aquele preconizado pela *Union International for Cancer Control* (UICC), o Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. Em linhas gerais, o T representa o alcance do tumor primário, o N o comprometimento de linfonodos regionais e o M a presença de metástases à distância. Na representação do estadiamento por esse sistema, números ou letras após o T, o N e o M detalham cada uma das dimensões, compondo os graus da doença, de forma que números maiores representam lesões mais avançadas. Da combinação das categorias T, N e M surgem os estádios, que no caso do melanoma vão do I ao IV, sendo o estágio IV aquele conhecido por melanoma metastático¹¹.

No melanoma avançado, isto é, aquelas lesões de estágio III ou IV, a cirurgia é uma possibilidade terapêutica com benefícios limitados, de maneira que a sua realização objetiva o controle da progressão da doença, ou, ainda, a prevenção ou o alívio de sintomas, o que contribui para a melhoria da qualidade de vida do indivíduo, sendo, contudo, bastante improvável que a ressecção cirúrgica seja curativa¹². Assim, esses estádios da doença são reconhecidos como de padrão irressecável, ou seja, inoperáveis em razão de condições técnicas determinadas, tais como a presença de invasão tecidual avançada, ou porque os pacientes não têm condições físicas para se submeterem ao procedimento, motivo pelo qual outras alternativas terapêuticas são necessárias.

A dacarbazina (DTIC) segue sendo considerada como tratamento de primeira linha para a doença metastática no Sistema Único de Saúde (SUS). Entretanto, ainda que se trate de um medicamento com bom perfil de tolerabilidade, ela apresenta pouca eficácia paliativa e pouco benefício para a sobrevida, além de taxas de resposta global baixas, da ordem de 7,2% a 12%¹³.

Até 2010 não havia sido demonstrada evolução na sobrevida global de pacientes com melanoma avançado com nenhuma droga em ensaios clínicos, sendo os avanços limitados ao emprego da interferona como droga adjuvante¹⁴. De fato, até

2011 apenas duas drogas tinham aprovação junto ao *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, para o tratamento do melanoma metastático, a dacarbazina e a interleucina 2¹⁵.

A probabilidade de sobrevida em cinco anos dos pacientes com melanoma metastático não candidatos à ressecção cirúrgica gira em torno de 5% a 20%, de acordo com o sítio da doença¹⁶. As alternativas terapêuticas sistêmicas, de cunho paliativo, têm sido desenvolvidas e testadas com vistas a ampliar os desfechos de sobrevida, portanto.

O arsenal terapêutico foi incrementado com a incorporação do ipilimumabe, um anticorpo monoclonal que demonstrou melhora na sobrevida global de pacientes com melanoma irressecável ou metastático em ensaios clínicos de fase III, tendo sido aprovado em 2011 nos Estados Unidos e na União Europeia para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático^{17,18}.

Em seguida, três drogas com mecanismos de ação do tipo terapia alvo, isto é, dirigidas para atuar sobre alvos moleculares específicos, foram aprovadas nos EUA e na Europa – o vemurafenibe, também em 2011, para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático com a mutação BRAF V600E e, em 2013, o inibidor de BRAF dabrafenibe e o inibidor de MEK trametinibe, de forma que para esses dois últimos também foi aprovada pelo FDA a terapia combinada^{19,20,21,22}.

Algumas agências regulatórias e de avaliação de tecnologias em saúde, tais como o *National Institute for Health and Clinical Excellence*^{23,24,25,26} e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*²⁷, já conduziram alguns estudos de comparações diretas com as drogas disponíveis em seus respectivos territórios para o tratamento do melanoma metastático. Esse tipo de avaliação propiciou a elaboração de diretrizes para o tratamento do melanoma em alguns cenários²⁸.

Existem, ainda, avaliações que comparam os distintos agentes por meio de estratégias de comparação indireta, como é o caso do estudo apresentado por Pike et al., da *Norwegian Medicines Agency* (NOMA), que buscou avaliar o custo-efetividade de sete drogas no contexto norueguês mediante metanálise em rede, tendo a dacarbazina como comparador comum²⁹.

O objetivo deste trabalho é comparar a eficácia dos medicamentos mais recentemente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) como primeira linha de tratamento para o melanoma avançado, considerando a inovação e a perspectiva que as alternativas trazem na repercussão do tratamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS DO MELANOMA

Entre as neoplasias cutâneas estão o carcinoma basocelular, o carcinoma espinocelular e o melanoma, os quais correspondem a mais de 90% das lesões malignas desse órgão. Ainda que os tipos não-melanoma tenham a sua importância clínica e epidemiológica, justamente por comporem os tipos de câncer mais frequentes em muitas localidades, é o melanoma que chama atenção por sua agressividade – estima-se que, embora represente apenas 5% de todos os tumores malignos da pele, ele seja responsável por 85% das mortes causadas pelo câncer de pele³⁰.

O melanoma é uma lesão maligna originada a partir da proliferação desordenada dos melanócitos, as células produtoras do pigmento melanina. Os melanócitos estão situados na pele, em sua maior parte, mas também podem estar nos olhos, nos ouvidos, no trato gastrointestinal, nas leptomeninges e nas membranas mucosas orais e genitais. A sua conversão de células normais para células cancerígenas envolve processos multifatoriais de mutações genéticas progressivas capazes de afetar a proliferação e diferenciação celular³¹.

De fato, desde que o melanoma foi primeiramente descrito como doença pelo médico francês Rene Laennec, em 1812, tem sido amplo o reconhecimento desse câncer como um agravo fenotipicamente distinto das demais neoplasias cutâneas, tanto do ponto de vista das suas diversas manifestações quanto do seu comportamento biológico. Dessa maneira, as vias moleculares heterogêneas do melanoma e as suas características clínicas correspondentes ainda se encontram sob investigação em múltiplas frentes³².

Clinicamente, o melanoma geralmente se apresenta como uma lesão melanocítica que tem alterações de tamanho, forma ou cor em questão de semanas ou meses, ou, ainda, como um nevo já pré-estabelecido que passa a ter características distintas quando comparado com outros nevos sem histórico de alterações, ou, por fim, como um nevo recém-formado com aparência atípica ou crescimento acelerado. O diagnóstico diferencial do melanoma não é simples, tendo em vista a gama de condições que podem se manifestar por meio dos sinais

mencionados, mas é importante aliar o exame clínico ao uso do algoritmo ABCDE para fins de detecção precoce da doença³⁰.

Ao se empregar o método ABCDE para a investigação precoce, os indícios do melanoma são os seguintes: (i) Assimetria da lesão, (ii) com Bordos irregulares, sangramento, prurido, dor ou ulceração, (iii) alteração na Cor, (iv) com Diâmetro maior do que seis milímetros e (v) Evolução nas características da lesão ou nos seus sintomas, sendo importante nessa inspeção visual a comparação da lesão avaliada com outros sinais e nevos circunvizinhos³¹.

Como ferramenta auxiliar do exame físico, tem-se a dermatoscopia, método diagnóstico *in vivo* não invasivo por meio do qual é possível ampliar a imagem da lesão cutânea com o uso de um dermatoscópio, que torna a epiderme translúcida e mais visível à inspeção. Achados sugestivos do melanoma por meio dessa técnica incluem traços atípicos da melanina no contorno da lesão, bem como saturações de melanina em pontos aleatórios³⁰. A dermatoscopia complementa o exame clínico a olho nu, portanto, e permite agregar mais informações ao exame físico de forma a determinar as probabilidades de que a lesão cutânea observada seja verdadeiramente um melanoma.

Dentre as quatro tipologias mais comuns do melanoma, com distinções clínicas e histopatológicas, estão o melanoma tipo disseminação superficial, o lentigo maligno melanoma, o melanoma acral lentiginoso e o melanoma nodular^{13,31}.

O diagnóstico histopatológico da lesão inclui a análise de critérios, tais como a extensão do melanoma, a simetria e circunscrição dos bordos, o perfil de distribuição dos melanócitos, a atividade mitótica (número de mitoses por milímetro quadrado – mm²), a maturação celular, a comparação das fases de crescimento radial e vertical, a presença de ulceração, a verificação de regressão e a ocorrência de invasão angiolinfática^{13,33}.

O estadiamento do tumor constitui o principal fator prognóstico, e permite lançar mão de terapias direcionadas ao estágio do agravo, com maior chance para a obtenção de melhores desfechos. O sistema de estadiamento do melanoma cutâneo desenvolvido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) com base no Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos preconizado pela *Union International for Cancer Control* (UICC) é amplamente difundido e adotado, estando vigente a sua oitava edição^{34,35}.

A categoria T define as características do tumor primário, especialmente a profundidade da invasão tumoral a partir da epiderme, mensurada em milímetros, conhecida como índice de Breslow, bem como a ulceração. Constitui o fator prognóstico mais relevante, tendo relação direta com o risco de recorrência e de óbito, além do risco de comprometimento linfonodal. A ulceração e o número de mitoses superior a 1/mm² são fatores de pior prognóstico, especialmente em melanomas com espessura maior do que 1 mm¹³. As subcategorias T estão detalhadas no Quadro 1, a seguir:

Quadro 1. Categorias do tumor primário de acordo com a AJCC (adaptado de Gershenwald, 2017).

| Categoria T | Profundidade | Ulceração |
|-----------------------------------------------|----------------|----------------------------------|
| TX: profundidade do tumor primário não obtida | Não aplicável | Não aplicável |
| T0: não há evidência de tumor primário | Não aplicável | Não aplicável |
| Tis: melanoma <i>in situ</i> | Não aplicável | Não aplicável |
| T1 | ≤ 1,0 mm | Desconhecido ou não especificado |
| T1a | < 0,8 mm | Sem ulceração |
| T1b | < 0,8 mm | Com ulceração |
| | 0,8 a 1,0 mm | Com ou sem ulceração |
| T2 | > 1,0 a 2,0 mm | Desconhecido ou não especificado |
| T2a | > 1,0 a 2,0 mm | Sem ulceração |
| T2b | > 1,0 a 2,0 mm | Com ulceração |
| T3 | > 2,0 a 4,0 mm | Desconhecido ou não especificado |
| T3a | > 2,0 a 4,0 mm | Sem ulceração |
| T3b | > 2,0 a 4,0 mm | Com ulceração |
| T4 | > 4,0 mm | Desconhecido ou não especificado |
| T4a | > 4,0 mm | Sem ulceração |
| T4b | > 4,0 mm | Com ulceração |

A categoria N registra a disseminação do tumor tanto para os linfonodos regionais quanto para sítios locorregionais, as chamadas satelitoses, isto é, focos descontínuos de lesão localizados em um raio de até cinco centímetros do sítio do melanoma primário^{13,34}. São considerados a extensão do acometimento linfonodal e o número de nodos comprometidos. As satelitose e metástases em trânsito estão associadas a prognóstico negativo¹³.

O acometimento linfonodal é outro fator preditivo de prognóstico negativo do melanoma¹³. A biópsia de linfonodo sentinela é o método diagnóstico para a determinação do estágio, do prognóstico e da estimativa de eficácia de eventual terapia adjuvante, embora seu impacto sobre o prognóstico global seja incerto.

Geralmente é conduzida em lesões maiores do que um milímetro ou na presença de fatores de risco adicionais, tais como ulceração e atividade mitótica intensa³⁰. O quadro 2, a seguir, reproduz as subcategorias de N definidas de acordo com a classificação da AJCC:

Quadro 2. Categorias da disseminação para linfonodos regionais de acordo com a AJCC (adaptado de Gershenwald, 2017).

| Categoria N | Número de linfonodos regionais acometidos | Presença de satelitose ou metástase em trânsito |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| NX | Linfonodos regionais não avaliados | Não |
| N0 | Sem metástases regionais detectadas | Não |
| N1 | Um linfonodo acometido, ou qualquer número de satelitose ou metástases em trânsito sem linfonodos acometidos | |
| N1a | Um clinicamente oculto | Não |
| N1b | Um clinicamente detectado | Não |
| N1c | Sem acometimento de linfonodo regional | Sim |
| N2 | Dois ou três linfonodos acometidos, ou qualquer número de satelitose ou metástases em trânsito com um linfonodo acometido | |
| N2a | Dois ou três clinicamente ocultos | Não |
| N2b | Dois ou três clinicamente detectados | Não |
| N2c | Um clinicamente oculto ou clinicamente detectado | Sim |
| N3 | Quatro ou mais linfonodos acometidos, ou qualquer número de satelitose ou metástases em trânsito com dois ou mais linfonodos acometidos | |
| N3a | Quatro ou mais clinicamente ocultos | Não |
| N3b | Quatro ou mais, com ao menos um clinicamente detectado | Não |
| N3c | Dois ou mais clinicamente ocultos ou clinicamente detectados | Sim |

A categoria M, por sua vez, é a responsável por classificar a lesão de acordo com o número e localização de metástases à distância na presença de níveis normais ou alterados de enzima lactato desidrogenase (LDH) no soro sanguíneo³⁰. A localização anatômica da metástase à distância é utilizada para estabelecer quatro subcategorias: M1a para metástases para pele, tecido subcutâneo, músculo ou linfonodos distantes, M1b para metástases para os pulmões, M1c para metástases para qualquer outro sítio visceral e M1d para metástases para o sistema nervoso central. Além disso, a expressão elevada de LDH é considerada no estadiamento, vez que há correlação com prognóstico ruim para pacientes com melanoma metastático, tendo, inclusive, impacto sobre os regimes de tratamento por meio de imunoterapia e terapia alvo³⁴. O quadro 3, a seguir, reproduz as subcategorias de M definidas de acordo com a classificação da AJCC:

Quadro 3. Categorias de metástase à distância de acordo com a AJCC (adaptado de Gershenwald, 2017).

| Categoria M | Sítio anatómico | Nível de LDH |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| M0 | Sem evidências de metástases à distância | Não aplicável |
| M1 | Evidências de metástases à distância | Ver a seguir |
| M1a | Metástases à distância para a pele, músculo e ou linfonodo não regional | Desconhecido ou não especificado |
| M1a(0) | | Não elevado |
| M1a(1) | | Elevado |
| M1b | Metástases à distância para o pulmão com ou sem sítios M1a | Desconhecido ou não especificado |
| M1b(0) | | Não elevado |
| M1b(1) | | Elevado |
| M1c | Metástases à distância para sítios viscerais não-SNC com ou sem sítios M1a ou M1b | Desconhecido ou não especificado |
| M1c(0) | | Não elevado |
| M1c(1) | | Elevado |
| M1d | Metástases à distância para o SNC com ou sem sítios M1a ou M1b ou M1c | Desconhecido ou não especificado |
| M1d(0) | | Não elevado |
| M1d(1) | | Elevado |

Os grupamentos de estádios clínicos de acordo com a proposta da AJCC são, portanto, combinações das categorias e subcategorias T, N e M, conforme representação detalhada no Quadro 4, a seguir:

Quadro 4. Grupos de estadiamento clínico (cTNM) de acordo com a AJCC (adaptado de Gershenwald, 2017).

| T | N | M | Estádio |
|-----------------|------------|----|---------|
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1a | N0 | M0 | IA |
| T1b ou T2a | N0 | M0 | IB |
| T2b ou T3a | N0 | M0 | IIA |
| T3b ou T4a | N0 | M0 | IIB |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| Qualquer T, Tis | ≥ N1 | M0 | III |
| Qualquer T | Qualquer N | M1 | IV |

Em linhas gerais, no que diz respeito à formação de metástases regionais ou à distância, o melanoma pode ser classificado nos estádios III ou IV. O comprometimento regional de linfonodos que drenam o sítio do tumor primário correspondente ao estágio III pode se dar de forma identificável clinicamente ou não, respectivamente as macrometástases e as micrometástases. A avaliação dos linfonodos regionais é conduzida por meio de técnicas de mapeamento por imagens e por biópsia do linfonodo sentinela, compondo a estratégia padrão desse

estadiamento. As metástases à distância, por sua vez, também denominadas sistêmicas, definem o estágio IV, também conhecido como melanoma metastático; elas são caracterizadas de acordo com os sítios de implantes das lesões secundárias³³.

Logo, conforme o estadiamento clínico (cTNM), os estádios são os seguintes: (i) I e II para a doença localizada apenas como primária; (ii) III para a doença localizada na área locorregional e (iii) IV para a doença sistêmica, isto é, a metástase à distância propriamente dita³⁶.

Coexiste com o estadiamento clínico da doença o estadiamento clínico patológico (pTNM), conforme o Quadro 5 que se segue, o qual soma às informações obtidas a partir do microestadiamento da lesão primária aquelas resultantes da avaliação histológica dos linfonodos regionais, mediante biopsia do linfonodo sentinela ou linfadenectomia regional completa, de forma que a modalidade clínico patológica confere maior precisão ao estadiamento do câncer^{34,36}.

Quadro 5. Grupos de estadiamento clínico patológico (pTNM) de acordo com a AJCC (adaptado de Gershenwald, 2017).

| T | N | M | Estádio |
|-----------------|----------------------|----|---------|
| Tis | N0 | M0 | 0 |
| T1a | N0 | M0 | IA |
| T1b ou T2a | N0 | M0 | IB |
| T2b ou T3a | N0 | M0 | IIA |
| T3b ou T4a | N0 | M0 | IIB |
| T4b | N0 | M0 | IIC |
| T1a, T1b ou T2a | N1a ou N2a | M0 | IIIA |
| T0 | N1b ou N1c | M0 | |
| T1a, T1b ou T2a | N1b/c ou N2b | M0 | IIIB |
| T2b ou T3a | N1a-N2b | M0 | |
| T0 | N2b, N2c, N3b ou N3c | M0 | |
| T1a-T3a | N2c ou N3 (a,b,c) | M0 | IIIC |
| T3b, T4a | Qualquer N ≥ N1 | M0 | |
| T4b | N1a-N2c | M0 | |
| T4b | N3 (a,b,c) | M0 | IIID |
| Qualquer T | Qualquer N | M1 | IV |

De maneira geral, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do melanoma maligno cutâneo no âmbito do SUS, publicadas por meio da Portaria SAS/MS nº 357, de 8 de abril de 2013, estabelecem, no tocante às recomendações quanto aos exames de estadiamento e decisões terapêuticas, que, para os estádios clínicos III e IV com índice de Breslow superior a 4 mm ou com ulceração, deverão ser realizados hemograma, provas da função hepática, dosagem de lactato desidrogenase (LDH) e tomografia computadorizada (TC) de tórax e de

abdômen/pelve; sendo importante acrescentar a necessidade de TC de pescoço para pacientes com lesões no pescoço, na face ou no couro cabeludo³⁷.

2.2 ASPECTOS TERAPÊUTICOS DO MELANOMA

O diagnóstico precoce combinado à ressecção cirúrgica conduzida de forma apropriada segue como a única terapia potencialmente curativa³¹. Tendo em vista que grande parte dos pacientes são diagnosticados com a lesão nos estádios I e IIA, a cirurgia é curativa em aproximadamente 70% a 90% dos cenários³⁷.

Quando a ressecção tem finalidade curativa, isto é, quando o tumor não for metastático, a decisão usual da equipe médica é pela excisão radical com margens de segurança apropriadas, mais restritas para o melanoma *in situ* e mais amplas para os subtipos mais invasivos, a fim de se evitar recidiva local^{13,30}. A definição das margens também é função de eventuais peculiaridades anatômicas ou cosméticas, ressalvados os devidos cuidados, naturalmente; entretanto, em linhas gerais, inexistente consenso global acerca do que seriam consideradas as margens ideais da ressecção cirúrgica, motivo pelo qual existem variações nos protocolos de tratamento³⁰.

A indicação para a pesquisa de linfonodo sentinela (PLS) segue alguns critérios; as DDT do melanoma cutâneo apontam para a realização do procedimento em conformidade com o que defende o Grupo Brasileiro de Melanoma. A identificação do primeiro linfonodo da cadeia linfonodal com acometimento é conduzida por meio de linfocintilografia, a qual deve ser seguida da linfadenectomia seletiva. Não há evidências de que a dissecação dos linfonodos regionais metastáticos aumente a sobrevida dos pacientes, mas há ganho sob o ponto de vista da redução de risco de recidiva local, além de auxiliar na identificação dos casos com benefício em potencial para a terapia adjuvante³⁷.

A dissecação de linfonodos regionais é contraindicada em caso de biópsia negativa para o linfonodo sentinela, vez que inexistem benefícios terapêuticos para a linfadenectomia profilática. De fato, a biópsia do linfonodo sentinela permite a avaliação do mesmo, afastando a realização de dissecações extensas da cadeia linfática, que não raro seguem acompanhadas de graus de morbidade associada³⁷. Se não há acometimento e disseminação da lesão para o linfonodo sentinela, a expectativa é de mais de 95% de possibilidade de que não haja doença metastática regional³⁸.

A ressecção cirúrgica de metástases regionais é indicada na presença de satelitose e metástases em trânsito; enquanto as primeiras correspondem às lesões que ocorrem num raio de até 2 cm do sítio de retirada do tumor primário, as metástases em trânsito representam a disseminação da doença na cadeia linfática. Em caso de inoperabilidade eventual, geralmente por conta do grande número de metástases regionais, existem alternativas viáveis, tais como a injeção intratumoral de interleucina 2 ou a perfusão isolada hipertérmica de membro com a utilização do melfalano³⁰.

Em caso de suspeita de doença metastática à distância, especialmente de doença visceral, a confirmação histopatológica da lesão pode ser feita mediante punção aspirativa com agulha fina guiada por exame de imagem ou por biópsia aberta do sítio investigado. Se comprovada a metástase solitária ou limitada, pode-se proceder à ressecção ou à terapia sistêmica. Em caso de metástase disseminada sem acometimento do sistema nervoso central (SNC), recomenda-se a terapia sistêmica. Por fim, se confirmada metástase disseminada com acometimento do SNC, há a possibilidade de condução do tratamento com a realização de cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica. A ressecção de metástases à distância tem eficácia limitada e é desprovida de sustentação em estudos de fase III, tendo por base relatos de séries de pacientes que apresentaram maior sobrevida após cirurgia de retirada de metástase pulmonar, hepática ou cerebral única, embora possa ser indicada com finalidade curativa para pacientes com estado geral preservado, livre de recidivas e com tumores de comportamento biológico menos agressivo³⁷.

O tratamento adjuvante pode ser uma alternativa ofertada após a ressecção da lesão primária para pacientes em condições específicas, tais como aqueles sem comorbidades, com expectativa de vida superior a dez anos e com melanoma de alto risco, ou seja, aqueles com estádios IIB e IIC e estágio III¹³. Nesses estádios do melanoma cutâneo, o risco de recorrência gira em torno de 30% a 80%, daí o benefício em potencial³⁷. Em todo caso, as evidências apontam para benefícios limitados, mais associados ao aumento da sobrevida livre de doença do que exatamente ao prolongamento da sobrevida global¹³.

Embora diversas opções terapêuticas tenham sido investigadas como potenciais terapias adjuvantes para o tratamento do melanoma ressecado, a alfainterferona (α -IFN) permanece como o único agente adjuvante aprovado nos EUA e na Europa, sendo indicado quando da identificação de linfonodo positivo (estádio III)

ou linfonodo negativo com risco de recidiva na ordem de 30% a 40%, isto é, estádios IIB e IIC. No Brasil, há recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o uso de doses intermediárias de IFN como terapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III³⁷. Os diversos testes não apresentaram evidências favoráveis em termos de sobrevida para a quimioterapia adjuvante, a imunoterapia inespecífica, a radioterapia e outras alternativas³¹.

Entretanto, não há consenso acerca de um regime único de administração de alfainterferona, isto é, há uma diversidade de protocolos que preconizam, inclusive, outros subtipos de interferona (IFN $\alpha 2a$, IFN $\alpha 2\beta$, peguilhado), bem como dosagens distintas (alta versus baixa) e vias de administração diferentes³⁰. Ademais, são conflitantes os achados acerca da terapia adjuvante no tocante aos benefícios para a sobrevida do paciente³⁷. Por tais razões, a decisão clínica em favor do tratamento adjuvante com IFN deve ser tomada caso a caso para pacientes com melanoma de alto risco, considerando aspectos tais como o risco de recorrência de lesão.

No que diz respeito às possibilidades de tratamento da doença metastática, recomenda-se a tomada de decisão a partir da análise de três cenários clínicos, a saber: (I) na presença de metástase no SNC, optar por estratégias paliativas focais dirigidas para o cérebro, tais como a temozolamida e a fotemustina, acrescidas de condutas com menor risco de dano no controle da doença metastática extracerebral; (II) na vigência de doença de progressão acelerada, em que se faz necessária a citorredução rápida, a alternativa passa pela poliquimioterapia, seja por meio do esquema CVD (cisplatina, vinblastina e dacarbazina) ou do protocolo de Dartmouth; e (III) por ocasião de doença indolente, isto é, de crescimento lento, avaliar a viabilidade de emprego de interleucina 2 em altas dosagens ou outras formas de imunoterapia, devido à possibilidade de ganhar tempo em favor da ativação efetiva de mecanismos imunológicos¹³.

Até o advento recente de alternativas terapêuticas baseadas na imunoterapia e na terapia alvo, a quimioterapia tem atuado como ferramenta principal no tratamento de metástases à distância, seja como monoterapia ou como poliquimioterapia³⁰. Ainda que apresentando benefícios incertos no tocante ao aumento da sobrevida global dos pacientes, a quimioterapia em pacientes elegíveis justifica-se, essencialmente, por agir na paliação dos sintomas e impactar positivamente sobre a ampliação do prazo para a manifestação de recidiva³⁷.

Os agentes quimioterápicos convencionais mais utilizados no melanoma avançado incluem a dacarbazina e seu derivado, a temozolamida, que pode ser administrada na forma oral, além de drogas tais como a cisplatina e a carboplatina, o alcaloide da vinca vincristina, o agente alquilante da família das nitrosuréias fotemustina e o inibidor mitótico paclitaxel³⁰. Em linhas gerais, não se verifica superioridade terapêutica entre os agentes quimioterápicos, sendo que as taxas de resposta são semelhantes às da dacarbazina, a qual transita em torno de 20%, sendo a taxa de resposta completa de 5%, sem qualquer efeito evidente sobre a sobrevida global e com pouca eficácia paliativa¹³.

As vantagens da quimioterapia no tratamento sistêmico do melanoma avançado estão mais relacionadas à melhora sintomática, portanto, não havendo ensaios clínicos que demonstrem potencial melhora em termos de sobrevida global³⁷.

A administração do agente interleucina 2 sob regime de altas doses pode ser considerada em pacientes jovens, sem comorbidades importantes, situação em que as taxas de resposta objetiva são de aproximadamente 15% a 20%, com taxas de resposta completa alcançando 5% dos casos¹³. A principal vantagem do esquema é o tempo de duração das respostas completas, superior ao das demais opções terapêuticas, porém há uma maior associação à toxicidade grave, razão pela qual dosagens mais baixas e vias alternativas de administração têm sido testadas. Além do que existe um fator determinante para a disseminação dessa alternativa, que é a curva de aprendizado necessária para a obtenção dos melhores resultados terapêuticos³⁷.

A bioquimioterapia, que corresponde à combinação de agentes quimioterápicos convencionais com agentes biológicos, tais como a IFN e a interleucina 2, apresenta algumas evidências em favor da sobrevida livre de progressão, porém há um custo associado a um pior perfil de segurança, com maior toxicidade e incidência de efeitos adversos, além de não haver vantagens relacionadas à sobrevida global³⁰.

No cenário brasileiro, em razão das evidências disponíveis na literatura e em conformidade com as avaliações de tecnologias em saúde promovidas pela CONITEC, as DDT do melanoma maligno cutâneo no âmbito do SUS mantêm a recomendação de utilização da dacarbazina 250 mg/m² nos dias 1 a 5 (D1-D5) ou 1.000 mg/m² no D1 a cada três semanas, por via intravenosa, por quatro a seis ciclos, em pacientes capazes de tolerar a quimioterapia. Essa disposição fundamenta-se sobre o fato de que as opções terapêuticas disponíveis não promovem aumento das

taxas de sobrevida global na comparação com a dacarbazina, nem são tão ou mais eficazes e custo-efetivas³⁷.

As abordagens terapêuticas introduzidas mais recentemente, por sua vez, as quais envolvem vias tais como a inibição de mecanismos de freios da resposta imune antitumoral ou estratégias dirigidas a alvos moleculares específicos, aprovadas nos EUA e na Europa a partir de 2011, e ainda com poucos processos de avaliação de tecnologia conduzidos no âmbito do SUS, envolvem agentes tais como o ipilimumabe, o nivolumabe, o pembrolizumabe, o vemurafenibe, o dabrafenibe, o trametinibe e o cobimetinibe. Os mecanismos de ação desses agentes, bem como o conjunto de evidências que congrega dados acerca da sua eficácia e das medidas que representam sua influência sobre os desfechos clínicos primários e secundários, serão abordados a seguir.

2.3 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA O MELANOMA AVANÇADO

Apesar da ressecção cirúrgica figurar como a melhor modalidade terapêutica para o melanoma maligno, quando possível, tendo ainda como alternativa para a recidiva o emprego da interferona como droga adjuvante¹⁴, não havia, até recentemente, evidências que demonstrassem a eficácia de qualquer terapia sistêmica no aumento da sobrevida global para pacientes com a doença metastática²¹.

De fato, antes que a inovação na assistência ao paciente com melanoma metastático viesse por meio da introdução das novas abordagens terapêuticas, somente dois agentes tinham aprovação para o seu tratamento nos EUA, a dacarbazina e a interleucina 2¹⁵.

Mais recentemente, têm sido introduzidas nos mercados opções terapêuticas para o melanoma avançado com potencial maior de impacto na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão do doente³⁹, drogas que agem, mais especificamente, por meio de dois mecanismos, seja inibindo os freios de resposta imune antitumoral – ipilimumabe, nivolumabe e pembrolizumabe –, seja atuando diretamente sobre alvos moleculares que propiciam a evolução da doença, no caso, o vemurafenibe, o dabrafenibe, o trametinibe e o cobimetinibe.

Importante acrescentar que em suas diretrizes para o melanoma, o NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), organização sem fins lucrativos estadunidense que congrega 28 centros de câncer de renome e que elabora e atualiza

diretrizes clínicas práticas para o cuidado do paciente com câncer, considera os seguintes esquemas terapêuticos sistêmicos para o melanoma metastático irresssecável quando utilizados como primeira linha: pembrolizumabe, nivolumabe e a associação nivolumabe mais ipilimumabe na imunoterapia, e a terapia alvo em caso de confirmação de mutação BRAF com recomendação preferencial para a terapia combinada entre inibidores BRAF e inibidores MEK por meio das seguintes opções – dabrafenibe mais trametinibe, vemurafenibe mais cobimetinibe e encorafenibe mais binimetinibe; e, em caso da contraindicação para a terapia combinada, o órgão sugere considerar a monoterapia com o dabrafenibe ou o vemurafenibe⁴⁰. Cabe mencionar que todas essas alternativas se enquadram como de categoria 1 para o NCCN, isto é, sua recomendação é baseada em evidência de alto nível, havendo consenso de que tais intervenções são apropriadas.

De forma semelhante, as diretrizes de 2015 da *European Society of Medical Oncology* (ESMO), organização de referência voltada para a oncologia médica com mais de vinte mil associados de 150 países, recomendam pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe como agentes de primeira e segunda linha para qualquer paciente com melanoma metastático e terapia combinada entre inibidores BRAF e inibidores MEK na primeira linha de tratamento dos pacientes com a mutação BRAF, todas as recomendações sendo de grau de recomendação B (evidência forte ou moderada da eficácia, porém com benefícios clínicos limitados) e nível de evidência II (ensaios randomizados pequenos ou amplos, porém com suspeitas de vieses, ou ainda metanálises de estudos com heterogeneidade demonstrada)⁴¹.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) publicou em 2017 as diretrizes clínicas do melanoma, as quais, de maneira geral, seguem, com poucas distinções, as recomendações das diretrizes da ESMO no que diz respeito a esses sete novos agentes, também com níveis de evidência e forças de recomendação aceitáveis para a prática clínica⁴².

Sobre o mecanismo de ação das imunoterapias, é preciso enfatizar a complexidade com a qual o sistema imune é regulado por diversas vias as quais compreendem moléculas estimulantes e inibitórias. Os anticorpos monoclonais (mABs) são, nesse sentido, uma classe de moléculas com grande especificidade por seus alvos, sejam eles receptores ou ligantes, com a capacidade de ativar ou suprimir a sua função molecular. Os mABs podem ser categorizados como estimulantes

quando eles restauram e amplificam a resposta imunológica aos tumores, a qual está comprometida em alguns tipos de câncer devido a mecanismos distintos⁴³.

Uma diversidade grande de leucócitos, incluindo os linfócitos T CD4+ e CD8+, fazem a mediação dos processos que desencadeiam a rejeição das células tumorais. Isso acontece quando, nos sítios de drenagem do tumor nos linfonodos, os linfócitos T entram em contato, por meio de seus receptores de célula T, com o antígeno complexado com outras moléculas da resposta imunológica. Ativados, esses linfócitos T circulam até os tecidos periféricos onde proliferam os tumores e despejam seu conteúdo citolítico sobre as células que expressam o antígeno alvo, além de atuar sobre processos concomitantes que visam à destruição das células tumorais⁴³.

O câncer progride quando ele é capaz de burlar a resposta imunológica do indivíduo, o que se dá por meio da sondagem e utilização de uma variedade de mecanismos regulatórios do sistema imune. Um dos artifícios é o emprego de linhagens de células T que suprimem a imunidade celular, as chamadas células T regulatórias (Tregs)⁴⁴.

Naturalmente, uma das estratégias adotadas para explorar a resposta imunológica em favor da supressão das células tumorais tem sido o emprego de mABs imunoestimulantes. Os mABs IgG são proteínas complexas resilientes, qualidade que lhes garante maior tempo de circulação – e que, em última instância, acaba por dificultar a reversão dos seus efeitos tóxicos pós-tratamento, geralmente por remoção via sessões repetidas de plasmaférese. Relevante mencionar que um grande avanço no desenvolvimento dos mABs foi a substituição das sequências originais de roedores nas moléculas por sequências humanas, processo biotecnológico voltado para reduzir a imunogenicidade típica das sequências estranhas ao organismo⁴³.

Além dos receptores por meio dos quais se ligam aos antígenos a elas apresentadas, as células T também expressam outras moléculas que interferem nessa sinalização, seja cooperando para a estimulação da resposta imunológica, seja inibindo-a. Duas dessas moléculas são o receptor CD28 e o antígeno 4 associado com linfócito T citotóxico (CTLA-4), também conhecido como CD152, sendo que o primeiro estimula e o segundo inibe a resposta. Acontece que o CTLA-4, expresso de forma constitutiva, detém uma afinidade maior do que o CD28 ao ligante, e, portanto, supera o último na competição direta entre ambas as moléculas, tendo como consequência direta a diminuição da ativação de células T⁴³. Essa é a via de atuação do ipilimumabe, anticorpo monoclonal que inibe a função do CTLA-4.

Um dos primeiros ensaios clínicos de fase III envolvendo o ipilimumabe é aquele conduzido por Hodi et al¹⁷, que, considerando a atividade do ipilimumabe sobre o melanoma metastático evidenciada em estudos de fase II, incluindo combinação com vacinas contra o câncer, e levando em conta a indução de respostas imunológicas dos agentes que compõem tais vacinas, no caso em tela, o peptídeo glicoproteína 100 (gp100), conduziram um estudo multicêntrico duplo cego para avaliar a taxa de sobrevida global do ipilimumabe, utilizando o gp100 como um controle ativo. Com um total de 676 pacientes alocados para três grupos de tratamento, o estudo demonstrou sobrevida global média de 10,0 meses no grupo ipilimumabe mais gp100, de 10,1 meses no grupo ipilimumabe e de 6,4 meses no grupo gp100, sugerindo o impacto do inibidor de CTLA-4 na sobrevida global e não mostrando vantagem adicional na combinação com a vacina.

Em seguida, fundamentada sobre ensaios de fase II prévios⁴⁵, uma iniciativa avaliou a eficácia do ipilimumabe no aumento da sobrevida global em pacientes sem tratamento prévio ao melanoma metastático¹⁸. Houve alocação para dois grupos – administração de ipilimumabe mais dacarbazina ou placebo e dacarbazina. As taxas de sobrevida global média observadas foram de 11,2 meses para o grupo ipilimumabe mais dacarbazina e de 9,1 meses para o grupo da dacarbazina, com taxas de sobrevida estimada de, respectivamente, 47,3% e 36,3% no primeiro ano, 28,5% e 17,9% no segundo ano e 20,8 e 12,2% no terceiro ano. Além disso, houve uma redução de 24% no risco de progressão da doença para o grupo da intervenção em comparação ao controle.

A taxa de sobrevida global após cinco anos de administração do ipilimumabe no ensaio mencionado também foi investigada em avaliação posterior, com os resultados demonstrando um perfil de melhora da sobrevida global para o grupo de pacientes que receberam ipilimumabe mais dacarbazina – taxa de sobrevida de cinco anos duas vezes maior do que a do controle (18,2% contra 8,8%)³⁹.

Há ainda um ensaio comparando dosagens distintas do ipilimumabe – o tratamento padrão de 3 mg/kg e uma dose superior de 10 mg/kg. Embora tenha resultado em sobrevida global significativamente superior, a dosagem a maior também foi responsável por maior toxicidade. Os pesquisadores indicam, no entanto, que pode haver benefício no emprego de maiores dosagens de ipilimumabe em pacientes refratários às outras linhas⁴⁶.

Ainda que aprovado para o tratamento do melanoma metastático devido aos benefícios relacionados à sobrevida, o ipilimumabe tem como desvantagem a ocorrência de eventos adversos de graus 3 e 4 em cerca de 23% dos pacientes^{17,18}, situação que levou à necessidade de se desenvolver outros agentes imunoterápicos com perfis de segurança e tolerabilidade mais desejáveis.

O co-receptor imune morte programada 1 (PD-1) está situado na superfície das células T e células pró-B, sendo ativado mediante interação com seus ligantes de morte celular programada 1 e 2 (PD-L1 e PD-L2) para inibir a ativação e proliferação de células T, com implicações na modulação da resposta imunológica. O PD-1 tem uma expressão alta nas células T de pacientes com tumores, o que justifica a supressão imunológica relacionada ao tumor⁴⁷. Dessa forma, estratégias que inibem a ligação do PD-1 com seu ligante PD-L1 nas células tumorais, como é o caso do nivolumabe e do pembrolizumabe, têm se tornado opções terapêuticas importantes no tratamento do melanoma metastático.

O bloqueio de PD-L1 propiciado pelo nivolumabe é especialmente interessante porque é capaz de ampliar a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, com redução do risco de morte em 58% para os pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio, estando também associado a um menor risco de efeitos adversos de graus elevados^{48,49}.

A eficácia do nivolumabe é também comprovada quando a população alvo é aquela que teve progressão na sua condição após primeira linha de tratamento, seja por meio de bloqueio de CTLA-4 (ipilimumabe) ou por meio de inibidor de BRAF⁵⁰.

Considerando que os agentes que atuam por meio do bloqueio do CTLA-4 e do PD-1 agem por meio de mecanismos complementares e não redundantes e levando em conta dados de modelos pré-clínicos indicando potencial para atuação sinérgica, foi conduzido ensaio clínico randomizado duplo cego de fase II realizando a comparação da combinação nivolumabe mais ipilimumabe com nivolumabe em monoterapia. A combinação resultou em taxas de respostas objetivas, respostas completas e sobrevida livre de progressão em pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio significativamente melhores do que os números obtidos para a monoterapia. Eventos adversos de graus 3 ou 4 ocorreram em 54% dos pacientes que receberam a terapia combinada contra 24% dos pacientes que receberam a monoterapia, porém trata-se de eventos capazes de serem controlados com medicamentos imunomoduladores⁵¹.

Interessante mencionar os resultados obtidos no âmbito do CheckMate 067, ensaio clínico randomizado duplo cego de fase III com o objetivo de avaliar a segurança e a eficácia do nivolumabe em monoterapia ou em combinação com o ipilimumabe na comparação com o ipilimumabe sozinho, e que buscou caracterizar a expressão de PD-L1 no tumor como um biomarcador preditivo da eficácia e segurança. Um dos resultados da análise de subgrupo que chama a atenção é aquela oriunda da sobrevida livre de progressão no subgrupo de pacientes sem expressão de PD-L1 nos tumores – nesse contexto, o benefício relativo da terapia combinada em comparação com o nivolumabe é maior, confirmando que o bloqueador de PD-1 tem maior efeito nos pacientes com tumores que expressem o PD-L1, o que constitui, portanto, um biomarcador capaz de nortear a prática clínica⁵².

Ainda no âmbito do CheckMate 067^{52,53,54,55}, que teve seus pacientes alocados para três grupos, nivolumabe em monoterapia, nivolumabe mais ipilimumabe e ipilimumabe em monoterapia, ressalta-se que a análise de três anos do ensaio demonstra que a terapia combinada entre nivolumabe e ipilimumabe e a terapia isolada de nivolumabe resultam em sobrevida global superior à monoterapia com o ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado sem tratamento prévio. Ainda que o ensaio não tenha sido desenhado para comparar os dois grupos com nivolumabe, as análises descritivas conduzidas indicam superioridade da combinação contra o tratamento isolado com nivolumabe⁵⁵.

No que diz respeito ao pembrolizumabe, ensaio clínico de fase II avaliando a sua eficácia em população de pacientes que passaram por progressão da doença ainda que com tratamento prévio com ipilimumabe ou com inibidor BRAF ou MEK demonstrara redução do risco de progressão da doença ou de morte em comparação com esquemas de quimioterapia padrão. Além disso, cinco vezes mais pacientes tiveram uma resposta objetiva nos grupos do pembrolizumabe do que nos grupos de quimioterapia⁵⁶.

Seguiu-se um ensaio clínico de fase III, o KEYNOTE-006, com o propósito de comparar a eficácia do bloqueio da ativação do PD-1 via pembrolizumabe com o bloqueio do CTLA-4^{57,58,59}. O acompanhamento dos pacientes no estudo a longo prazo, que teve tempo de seguimento médio de 33,9 meses, revelou taxas de sobrevida global de 50% nos grupos de pembrolizumabe e de 39% no grupo do ipilimumabe, enquanto que a sobrevida livre de progressão de 33 meses foi de 31% e 14%, respectivamente. Além disso foi possível acompanhar todos os pacientes que

havam completado o tratamento com pembrolizumabe por 9,0 meses adicionais de tempo médio, período no qual nenhum dos pacientes progrediu, sendo possível inferir que o pembrolizumabe provê certa eficácia durável após completado o tratamento especificado em protocolo para pacientes virgens de tratamento com ipilimumabe⁵⁹. Por fim, análises de subgrupo adicionais não modificaram os benefícios do pembrolizumabe quando consideradas a concentração sérica de enzima lactato desidrogenase (LDH), linha de tratamento e expressão de PD-L1 no tumor^{60,61}.

Além da via imunoterápica, outra solução terapêutica em potencial surgiu a partir do rastreamento e busca ativa no genoma de células cancerígenas por mutações somáticas que sugerissem correlação com o desenvolvimento da doença. Portanto, partindo da premissa de que o câncer é uma condição que se instala devido ao acúmulo gradual de mutações pontuais em genes críticos, especialmente naqueles cujos produtos dizem respeito à proliferação, diferenciação e morte celular, grupos de pesquisadores dedicaram-se a realizar varreduras e análises no genoma em pontos específicos relacionados às vias de sinalização⁶².

A cascata de sinalização RAF/MEK/ERK é comprovadamente um mediador da proliferação tumoral em alguns tipos de câncer, mais especialmente no melanoma, de forma que entre 40% a 50% dos melanomas cutâneos apresentam mutações no gene BRAF⁶². Desse total, espera-se que 80% a 90% manifestem melanomas com a mutação BRAF V600E e o restante, de 10% a 20%, a mutação BRAF V600K⁶³. A alta frequência de mutações BRAF observada em pacientes com melanoma e a sua caracterização como um oncogene lançaram luz sobre o potencial de sua inibição como estratégia inovadora no tratamento do melanoma metastático⁶². Esses achados culminaram, eventualmente, no desenvolvimento do vemurafenibe e do dabrafenibe.

De fato, a correlação da mutação BRAF, que se encontra constitutivamente ativa em cerca de metade dos pacientes com melanoma, com a proliferação celular anormal ficou ainda mais clara quando dados de estudos *in vitro* e ensaios pré-clínicos indicaram que moléculas inibidoras do BRAF ocasionavam efeitos antiproliferativos em melanomas com a mutação BRAF, porém não o faziam em melanomas com BRAF não mutado²⁰.

A primeira dessas moléculas, o vemurafenibe, teve a sua eficácia comprovada no âmbito do ensaio BRIM3, quando foi comparada à dacarbazina em pacientes com melanoma metastático sem tratamento prévio e com a referida mutação BRAF^{19,64,65,66,67}. Os resultados foram tão relevantes que, no momento planejado para

a análise integral dos resultados, o comitê independente do estudo já recomendara a divulgação dos resultados em razão da eficácia animadora – HR para a sobrevida global de 0,37 –, inclusive com crossover de indivíduos do grupo da dacarbazina para o grupo do vemurafenibe⁶⁴.

Contudo, ainda que bastante promissor no início, o seguimento a longo prazo no BRIM-3 demonstrou que os benefícios do vemurafenibe acabam por se estabilizar com o tempo⁶⁷. Na análise final dos dados sobrevida global com censura ao crossover, foi demonstrado tempo médio de 13,6 meses para o grupo do vemurafenibe contra 9,7 meses para o grupo da dacarbazina (HR = 0,81). A análise final de sobrevida global do BRIM-3 revela, portanto, que o vemurafenibe sustenta sua superioridade a dacarbazina no longo prazo, embora seja necessário sobrepesar os benefícios com a toxicidade em potencial. Após cerca de três anos de seguimento, foi caracterizada uma certa estabilidade na curva de sobrevida global dos pacientes no grupo do vemurafenibe, o que sugere que após esse período os desfechos se sustentam. Entretanto, posto o fato de que houve volume significativo de crossover e de tratamento subsequente, fica difícil determinar o quanto o vemurafenibe contribui para a sobrevida global no longo prazo nos subgrupos de pacientes com fatores prognósticos⁶⁷.

O dabrafenibe é outro agente que bloqueia de maneira seletiva a quinase BRAF V600E de forma a inibir a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), a qual compõe a cascata de sinalização RAF/MEK/ERK, e acarretar em menor proliferação celular nos melanomas com a mutação BRAF²⁰.

Replicando o que havia sido feito com o BRIM-3, o ensaio clínico randomizado de fase III nomeado como BREAK-3 buscou comparar o dabrafenibe com a dacarbazina em pacientes com melanoma avançado com a mutação BRAF V600E^{20,68,69,70}. Os primeiros resultados demonstraram a superioridade do dabrafenibe no que diz respeito às taxas de resposta e à melhora na sobrevida livre de progressão em comparação com a dacarbazina. Entretanto, a melhora da sobrevida livre de progressão não foi considerada tão pronunciada, o que sugeriu, naquela ocasião, a sobreposição de algum mecanismo potente de resistência²⁰.

Os boletins de seguimento do ensaio, por sua vez, comprovaram que as taxas de resposta e a sobrevida livre de progressão melhoraram com o tempo na comparação entre dabrafenibe e dacarbazina, com perfil de segurança sem mudanças

significativas⁶⁸, além de sugerir HR estável para a sobrevida global em favor do dabrafenibe a longo prazo⁶⁹.

Houve também iniciativas que objetivaram analisar o benefício real do dabrafenibe sob a perspectiva do paciente por meio da avaliação da qualidade de vida (QoL). Os resultados demonstraram que a sobrevida livre de progressão da doença observada para o dabrafenibe em pacientes com melanoma metastático com mutação BRAF V600E casa com as vantagens sob a perspectiva dos pacientes⁷¹.

Uma das mais recentes atualizações dos dados obtidos pelo BREAK-3, com um tempo de seguimento médio excepcionalmente longo para um estudo que busca investigar um inibidor de BRAF em monoterapia para o melanoma metastático, demonstrou que 11% a 12% dos pacientes tratados unicamente com dabrafenibe permaneceram sem a progressão da doença após cinco anos⁷⁰.

Contudo, ficou claro que apesar das taxas de resposta promissoras, a sobrevida livre de progressão obtida com os inibidores de BRAF era substancialmente curta, sugerindo o desenvolvimento de uma resistência tanto ao vemurafenibe quanto ao dabrafenibe^{19,20}.

Diversas possibilidades passaram a ser examinadas com o propósito de se compreender a rápida manifestação de resistência a ambos os agentes, sendo a mais factível delas aquela que apontou para reativação da via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) mediante a quinase ativadora da MAPK, a MEK⁷². Achados como esses levaram ao desenvolvimento de moléculas capazes de inibir a MEK, reduzindo, igualmente, a proliferação celular, porém em outro ponto da cascata de sinalização RAF/MEK/ERK – no caso, o trametinibe e o cobimetinibe.

O ensaio METRIC demonstrou a relativa superioridade do trametinibe sobre a quimioterapia padrão em pacientes com melanoma metastático com mutação BRAF; contudo, já àquela ocasião, os pesquisadores citavam a possibilidade de combinação de ambos os tipos de agentes – inibidores de BRAF e inibidores de MEK – para se alcançar melhor eficácia e redução da toxicidade^{73,74,75}.

Apesar dos avanços trazidos pelos inibidores de BRAF e MEK em monoterapia no tratamento dos pacientes com melanoma avançado e mutação BRAF, aproximadamente metade dos indivíduos apresentam progressão da doença num prazo de seis a sete meses do início da terapia isolada^{19,20}. Em modelos pré-clínicos, a reativação da via MAPK pôde ser contornada mediante a inibição completa da via, por meio da combinação de um inibidor de BRAF com um inibidor de MEK⁷⁶.

Para comprovar o que os dados dos estudos pré-clínicos anteciparam, vários ensaios clínicos randomizados de fase III (COMDI-d, COMBI-v e coBRIM) foram conduzidos para comparar a combinação de inibidores de BRAF com inibidores de MEK, tendo como controle grupo de pacientes tratados com inibidores de BRAF em terapia isolada. Nesses estudos, que compararam, respectivamente, dabrafenibe mais trametinibe versus dabrafenibe^{77,78,79}, dabrafenibe mais trametinibe versus vemurafenibe^{80,81} e vemurafenibe mais cobimetinibe versus vemurafenibe^{82,83,84}, foram demonstrados incrementos importantes em favor da sobrevida global, da sobrevida livre de progressão e da taxa de resposta objetiva em favor das terapias combinadas, sem que houvesse aumento significativo na ocorrência de eventos adversos, ponto de partida para as recomendações globais de diretrizes clínicas acerca do uso combinado de inibidores de BRAF com inibidores de MEK em pacientes de melanoma metastático com a mutação do gene BRAF⁴².

É importante ressaltar a estratégia por vezes desejável de se combinar diferentes terapias antineoplásicas, considerando o pressuposto de que agentes com diferentes mecanismos de ação e perfis de toxicidade não superpostos podem ter seus efeitos somados sem grandes riscos para a segurança do paciente⁴⁵.

Acrescenta-se, por fim, que não há diretivas acerca do melhor tratamento de primeira linha para pacientes com melanoma avançado e mutação BRAF. As diretrizes clínicas da SBOC, por exemplo, estabelecem que a escolha deve ser tomada a partir da experiência do médico e dos parâmetros individuais do paciente⁴².

2.4 COMPARAÇÃO DE MÚLTIPLOS TRATAMENTOS E METANÁLISE EM REDE

Na seara da tomada de decisões clínicas, as revisões sistemáticas, quando combinadas com metanálises pareadas conduzidas a partir dos dados oriundos de ensaios clínicos randomizados homogêneos, configuram fontes de evidência úteis e eficientes.

Por definição, as revisões sistemáticas empregam métodos pré-estabelecidos e claramente descritos para identificar, extrair e organizar toda a informação disponível para uma dada questão clínica, sendo possível lançar mão de uma metanálise quando for necessária a combinação de resultados de dois ou mais estudos distintos por técnicas estatísticas. Tradicionalmente, as revisões sistemáticas comparam os efeitos entre duas intervenções selecionadas, cenário no qual uma

metanálise pareada convencional é executada. Há, porém, situações em que revisões sistemáticas se propõem a avaliar a efetividade comparativa entre diversas intervenções para uma mesma condição de interesse, situação que exige a utilização de métodos estatísticos específicos⁸⁵.

Na comparação entre duas intervenções, a evidência ideal é a direta, isto é, a comparação feita cabeça a cabeça em um estudo randomizado. Ocorre que nem sempre esse tipo de informação está disponível, tornando necessário o uso de informação oriunda de uma comparação indireta, que contrapõe intervenções para as quais ainda não houve a realização de um ensaio clínico randomizado direto. De forma enfática, portanto, as comparações indiretas são vantajosas na ausência de estudos randomizados diretos. Na hipótese de ambos os tipos de evidência coexistirem, a direta e a indireta, as duas abordagens devem ser vistas como distintas, naturalmente, de forma que a evidência direta apresenta superioridade sobre a indireta. De fato, pesa sobre a evidência indireta o fato de ela não ser fruto de uma randomização uniforme, assemelhando-se, portanto, nesse aspecto, a estudos observacionais de uma série de ensaios, os quais estão sujeitos a limitações tais como o confundimento. A metanálise em rede configura, então, o complemento estatístico que permite a combinação das evidências direta e indireta de maneira a produzir uma análise simultânea dos efeitos relativos entre as intervenções comparadas⁸⁶.

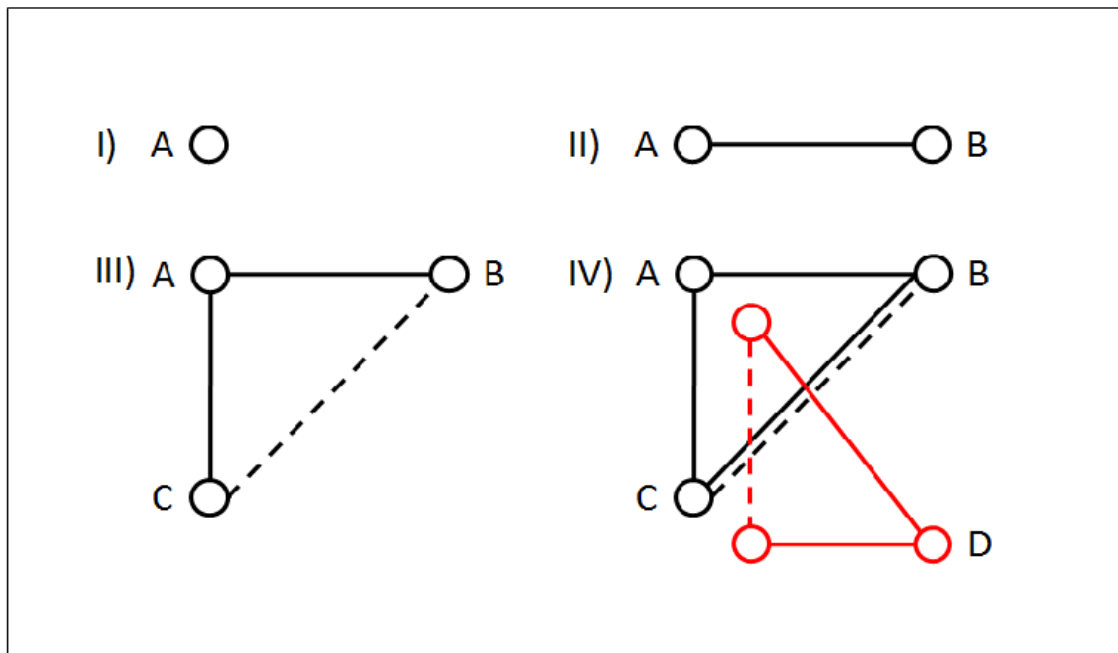
Em linhas gerais elementares, as metanálises em rede analisam, de forma simultânea, as comparações diretas cujos resultados são descritos nos ensaios clínicos randomizados e os dados obtidos de maneira indireta a partir de ensaios distintos que têm em comum os mesmos comparadores, sejam eles placebo ou algum tratamento padrão, estendendo, dessa maneira, o conceito de uma metanálise pareada usual^{85,87,88,89,90,91}.

A situação ilustrativa mais singular para a metanálise em rede pressupõe a comparação relativa entre duas intervenções, A e C, por exemplo, que têm em comum ensaios randomizados com o comparador B, por meio da utilização de evidência indireta somada à evidência direta disponível a partir das comparações de A e B e de C e B. Esse modelo simples pode ser aplicado a redes mais complexas de comparações, envolvendo outras quantidades de intervenções, com o objetivo de obter estimativas de efeitos relativos entre os tratamentos comparados e possibilitar a escolha da melhor opção entre as avaliadas⁸⁵. Entretanto, ainda que muitas das suposições feitas com alto grau de certeza para as metanálises pareadas sejam

também aplicáveis às metanálises em rede, os métodos e a análise estatística para as últimas devem ser cuidadosamente selecionados⁸⁶.

Assim, podemos categorizar os tipos de metanálise de acordo com os níveis de comparação que pretendem fazer entre as evidências disponíveis: (I) a metanálise pareada clássica comparando de forma ponderada dois tratamentos lado a lado; (II) a comparação indireta ajustada quando temos dois conjuntos de ensaios, um deles comparando A e B e o outro comparando B e C, por exemplo, partindo-se do pressuposto de que pacientes, intervenções e resultados são semelhantes entre os estudos, seguindo o mesmo comportamento; e (III) a metanálise em rede propriamente dita, aquela aplicada, por exemplo, quando assumimos que os conjuntos de evidências comparando os tratamentos no rol de estudos disponíveis são díspares, razão pela qual essas evidências precisam ser exploradas e combinadas, sejam elas diretas ou indiretas, método que assegura a obtenção de estimativas de efeitos mais precisas⁹². Uma representação esquemática dessas distinções conceituais de metanálise pode ser verificada na Figura 1, a seguir:

Figura 1 – Tipos de metanálise



I) Metanálise univariada; II) Metanálise pareada; III) Metanálise em rede; IV) Metanálise em rede multivariada. A, B, C e D representam tratamentos concorrentes para uma dada condição, enquanto as linhas contínuas representam comparações diretas e as linhas tracejadas representam comparações indiretas, sendo as cores distintas representações de desfechos de interesses distintos. Adaptado de Roever e Biondi-Zoccai, 2016.

A comparação de múltiplos tratamentos é uma alternativa em situações determinadas, como as que se seguem: (I) quando não houver evidência direta para dois ou mais tratamentos, dado um desfecho de interesse; (II) quando a evidência direta existir por meio de ensaios clínicos randomizados cabeça a cabeça, por exemplo, mas ela não for capaz de prover informação suficiente para uma análise estatística robusta e com bom grau de precisão, sendo, portanto, necessário somar dados de comparações indiretas; e (III) quando o interesse é na comparação simultânea de um conjunto de intervenções disponíveis para uma condição específica, com o objetivo de indicar o melhor tratamento entre as alternativas ranqueadas, o que é o caso do presente trabalho⁸⁹.

No que se refere à nomenclatura mais frequentemente empregada para esse tipo de estudo, há uma tendência em considerar os termos metanálise em rede, comparação de múltiplos tratamentos e metanálise de múltiplos tratamentos como expressões sinônimas, embora haja preferências individuais pelo uso de um ou outro termo, o que pode estar vinculado à preferência do autor em enfatizar características específicas que o método acrescenta à variedade de técnicas. Para pesquisadores que tem se dedicado à construção de um arcabouço teórico para a temática nos últimos anos, o termo metanálise em rede agrega maior importância a essa ferramenta metodológica empregada de maneira distinta da metanálise tradicional pareada, utilizada na revisão e comparação entre duas intervenções⁹³.

As metanálises em rede traduzem-se em métodos que combinam informação primária de ensaios clínicos randomizados – a evidência direta – com estimativas indiretas a fim de se obter medidas de efeito menos heterogêneas e mais robustas, com o propósito principal de se determinar a alternativa mais segura, mais efetiva ou mais custo-efetiva dentre um leque de intervenções possíveis⁹³. O aprimoramento dessas estratégias tornou-se viável graças à disseminação recente de técnicas computacionais avançadas, e elas têm sido alçadas ao posto de mais alto nível de evidência na hierarquia para a tomada de decisões, não somente para a saúde baseada em evidências, mas também para outros campos do conhecimento⁸⁵.

Uma das grandes vantagens da comparação de múltiplos tratamentos e da metanálise em rede reside na possibilidade de se oportunizar especulações acerca do melhor tratamento num rol de intervenções investigadas e, ainda, de se viabilizar a obtenção de informações consistentes a respeito de seus efeitos relativos, ao passo que a comparação cabeça a cabeça possibilita apenas que sejam apresentadas

afirmações sumarizadas pareadas entre os diversos tratamentos possíveis para uma condição⁸⁸.

Os resultados obtidos a partir da combinação de toda a evidência disponível também tendem a refletir os dados representados pela evidência direta, além do que a comparação de múltiplos tratamentos resulta em intervalos de confiança mais estreitos quando sobrepostos aos da comparação pareada, o que, em última instância, significa maior precisão^{88,94}.

Em suma, a metanálise em rede e as comparações de múltiplos tratamentos empregam a totalidade de evidências disponíveis a partir de ensaios randomizados os quais compartilham entre si das mesmas questões clínicas e comparadores em comum, o que, no bojo da pergunta em tela e considerando as evidências viáveis para os tratamentos selecionados, configura uma estratégia possível para a sua comparação cabeça a cabeça.

Limitações e desafios à condução de uma metanálise em rede apropriada podem ser representadas pela dificuldade na seleção de métodos estatísticos adequados para cada caso. Em um estudo que busca comparar sete tratamentos há a possibilidade de 21 comparações pareadas, por exemplo, o que requer o emprego de um método de análise estatística capaz de fornecer estimativas para cada comparação esperada, tarefa exequível por meio da utilização de uma variedade de métodos derivados da regressão logística, quer frequentistas, quer Bayesianos⁸⁸.

Naturalmente, a utilidade das comparações de múltiplos tratamentos convive com os eventuais vieses desse tipo de análise. Ainda que haja alguma resistência em meio ao quase consenso de que as metanálises em rede configuram a melhor evidência em cenários em que uma diversidade de tratamentos está disponível, os riscos não são diferentes daqueles assumidos na metanálise pareada. O fato é que as metanálises são fundamentadas sobre algumas suposições, especialmente por serem combinados resultados de ensaios conduzidos de formas distintas. Ora, trata-se do conceito por trás das revisões sistemáticas, que são base para as metanálises – os dados de todos os ensaios clínicos randomizados relevantes devem ser combinados a fim de se minimizar o viés de seleção e potencializar a precisão dos resultados. Isto é, as limitações e os cuidados necessários na tomada de decisões com base em uma metanálise em rede são similares àqueles de uma metanálise pareada⁸⁸.

Nesse sentido, parece fazer pouco sentido qualquer esforço de afastar a metanálise em rede da tomada de decisões baseada em evidências. As comparações diretas cabeça a cabeça tendem a ser cada vez menos frequentes na medida em que novas opções terapêuticas vão surgindo e sendo registradas pela indústria, a qual deverá optar de forma crescente pelas metanálises em rede para comparar seus produtos com uma série de alternativas disponíveis no mercado. Ainda que se trate de estratégia estatística de combinação de evidências em franco período de investigação e aprimoramento, são notáveis as suas perspectivas de aplicação⁸⁸.

A boa prática na condução de uma metanálise em rede é, em tese, a mesma a que se aplica na síntese de evidências de uma metanálise pareada tradicional, a começar pela busca e síntese de evidências, cuja execução rigorosa e transparente objetiva a precisão e a validade externa, além de reduzir riscos, tais como os de viés de publicação, registro seletivo de resultados e efeito oriundo de ensaios pequenos ou escassos⁹³.

O processo de busca de evidências, quer seja para fundamentar uma metanálise tradicional quer seja para oportunizar uma metanálise em rede, apresenta dois elementos centrais, quais sejam, a definição de uma pergunta de pesquisa estruturada e a aplicação da estratégia elaborada em uma variedade de bases de dados e fontes de informação. A ideia central que deve guiar a elaboração da estratégia PICOS é a de que buscas mais amplas certamente implicarão em volume maior de dados e estimativas de efeito mais representativas e precisas⁹³. A principal diferença entre os dois tipos de metanálise reside, nesse sentido, no investimento de tempo e recursos inerente à investigação mais ampla que a metanálise em rede requer, além do que é preciso consolidar evidências de comparações diretas e indiretas nesse tipo de estudo⁹⁵.

As diretrizes e a prática até a presente data recomendam que as estratégias de busca sejam revisadas por pares e estabelecidas de maneira colaborativa; contudo, na vigência de prazo e recursos limitados, uma alternativa viável é o emprego dos resultados de buscas obtidos a partir de revisões sistemáticas de qualidade cujas estratégias foram objeto da análise por pares^{85,93}.

Reportar os processos e métodos empregados na condução de uma metanálise em rede também representa etapa essencial para se atestar a qualidade de um trabalho, visto que essa ação visa à transparência e reprodutibilidade das medidas empregadas⁹³. Nesse sentido, uma diversidade de documentos e diretrizes

instruindo acerca do relato apropriado de comparações indiretas encontra-se disponível⁹⁵, entre as quais um *checklist* simplificado proposto pela *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, a ISPOR, por meio da iniciativa *Task Force on Indirect Treatment Comparison Good Research Practices* – o documento enfatiza itens essenciais, tais como a clareza da justificativa do estudo e dos métodos de busca de evidências, a adequada seleção dos desfechos, a existência de uma descrição clara e completa acerca do método de síntese de evidências empregado, a presença de um sumário dos estudos incluídos e a transparência dos resultados obtidos a partir da comparação indireta propriamente dita, entre outros⁹⁶.

Segue-se à etapa de busca na literatura a etapa de extração dos dados a partir dos estudos obtidos, fase que, caso conduzida apropriadamente, implicará em grau mais elevado de validade e confiabilidade dos resultados, bem como vieses menos frequentes. Antes de tudo, é importante ressaltar que a informação extraída não é empregada tão somente na análise dos dados para a metanálise em si, mas também para a análise do risco de viés e da qualidade dos estudos incluídos, além do que as variáveis a serem coletadas não se restringem às medidas de efeito relativas aos desfechos de interesse, mas incluem dados que identifiquem o estudo, seus critérios de elegibilidade, tratamentos contemplados, entre outros⁹³. A importância dessa etapa é tamanha a ponto de justificar a dedicação da equipe de investigadores no seu planejamento minucioso, na elaboração do formulário de coleta de dados e na realização de extrações piloto.

Acerca da fase de extração de dados, há que se considerar que algumas das informações obtidas podem ser advindas de fontes tais como resumos de eventos científicos, produtos de dissertações acadêmicas, registros de ensaios clínicos, literatura cinzenta e outros materiais que não necessariamente disponibilizam todos os dados necessários, razão pela qual frequentemente é preciso fazer contato com os pesquisadores dos estudos originais incluídos na busca, e, em outras situações, adaptar o formulário desenvolvido para a extração^{93,97}.

A avaliação da qualidade da evidência obtida na metanálise em rede constitui etapa tão essencial quanto nos desenhos mais convencionais de síntese, contudo assumem aqui um modo de fazer mais desafiador, tendo em vista que não somente a qualidade individual de cada estudo impactará na qualidade global das conclusões apresentadas, mas, especialmente, a qualidade e validade da inter-relação dos trabalhos que compõem a rede⁹³.

A avaliação do risco de viés – termo preferido sobre a expressão avaliação da qualidade – pode ser realizada por meio de uma variedade de ferramentas, entre as quais uma das mais comumente empregadas é aquela preconizada pela *Cochrane Collaboration*, a *Cochrane Collaboration “Risk of Bias Tool”*. Trata-se de um instrumento utilizado para categorizar os estudos como sendo de baixo ou alto risco de viés, ou, ainda, de risco indeterminado, a partir de sete domínios distintos de julgamento, quais sejam, (i) a geração de sequência randomizada, (ii) o mascaramento da alocação, (iii) o cegamento de participantes e investigadores, (iv) o cegamento na avaliação dos desfechos, (v) a informação incompleta acerca dos desfechos, (vi) o relato seletivo dos desfechos e (vii) outros vieses, os quais não incluem imprecisão, heterogeneidade e outras problemáticas que devem ser analisadas separadamente⁸⁶.

As metanálises em rede trazem dois conceitos peculiares que tem correlação direta com a sua qualidade – a geometria e a assimetria. A geometria diz respeito à representação visual do padrão de comparações entre as diferentes intervenções inclusas em uma metanálise em rede. A assimetria, por sua vez, é representada na exibição gráfica da rede por meio do número distinto de vezes em que determinadas comparações se repetem com maior frequência do que as demais. A observação da geometria e da assimetria de uma rede diz muito acerca da disponibilidade irregular de evidências entre as comparações feitas. Por exemplo, a existência de um número maior de evidências para determinada comparação pode estar relacionada à presença de um placebo ou de um tratamento de referência padrão, ou pode ser fruto também de viés de publicação ou, ainda, das prioridades na agenda de pesquisa, em alguns casos muito dirigida pela própria indústria farmacêutica. Outra interpretação interessante nessa análise ocorre nos padrões lineares de rede – pode ser, nesses casos, que os tratamentos inovadores vão sendo comparados entre si e com os mais recentes tratamentos, de maneira que as intervenções mais datadas vão perdendo importância nos ensaios clínicos⁹⁸.

O fato é que a geometria e a assimetria de uma rede são indicativos da confiabilidade de seus resultados – enquanto redes pouco intrincadas, com poucos ensaios, com números limitados de participantes e com poucas conexões gráficas entre as intervenções tendem a representar comparações nas quais as evidências indiretas têm menos relevância, as redes com maior número de conexões geralmente indicam comparações em que a informação indireta ganha maior peso⁹³.

A cautela na extrapolação dos resultados apresentados por uma metanálise em rede são, sobretudo, fundamentais, ainda que a qualidade dos estudos inclusos esteja evidente, uma vez que a complexidade de determinada rede é capaz de ofuscar os determinantes da confiabilidade com relação às medidas de efeito que elas combinam. Assim, muito embora as metanálises em rede inovam ao possibilitar o ranqueamento das intervenções contempladas, ao apresentar a possibilidade de que dada intervenção seja superior às demais, essas interpretações podem ser limitadas, ou clinicamente pouco significativas, ou provenientes de uma rede pouco robusta, ou, então, formada por estudos com vieses⁹³.

Portanto, os desafios dos eventuais vieses no âmbito de uma metanálise em rede são diversos. A heterogeneidade, por exemplo, deve ser avaliada a cada comparação e no bojo do número integral de comparações disponíveis, visto que ela pode se manifestar a partir de uma série de situações, tais como o desenho metodológico dos ensaios incluídos ou a sua qualidade, as diferenças entre as populações analisadas, as diferenças de dosagens utilizadas dos mesmos tratamentos, a duração do seguimento, a gravidade das condições, entre outras questões. A avaliação dessa heterogeneidade é dependente do julgamento individual, de forma que a validade das evidências indiretas – e seu peso – é determinada pela suposição de que variáveis como as citadas acima não apresentam distinções suficientes as quais seriam capazes de modificar os resultados obtidos. Nos casos em que essa suposição não for tão acertada e as variáveis representaram heterogeneidade relevante no julgamento do pesquisador, podem ser conduzidas análises de subgrupo, ou, ainda, utilizadas técnicas de metarregressão a fim de se aproveitar os dados identificados⁹³.

Aliás, o julgamento individual do pesquisador ou do tomador de decisões clínicas quando avalia metanálises de múltiplos tratamentos deve ser especialmente ponderado, visto que uma série de suposições adicionais é feita na metanálise em rede. Ao passo em que toda modelagem de metanálise, inclusive a pareada, parte do pressuposto de que o efeito real dos tratamentos é constante no conjunto de ensaios (modelo de efeitos fixos) ou de que eles são função de uma distribuição comum (modelo de efeitos aleatórios), a estatística na comparação de múltiplos tratamentos extrapola tal pressuposto, assumindo que o efeito real entre dois tratamentos oriundo das evidências indiretas será idêntico ao efeito observado nos ensaios diretos ou que terá a mesma distribuição comum⁸⁹.

Tão importante quanto a seleção de estudos com alta qualidade metodológica é a escolha da estatística apropriada a ser aplicada no âmbito da metanálise em rede. A abordagem frequentista é tradicional nas análises estatísticas baseadas em metanálises, e lança mão de recursos convencionais como teste de hipóteses, valor de p e intervalo de confiança. Na metanálise em rede, ao contrário, a abordagem Bayesiana tem sido mais recorrente, visto que permite ajustes para redes de evidências complexas. Entretanto, tanto recentes evidências teóricas quanto o aprimoramento dos métodos computacionais têm aproximado a precisão entre as análises frequentista e Bayesiana, de maneira que resultados similares podem ser alcançados independente da escolha pela estrutura estatística⁹².

Além disso, alguns fatores são elencados como facilitadores no processo de compreensão do leitor do estudo de metanálise em rede, tais como a escolha apropriada do estimador de risco, o uso de rankogramas e recursos de análise de superfície sob a curva cumulativa de ranking. O risco relativo é um conceito mais simples de ser interpretado, mas tende a ser subestimado quando seu resultado é considerado pouco significativo, enquanto que a razão de chances e a razão de risco são prejudicadas por ensaios em que o seguimento dos participantes não é uniforme. Esses estimadores podem ser gerados a partir de modelos binomiais, indicado para eventos relativamente comuns. Eventos incomuns e aqueles que ocorrem em períodos variáveis de tempo, por sua vez, são melhor tratados a partir de modelos de Poisson⁹².

Voltando à questão decisiva acerca da seleção da abordagem frequentista ou Bayesiana, importa informar que a primeira fora a pioneira no contexto das sínteses de evidências, tendo em vista ser alicerçada sobre conceitos estatísticos mais acessíveis e em razão das limitações computacionais de outrora, às quais recentemente deram lugar ao desenvolvimento de pacotes estatísticos sofisticados e amigáveis ao uso e interpretação, o que tem favorecido a adoção de abordagens Bayesianas⁹³.

A abordagem frequentista parecer requerer conhecimentos não muito avançados de bioestatística tão somente, mas trata-se de primeira impressão rasa, vez que a inferência frequentista envolve a adoção de conceitos e pressupostos complicados de teste de hipóteses, hipóteses nula e alternativa, erros tipo I e tipo II e intervalos de confiança, os quais não devem se confundir com chances ou

probabilidades – o que não raro é assumido por investigadores pouco afeitos à estatística⁹³.

Por sua vez, a abordagem Bayesiana, em um raciocínio mais abreviado, pressupõe a combinação de uma distribuição de probabilidades previamente assumida pelo investigador (de maneira subjetiva ou embasada), por exemplo, distribuições em modelo binomial, multinomial ou de Poisson, aos dados reais obtidos a partir dos estudos primários obtidos na busca, de maneira que o que difere ambos os tipos de abordagem é o emprego de suposições sob a forma de aplicação de distribuição de probabilidades no desenho Bayesiano⁹⁹.

O Quadro 6 a seguir resume algumas das distinções entre as abordagens frequentista e Bayesiana:

Quadro 6. Comparação entre as abordagens frequentista e Bayesiana na metanálise em rede (adaptado de Biondi-Zoccai et al, 2014).

| Característica | Abordagem frequentista | Abordagem Bayesiana |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Informação prévia | Utilizada informalmente | Utilizada formalmente na definição de um modelo de distribuição de probabilidades |
| Interpretação básica | Qual a probabilidade de ocorrência do resultado obtido por variabilidade aleatória simples considerando um parâmetro determinado? | Qual a probabilidade de um determinado parâmetro considerando o resultado obtido? |
| Apresentação dos resultados | Funções de probabilidade, p-valores, intervalos de confiança | Distribuições de probabilidade, intervalos de credibilidade, probabilidades de ser melhor ou pior, superfície sob a curva de classificação cumulativa |
| Advertências | Não raro os p-valores e os intervalos de confiança são interpretados como sendo a probabilidade de que a hipótese alternativa seja verdadeira e que há correlação direta com a estimativa de efeito | As informações prévias sobre os modelos não são de definição simples; elementos subjetivos do modelo pré-estabelecido são comumente superestimados pelos leitores, afetando as análises globais fornecidas |

De modo complementar, a fim de viabilizar o tratamento matemático de acordo com a abordagem selecionada, existe uma ampla gama de pacotes estatísticos disponíveis, com distintas aplicações, vantagens e desvantagens. O pacote conhecido como R parece ser o mais flexível dentre as ferramentas multi-propósito, vez que se trata de um ambiente de programação de acesso livre e gratuito, com considerável liberdade para delineamento de análises, tanto frequentistas quanto Bayesianas, além

de contar com boa funcionalidade gráfica e analítica, apesar de ser menos amigável que alternativas disponíveis⁹³.

Outra abordagem com relação ao modelo a ser empregado diz respeito à escolha que deve ser feita entre uma abordagem entre os modelos de efeitos fixos ou de efeitos aleatórios. O primeiro parte da suposição de que para cada par de tratamentos os efeitos serão os mesmos, isto é, não se considera haver qualquer distinção entre os ensaios, de forma que os efeitos reais dos tratamentos são tidos como idênticos, ou ainda, em outras palavras, que determinado ensaio com uma amostra hipoteticamente infinita em tamanho seria o suficiente para se inferir o efeito do tratamento na população alvo, ainda que haja outros trabalhos comparados os mesmos tratamentos¹⁰⁰. A alternativa, representada pelo modelo de efeitos aleatórios, pode ser utilizada quando se tem subsídios para se afirmar que os estudos abordando um par de tratamentos têm, entre si, elementos distintos que reflitam significativa heterogeneidade⁹³.

De maneira geral, a boa prática orienta que os investigadores adotem um modelo de efeitos aleatórios, capaz de levar em conta eventual heterogeneidade existente entre os ensaios da metanálise, a não ser que haja indícios o suficiente para considerar que a evidência é oriunda de trabalhos metodológica e clinicamente semelhantes¹⁰¹. Entretanto, ainda que a seleção apropriada do modelo seja fundamental para a obtenção das melhores aproximações, não há regra ou caminho fácil na escolha, vez que ela parte de uma avaliação subjetiva da heterogeneidade⁹³.

A seção pretendeu apresentar os conceitos gerais de uma metanálise em rede, assim como algumas das possíveis abordagens a serem empregadas. Convém reiterar que grandes avanços metodológicos têm sido criados e empregados como apoios na boa execução de uma metanálise em rede, a qual, em linhas gerais, deve ser cuidadosamente conduzida e interpretada com vistas a responder a uma questão específica e a embasar uma tomada de decisão.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar a eficácia das terapias medicamentosas inovadoras (imunoterapia e terapia alvo) como primeira linha terapêutica do melanoma avançado.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) sintetizar as evidências de eficácia mais recentes acerca das terapias consideradas; e

b) ranquear as terapias consideradas no que diz respeito a sua eficácia como primeira linha para o tratamento do melanoma avançado, de acordo com os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

.

4 METODOLOGIA

Para a condução dos objetivos propostos, os métodos empregados envolveram a condução de uma revisão sistemática da literatura com vistas a levantar os trabalhos contendo relatos de ensaios clínicos randomizados cuja abordagem envolve as terapias inovadoras registradas pela ANVISA como primeira linha de tratamento para o melanoma avançado. Esses medicamentos, com seus respectivos números de registro ativo na ANVISA, estão listados no ANEXO A.

Realizada a extração dos resultados atribuíveis aos desfechos primários de eficácia a partir dos estudos selecionados com base nos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos, foi empregada técnica de comparação indireta conhecida como metanálise em rede com o propósito de identificar as alternativas mais eficazes no tratamento do melanoma avançado entre as consideradas. Para tanto, foi empregado pacote estatístico disponível gratuitamente para a obtenção das estimativas de efeito relativas às comparações consideradas.

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A fim de levantar os estudos primários dos quais foram extraídas as estimativas de efeito apropriadas para posterior tratamento estatístico, foram realizadas buscas sistematizadas da literatura científica.

O método de revisão rápida, o qual prescinde da realização de uma revisão sistemática iniciada do zero, foi inicialmente considerado; nesse formato, pode-se ter uma revisão sistemática já publicada como ponto de partida¹⁰². Entretanto, tendo em vista que investigações piloto por estudos primários resultaram em um volume gerenciável de artigos, a opção final foi pela realização de uma busca estruturada nos moldes de uma revisão sistemática. Desse modo, uma estratégia de busca foi concebida e empregada para a identificação de ensaios clínicos randomizados que atendessem aos critérios formulados.

As estratégias de busca e os critérios de elegibilidade estabelecidos para a seleção dos artigos de interesse encontram-se detalhados a seguir.

A pergunta de pesquisa, estruturada em conformidade com o acrônimo PICO, foi a seguinte:

O quão eficazes são as novas terapias de primeira linha registradas na Anvisa para o tratamento do melanoma avançado?

- *P – Pessoas com melanoma avançado estágio III irressecável ou estágio IV metastático*
- *I/C – Novas terapias medicamentosas de primeira linha (imunoterapia e terapia alvo) e a terapia paliativa sistêmica disponível no SUS (a dacarbazina)*
- *O – Sobrevida livre de progressão e sobrevida global*
- *S – Ensaios clínicos randomizados*

Definida a pergunta de pesquisa, foi possível elaborar uma estratégia de busca, criada, então, a partir de uma tabela de busca preenchida com termos oriundos da questão a que se pretendia responder¹⁰³:

| | | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| melanoma[MeSH Major Topic] | drug therapy[MeSH Major Topic] | randomized controlled trial[Publication Type] |
| advanced melanoma[Title/Abstract] | immunotherapy[MeSH Major Topic] | randomized[Title/Abstract] |
| unresectable melanoma[Title/Abstract] | molecular targeted therapy[MeSH Major Topic] | controlled[Title/Abstract] |
| metastatic melanoma[Title/Abstract] | ipilimumab[Title/Abstract] | trial[Title/Abstract] |
| malignant melanoma[Title/Abstract] | nivolumab[Title/Abstract] | |
| inoperable melanoma[Title/Abstract] | pembrolizumab[Title/Abstract] | |
| | dabrafenib[Title/Abstract] | |
| | trametinib[Title/Abstract] | |
| | vemurafenib[Title/Abstract] | |
| | cobimetinib[Title/Abstract] | |

A pesquisa foi realizada na base de dados MEDLINE (via PubMed), exclusivamente para o período compreendido entre o ano 2000 e a data da busca, 10 de outubro de 2018.

Foram incluídos na estratégia de busca termos referentes ao melanoma, melanoma metastático, melanoma avançado, melanoma maligno, melanoma irressecável e melanoma inoperável, bem como os termos referentes aos medicamentos registrados na ANVISA para essa condição (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, dabrafenibe, trametinibe, vemurafenibe e cobimetinibe), imunoterapia e terapia alvo, além dos tipos de estudos correspondentes a ensaios clínicos randomizados.

Assim, a estratégia de busca final para a base de dados MEDLINE via PubMed foi a seguinte:

("melanoma"[MeSH Major Topic] OR advanced melanoma[Title/Abstract] OR unresectable melanoma[Title/Abstract] OR metastatic melanoma[Title/Abstract] OR malignant melanoma[Title/Abstract] OR inoperable melanoma[Title/Abstract]) AND (drug therapy[MeSH Major Topic] OR immunotherapy[MeSH Major Topic] OR molecular targeted therapy[MeSH Major Topic] OR ipilimumab[Title/Abstract] OR nivolumab[Title/Abstract] OR pembrolizumab[Title/Abstract] OR dabrafenib[Title/Abstract] OR trametinib[Title/Abstract] OR vemurafenib[Title/Abstract] OR cobimetinib[Title/Abstract]) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
Filters activated: Publication date from 2000/01/01 to 2018/10/10.

Foram analisadas como critérios de inclusão as seguintes condições: (I) abordagem apenas das modalidades terapêuticas pré-selecionadas quando comparadas entre si ou com o comparador comum dacarbazina e quando utilizadas como primeira linha de tratamento para pacientes adultos (≥ 18 anos) com melanoma avançado estágio III irresssecável ou estágio IV metastático, sem qualquer tratamento medicamentoso prévio com imunoterapia ou terapia alvo; (II) ensaios clínicos randomizados de fase III, exclusivamente; e (III) utilização de desfechos primários de eficácia, tais como sobrevida global e sobrevida livre de progressão, somente, de forma que outros desfechos, como aqueles associados à qualidade de vida e à taxa de resposta, não foram considerados.

Tendo em vista que a pesquisa clínica na área da oncologia é caracterizada, sobremaneira, por estudos de longo prazo, que visam a descrever a análise de sobrevivência dos pacientes inclusos no estudo, é natural que um mesmo ensaio seja representado, nas bases de dados, por uma série de artigos os quais descrevem e atualizam de forma periódica as estimativas de efeito da população sobrevivente¹⁰⁴. Desse modo, para os artigos selecionados que representassem o mesmo ensaio clínico, a versão mais antiga foi descartada, tendo sido mantido, para efeito do tratamento estatístico, apenas o artigo contendo os dados de acompanhamento mais recentes.

A dacarbazina fora adotada como comparador principal por ser o agente quimioterápico utilizado como primeira linha de tratamento na maioria dos protocolos clínicos, inclusive sendo o medicamento recomendado na Diretriz Diagnóstica e Terapêutica do Melanoma Maligno Cutâneo para a doença metastática³⁷. Entretanto, o artigo obtido não foi descartado se o trabalho comparasse duas intervenções – daquelas pré-definidas – entre si e não com a dacarbazina.

Por fim, as buscas foram limitadas aos trabalhos publicados no âmbito do escopo definido do ano 2000 até a data da realização da busca; isto porque todas as abordagens terapêuticas selecionadas são de desenvolvimento e oferta recente nos mercados.

4.2 COMPARAÇÃO INDIRETA

Uma vez selecionados os artigos cujos dados comporiam a base para a metanálise em rede, suas informações gerais foram extraídas em uma planilha.

As estimativas de efeito referentes aos dois desfechos de eficácia eleitos, a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão, são representadas, em todas as publicações consideradas, por meio do *hazard ratio* (HR).

O HR tem um conceito similar ao do risco relativo (*relative risk* – RR), o qual é obtido por meio da divisão entre o risco absoluto do grupo da intervenção pelo risco absoluto do grupo controle. O RR representa, portanto, quantas vezes um evento tem menor probabilidade de ocorrer para um grupo, na comparação com outro – isso quando o $RR < 1$. Em linguagem matemática, o HR é equivalente ao RR; contudo, trata-se de estimativa de efeito empregada quando o risco não se mantém constante em um contexto temporal, como é o caso das neoplasias. De forma simplificada, se o HR para a sobrevida global de uma comparação é de 0,5, isso significa que o risco de morrer dos pacientes do grupo da intervenção é de 50% do risco de morte dos pacientes do outro grupo¹⁰⁵.

As estimativas de efeito extraídas de cada artigo selecionado perfazem o conjunto de evidências diretas. Tanto o HR quanto o seu desvio, devidamente identificados de acordo com a comparação objeto de cada artigo, foram informados em arquivo criado no software R¹⁰⁶. A simulação no dispositivo computacional foi feita, então, por meio de abordagem frequentista considerando um modelo de efeitos aleatórios.

A expectativa era a de que o dispositivo computacional R gerasse estimativas de efeitos para as comparações indiretas possíveis entre os tratamentos considerados, bem como estimativas de efeito que representem a metanálise em rede, ou seja, a combinação das estimativas diretas com as respectivas estimativas indiretas. Os HR obtidos por meio da comparação entre as evidências deveriam, então, oportunizar o ranqueamento entre os tratamentos, considerando a sua eficácia relativa.

Os dados obtidos foram trabalhados no R por meio de um protocolo frequentista desenvolvido de acordo com o trabalho de Rücker e Schwarzer¹⁰⁷. Esses autores introduziram um parâmetro análogo frequentista àquele da perspectiva Bayesiana mais corriqueiramente empregada nos estudos de metanálise em rede até então, demonstrando que ambas as estratégias resultam em valores numéricos muito próximos em uma escala contínua que vai de 0 a 1. Isto é, em última instância, é possível afirmar que para uma mesma proposta de comparação indireta, qualquer das abordagens – Bayesiana ou frequentista – produzirá resultados similares aos da outra, ainda que mediante suposições e raciocínio matemático distintos.

Partindo do fato de que a perspectiva Bayesiana, por ser alicerçada sobre uma noção de distribuição de probabilidade, permite ranquear diferentes tratamentos em termos de sua probabilidade de gerar os melhores resultados para cada desfecho, isto é, permitir interpretações como “tratamento A é X% melhor que tratamento B”, o que não faz qualquer sentido sob a ótica frequentista, e considerando também que é frágil utilizar unicamente a informação acerca de quão provável é um tratamento de ser melhor que os demais sem levar em conta o grau de incerteza dessa probabilidade, Rücker e Schwarzer propuseram-se a investigar criticamente tais pressupostos, desenvolvendo, de maneira concorrente, um análogo frequentista para o parâmetro conhecido como superfície sob a curva de classificação cumulativa (*Surface Under the Cumulative Ranking curve* – SUCRA), uma medida numérica sumária da distribuição ranqueada Bayesiana; a essa nova medida deram o nome de *P-score*¹⁰⁷.

Assim, o método Bayesiano pretende demonstrar a probabilidade (P) de que determinada estimativa de efeito para um tratamento seja superior à estimativa de efeito de outro tratamento, isto é, $P(\mu_i > \mu_j)$, de forma que μ_i representa a HR para a intervenção i e μ_j a HR para a intervenção j , por exemplo. Nessa perspectiva, o SUCRA é a representação numérica, numa faixa de 0 a 1, que possibilita o ranqueamento das intervenções consideradas. A alternativa frequentista desenvolvida

por meio do P-score permite o emprego direto das HR obtidas dos estudos primários, além de seus erros padrão, conceito estatístico claramente associado ao intervalo de confiança, enquanto que na proposta Bayesiana era preciso trabalhar com médias e desvios padrão¹⁰⁷.

O trabalho que serviu de base para o desenvolvimento e a adoção de uma alternativa frequentista de tratamento dos dados no R prevê, desse modo, que é possível utilizar essa abordagem com resultados similares aos obtidos na estratégia Bayesiana, sendo talvez até menos complexo trabalhar imediatamente com as estimativas de efeito extraídas a partir dos estudos primários obtidos do que com medidas de médias e desvios padrão.

Importante acrescentar que o protocolo frequentista desenvolvido também levou em consideração a proposta de construção de gráficos e redes elaborada pelos mesmos autores¹⁰⁸.

5 RESULTADOS

Encontram-se descritos nas páginas seguintes os principais resultados obtidos para as duas etapas conduzidas.

Primeiramente, são quantificados os resultados obtidos a partir da busca sistematizada da literatura científica. Em seguida, são descritos os artigos que foram selecionados do total obtido, filtrado por meio dos critérios de inclusão estabelecidos, bem como dispostos os resultados da avaliação de qualidade individual desses trabalhos.

Na segunda seção, são apresentados os resultados da comparação realizada por meio do ambiente computacional R, com a indicação das estimativas de efeito para cada desfecho de eficácia considerado, tanto os dados diretos quanto os indiretos e aqueles obtidos por meio da combinação das evidências. Acompanha a tabulação desses dados algumas representações gráficas geradas pelo *software*, as quais possibilitam uma compreensão mais apurada tanto da rede de comparação que embasou a análise quanto da comparação propriamente dita entre as estimativas de efeito produzidas pela combinação de evidências.

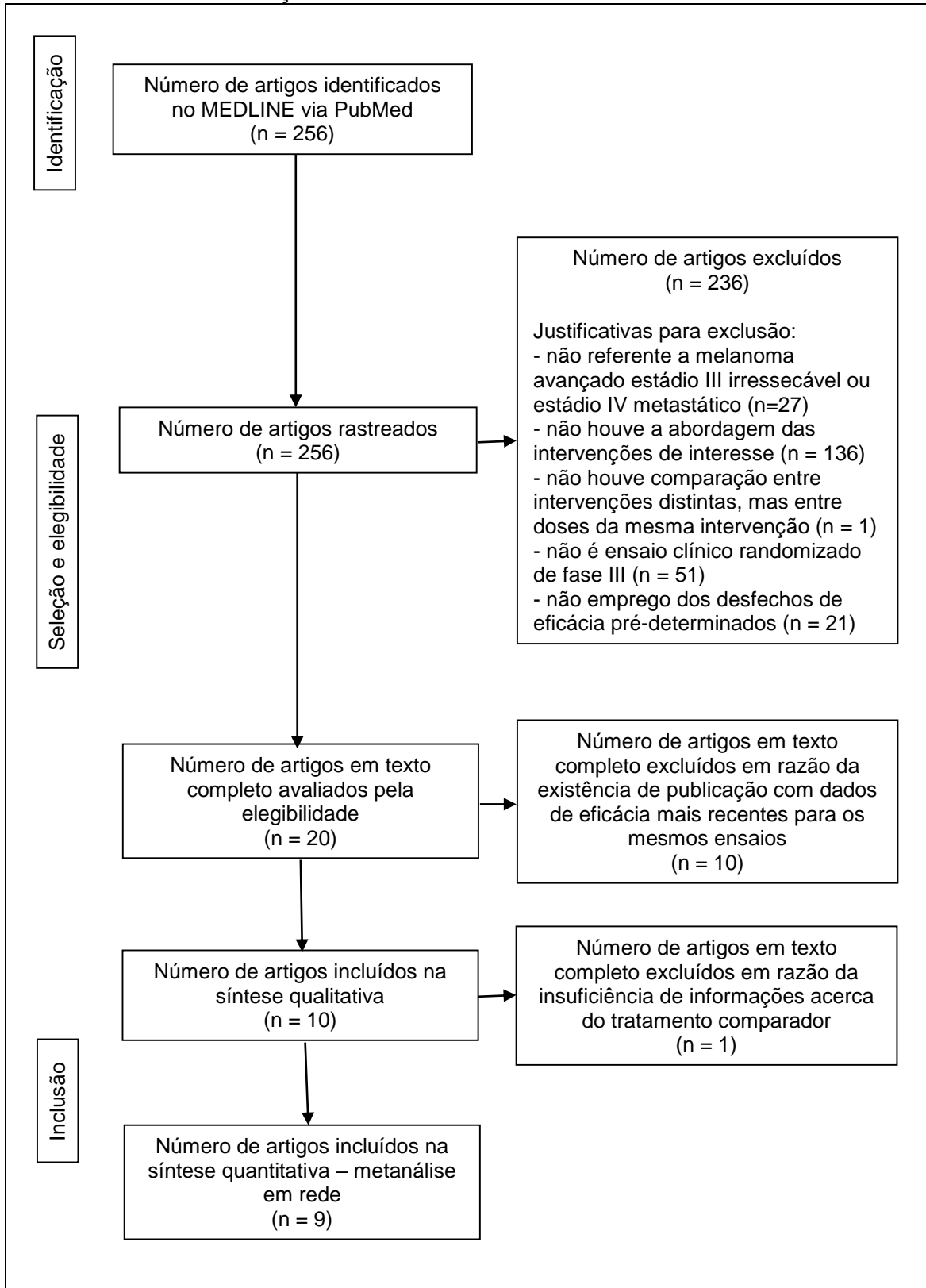
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

A busca no MEDLINE via PubMed identificou 256 artigos, dos quais apenas 20 atenderam satisfatoriamente aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos na leitura do título e do resumo, sendo que esse total de artigos foi lido na íntegra.

Para os 20 trabalhos lidos e analisados integralmente foi levado em conta a eventual existência ou não de publicação mais atualizada para cada um deles, isto é, foram selecionados apenas aqueles artigos com os dados de interesse mais recentemente publicados para cada ensaio analisado.

Todo o fluxo da busca sistematizada encontra-se detalhado no Quadro 7, a seguir, formulado de acordo com o documento intitulado The PRISMA Statement¹⁰⁷:

Quadro 7. Fluxo da informação da revisão sistemática realizada.



Do total, apenas dez artigos foram selecionados para a fase seguinte de extração de dados, pois representavam as dez publicações de atualização mais recentes para cada ensaio. Esses dez trabalhos correspondem a dez ensaios distintos, cujos identificadores do ClinicalTrials.gov (*clinical trials ID*)¹¹⁰ são os seguintes: NCT00334155, NCT01721772, NCT01844505, NCT01866319, NCT01006980, NCT01227889, NCT01245062, NCT01584648, NCT01597908 e NCT01689519. No Quadro 8 a seguir, estão listados os títulos dos dez artigos selecionados, com o respectivo código de identificação no ClinicalTrials.gov, o acrônimo do ensaio e descrição sintetizada da comparação realizada no estudo.

Quadro 8. Títulos dos dez artigos selecionados para a realização da extração de dados.

| Título | Clinical Trials ID | Acrônimo | Comparação |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial | NCT00334155 | CA 184-024 | Ipilimumabe versus dacarbazina |
| Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation | NCT01721772 | CheckMate 066 | Nivolumabe versus dacarbazina |
| Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma | NCT01844505 | CheckMate 067 | Nivolumabe versus nivolumabe mais ipilimumabe versus ipilimumabe |
| Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma | NCT01866319 | KEYNOTE-006 | Pembrolizumabe versus ipilimumabe |
| Vemurafenib in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: final overall survival results of the randomized BRIM-3 study | NCT01006980 | BRIM3 | Vemurafenibe versus dacarbazina |
| Updated 5-y landmark analyses of phase 2 (BREAK-2) and phase 3 (BREAK-3) studies evaluating dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600-mutant melanoma | NCT01227889 | BREAK-3 | Dabrafenibe versus dacarbazina |
| Improved Survival with MEK Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma | NCT01245062 | METRIC | Trametinibe versus dacarbazina ou paclitaxel |

| | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------|----------------------------------------------------|
| Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenibe monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study | NCT01584648 | COMBI-d | Dabrafenibe mais trametinibe versus dabrafenibe |
| Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib | NCT01597908 | COMBI-v | Dabrafenibe mais trametinibe versus vemurafenibe |
| Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial | NCT01689519 | coBRIM | Vemurafenibe mais cobimetinibe versus vemurafenibe |

Desse modo, representam ensaios clínicos randomizados de fase III todos os dez artigos selecionados para a síntese qualitativa, detalhada no APÊNDICE A. A razão para a utilização de apenas nove desses dez artigos na síntese quantitativa, isto é, a etapa de metanálise em rede propriamente dita, encontra-se detalhada adiante.

Do total, seis ensaios foram conduzidos de forma duplo cega, enquanto que os demais foram abertos, nesse sentido.

Os estudos caracterizaram-se, em sua execução, por serem multicêntricos, tendo a Europa, a Austrália, Israel e a América do Norte como cenários comuns para a grande parte, com financiamento oriundo de cinco farmacêuticas distintas. Vale ressaltar também que os artigos são publicações recentes, sendo o mais velho deles de 2012, enquanto quatro são datados de 2015, outro de 2016 e os quatro restantes do ano de 2017.

No somatório, os dez ensaios representados pelos artigos selecionados somaram um total de 5.568 pacientes acompanhados, todos eles adultos de ambos os sexos, com melanoma avançado, seja classificado como estágio III inoperável, seja classificado como estágio IV metastático, sendo que o estudo com o menor número de indivíduos contou com 250 pessoas, e o maior com 945.

Em oito dos ensaios, os pacientes recrutados eram virgens de tratamento para a sua condição, enquanto que em dois deles havia pessoas com terapia prévia, porém não com imunoterapia ou terapia alvo. Os pacientes com mutações BRAF

participaram daqueles ensaios que continham a abordagem por meio das terapias alvo.

Todos os trabalhos apresentaram as estimativas de efeito de eficácia para os tratamentos investigados, quer por meio do conceito de sobrevida livre de progressão ou por meio da lógica da sobrevida global ou, ainda, por meio de ambos os desfechos.

Em alguns dos estudos, foi permitido o *crossover* de pacientes do grupo controle para o grupo intervenção, quando os benefícios deste estavam claramente demonstrados, por exemplo. Nesse sentido, os pesquisadores desses trabalhos em específico apresentaram seus resultados considerando tanto a censura quanto a análise sem censura, ressaltando as vantagens e desvantagens de cada escolha.

O quimioterápico dacarbazina foi tomado como alternativa do grupo controle em metade dos ensaios, razão pela qual foi adotado como comparador comum no tratamento estatístico oportunizado pela metanálise em rede. De toda forma, todas as intervenções foram comparadas à dacarbazina, de forma direta ou indireta, o que reforça a seleção desse agente como comparador comum.

Por fim, cabe ressaltar que a avaliação da qualidade individual de cada um dos dez artigos selecionados foi conduzida por desfecho primário (sobrevida global e sobrevida livre de progressão) com base na ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados⁸⁶, sendo importante mencionar que para ambos os desfechos considerados, o risco de viés foi categorizado como baixo.

A descrição breve, a extração dos dados e a análise do risco de viés com base na ferramenta da Colaboração Cochrane de todos os dez artigos selecionados estão dispostas no APÊNDICE A.

5.2 COMPARAÇÃO INDIRETA

Os dois arquivos criados no R, um para cada desfecho – sobrevida global e sobrevida livre de progressão –, resultaram em análises com redes em disposições gráficas distintas, reproduzindo a existência ou inexistência de comparações diretas para cada desfecho. Além disso, foram geradas HR resultantes da combinação das evidências diretas com as evidências indiretas; essas estimativas de efeito finais apresentaram também comportamentos distintos para cada desfecho, naturalmente.

A sobrevida global é considerada, por convenção, o desfecho clínico de maior relevância no que diz respeito ao tratamento do câncer, tendo em vista que o principal objetivo das terapias antineoplásicas é justamente o aumento da sobrevida dos pacientes, associado a uma melhor qualidade de vida sob a perspectiva do indivíduo. Por essa razão, a sobrevida global foi considerada como desfecho crítico no trabalho aqui apresentado, enquanto que a sobrevida livre de progressão foi considerada desfecho importante¹¹¹.

Importante informar que o trabalho de Flaherty et al⁷³, NCT01245062, apesar de ter sido selecionado de acordo com os critérios de inclusão pré-determinados e de ter seus dados extraídos conforme os demais, terminou não sendo acrescido à análise estatística, tendo em vista que não seria possível precisar no grupo controle exatamente quantos indivíduos tiveram tratamento com a dacarbazina e quantos tiveram tratamento com o paclitaxel. Incluir esse trabalho na análise seria acrescentar um viés importante ao resultado final, razão pela qual foi conduzida uma abordagem mais conservadora, com a opção da exclusão do artigo e de suas informações da metanálise em rede.

Nas duas seções seguintes, são apresentadas as informações produzidas no R mediante análise dos HR obtidos a partir das evidências diretas dos artigos selecionados em abordagem frequentista por modelo de efeitos aleatórios, primeiramente para o desfecho sobrevida global e, em seguida, para o desfecho sobrevida livre de progressão.

5.2.1 SOBREVIDA GLOBAL

A análise gerada pelo R fornece, à princípio, uma relação de medidas denominadas de *P-score*. Nessa análise, o *P-score* do comparador comum é igual a 0. Quanto mais o *P-score* de um tratamento se afasta do *P-score* do comparador comum, maior é a sua eficácia relativa.

Para o desfecho sobrevida global, o *P-score* de cada uma das intervenções passíveis de serem analisadas encontra-se identificada no Quadro 9, a seguir:

Quadro 9. P-score por tratamento para o desfecho sobrevida global.

| Tratamento | P-score |
|--------------------------------|---------|
| Vemurafenibe mais cobimetinibe | 0,9089 |
| Dabrafenibe mais trametinibe | 0,8966 |
| Nivolumabe | 0,7342 |
| Nivolumabe mais ipilimumabe | 0,6001 |
| Vemurafenibe | 0,3367 |
| Dabrafenibe | 0,3285 |
| Ipilimumabe | 0,1950 |
| Dacarbazina | 0,0000 |

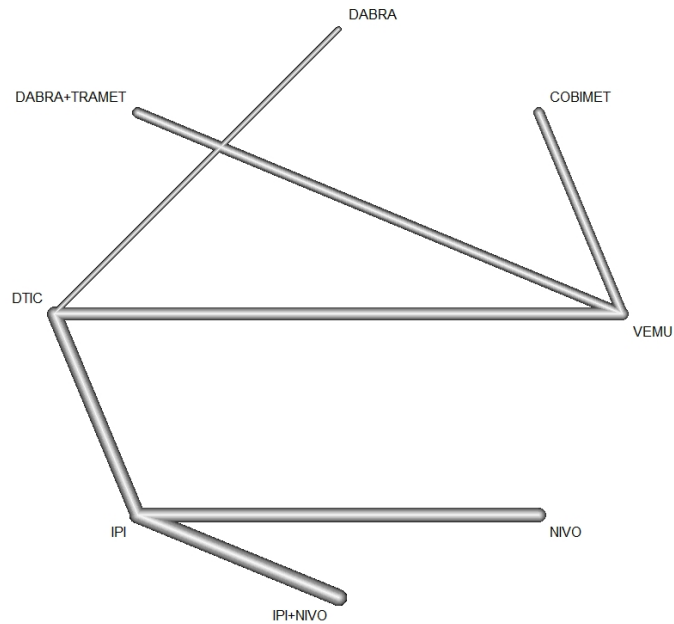
Além disso, a análise estatística disponibiliza um recurso denominado *league table*, ou, em tradução livre, tabela de classificação. A tabela de classificação consiste em uma matriz que apresenta as comparações pareadas em uma metanálise em rede, indicando tanto as estimativas de efeito globais quanto os respectivos intervalos de confiança – considerando a combinação evidência direta mais evidência indireta. A matriz da tabela de classificação tem, em sua diagonal do canto superior esquerdo para o canto inferior direito, os tratamentos passíveis de serem analisados, sendo triângulo superior composto pelas estimativas de efeito obtidas a partir da comparação direta e o triângulo inferior composto pelas estimativas de efeito globais¹⁰⁶.

Quadro 10. Tabela de classificação (*league table*) para o desfecho sobrevida global.

| | | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------|-----------------------------|
| Vemu+Cobimet | - | - | - | - | - | - | - | 0,50 [0,4169; 0,5916] |
| 0,50 [0,3326; 0,7564] | Dabra | - | 0,44 [0,3135; 0,6188] | - | - | - | - | - |
| 0,99 [0,7702; 1,2726] | 1,97 [1,3062; 2,9829] | Dabra+Tramet | - | - | - | - | - | 0,50 [0,4190; 0,6005] |
| 0,22 [0,1754; 0,2782] | 0,44 [0,3135; 0,6188] | 0,22 [0,1765; 0,2820] | DTIC | 1,99 [1,7419; 2,2819] | - | - | - | 2,25 [1,9348; 2,6117] |
| 0,44 [0,3372; 0,5753] | 0,88 [0,6091; 1,2659] | 0,44 [0,3395; 0,5830] | 1,99 [1,7419; 2,2819] | Ipi | 1,73 [1,5373; 1,9542] | 1,92 [1,6736; 2,1924] | - | - |
| 0,76 [0,5696; 1,0231] | 1,52 [1,0356; 2,2367] | 0,77 [0,5736; 1,0365] | 3,46 [2,8846; 4,1397] | 1,73 [1,5373; 1,9542] | Ipi+Nivo | - | - | - |
| 0,84 [0,6254; 1,1380] | 1,68 [1,1389; 2,4841] | 0,85 [0,6299; 1,1528] | 3,82 [3,1553; 4,6224] | 1,92 [1,6736; 2,1924] | 1,11 [0,9225; 1,3240] | Nivo | - | - |
| 0,50 [0,4169; 0,5916] | 0,99 [0,6828; 1,4356] | 0,50 [0,4190; 0,6005] | 2,25 [1,9348; 2,6117] | 1,13 [0,9215; 1,3796] | 0,65 [0,5144; 0,8227] | 0,59 [0,4617; 0,7504] | Vemu | - |

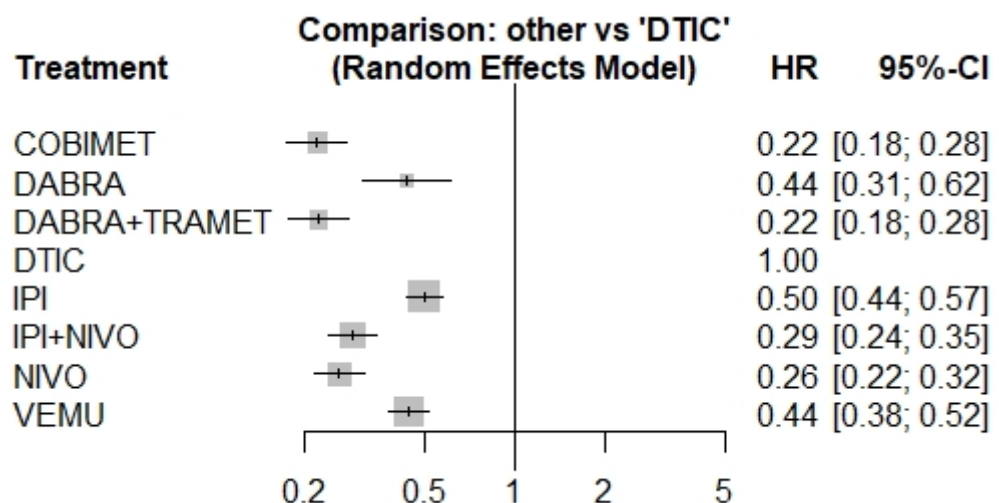
A rede de comparações diretas entre os tratamentos considerados está detalhada na Figura 2, a seguir:

Figura 2 – Rede de comparações diretas para o desfecho sobrevida global.



Por fim, o pacote estatístico fornece um *forest plot* (gráfico de floresta), que apresenta a HR global para cada tratamento considerado, sendo visualmente possível verificar a magnitude de efeito de cada uma das intervenções na comparação com a dacarbazina, tomada como comparador comum. A representação gráfica dessa distribuição confirma o ranqueamento antecipado pelo P-score (Figura 3).

Figura 3 – *Forest plot* do HR global por tratamento para o desfecho sobrevida global.



Portanto, de acordo com as evidências recuperadas a partir dos artigos selecionados, e valendo-se da análise estatística realizada por meio do R, no que diz

respeito ao desfecho sobrevida global, e considerando as estimativas de efeito de HR globais obtidas, as terapias combinadas vemurafenibe mais cobimetinibe e dabrafenibe mais trametinibe constituem os tratamentos mais eficazes na relação, ambas com HR de 0,22, sendo seguidas pela terapia isolada com nivolumabe (HR = 0,26), terapia combinada nivolumabe mais ipilimumabe (HR = 0,29), monoterapias de vemurafenibe e de dabrafenibe (ambas com HR = 0,44) e, por fim, a monoterapia com o ipilimumabe (HR = 0,50).

5.2.1 SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Para o desfecho sobrevida livre de progressão, o Quadro 11 apresenta o *P-score* de cada uma das intervenções cuja análise foi viável:

Quadro 11. *P-score* por tratamento para o desfecho sobrevida livre de progressão.

| Tratamento | P-score |
|-----------------------------|---------|
| Pembrolizumabe | 0,8680 |
| Nivolumabe | 0,7818 |
| Dabrafenibe | 0,6934 |
| Nivolumabe mais ipilimumabe | 0,4567 |
| Dacarbazina | 0,1879 |
| Ipilimumabe | 0,0122 |

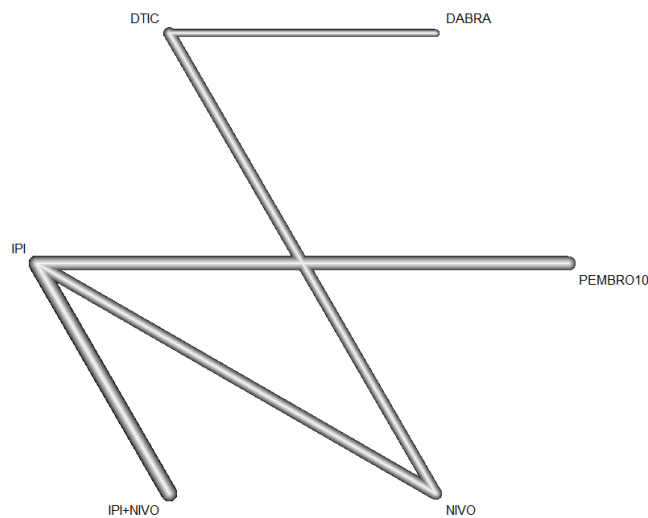
Curioso que, nesse caso, o valor de *P-score* para o ipilimumabe quando em terapia isolada foi inferior àquele obtido para a dacarbazina, o comparador comum. Em uma análise desprovida de críticas, esse fato por si só indicaria um desempenho menos desejável do ipilimumabe com relação à sobrevida livre de progressão quando na comparação com o controle.

A tabela de classificação do Quadro 12 segue a mesma lógica do Quadro 10, dispondo, no triângulo superior, as estimativas de efeito oriundas da comparação direta, e, no triângulo inferior, abaixo das células com os nomes dos tratamentos considerados, as estimativas de efeito globais geradas.

Quadro 12. Tabela de classificação (*league table*) para o desfecho sobrevida livre de progressão.

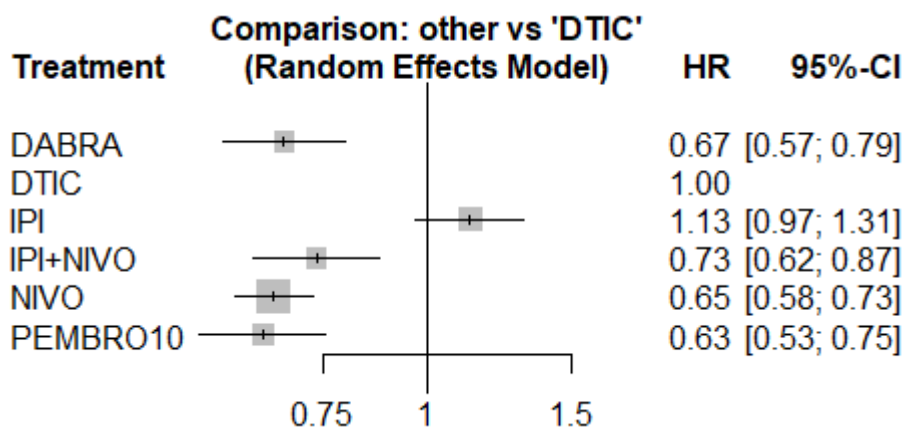
| | | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Dabra | 0,67 [0,5655; 0,7945] | - | | - | - |
| 0,67 [0,5655; 0,7945] | DTIC | - | | 1,54 [1,3771; 1,7160] | - |
| 0,59 [0,4733; 0,7468] | 0,89 [0,7618; 1,0326] | lpi | 1,54 [1,4120; 1,6736] | 1,73 [1,5605; 1,9251] | 1,79 [1,6321; 1,9544] |
| 0,91 [0,7165; 1,1658] | 1,36 [1,1454; 1,6229] | 1,54 [1,4120; 1,6736] | lpi+Nivo | - | - |
| 1,03 [0,8416; 1,2617] | 1,54 [1,3771; 1,7160] | 1,73 [1,5605; 1,9251] | 1,13 [0,9850; 1,2906] | Nivo | |
| 1,06 [0,8309; 1,3569] | 1,58 [1,3274; 1,8903] | 1,79 [1,6321; 1,9544] | 1,16 [1,0265; 1,3150] | 1,03 [0,8973; 1,1834] | Pembro |

A rede de comparações diretas entre os tratamentos considerados está detalhada na Figura 4, a seguir:

Figura 4 – Rede de comparações diretas para o desfecho sobrevida livre de progressão.

O *forest plot* que representa a análise para o desfecho sobrevida livre de progressão está caracterizado na Figura 5, por meio da qual é possível sugerir que, ao menos nesse trabalho, o ipilimumabe em terapia isolado foi inferior à dacarbazina como comparador comum.

Figura 5 – Forest plot do HR global por tratamento para o desfecho sobrevida livre de progressão.



Isto posto, referente ao desfecho sobrevida livre de progressão, a análise estatística realizada por meio do R sugere que o pembrolizumabe em terapia isolada é a opção terapêutica considerada mais eficaz (HR = 0,63), seguida de perto pelos esquemas em monoterapia com nivolumabe (HR = 0,65) e dabrafenibe (HR = 0,67) e pela combinação nivolumabe mais ipilimumabe (HR = 0,73). A representação gráfica indica, pelo menos nesse caso, a inferioridade do ipilimumabe em terapia isolada (HR = 1,13) perante o comparador comum dacarbazina.

6 DISCUSSÃO

A combinação das evidências direta e indireta por meio de um método de metanálise em rede, conforme conduzido nesse trabalho, gera uma comparação mista, técnica que confere maior poder estatístico à comparação global ao possibilitar o encurtamento dos intervalos de confiança¹¹². Essa prática ocorre por meio da integração do método de Bucher com as comparações diretas propriamente ditas – considerando que o método de Bucher refere-se ao tratamento matemático das evidências diretas em uma rede de tratamentos a fim de se obter estimativas de efeito de uma comparação indireta¹¹³. Em linhas gerais, a combinação das evidências direta e indireta produz uma nova evidência, a qual tende a melhorar a precisão das estimativas de efeito.

Nesse sentido, este trabalho empregou o tratamento estatístico das evidências diretas extraídas a partir de estudos selecionados para entregar a nova evidência gerada, representada por um HR resultante da combinação de duas estimativas de efeito distintas.

Quando um dos objetivos de uma metanálise em rede é a demonstração da eficácia relativa de diversas intervenções, como é o caso do presente trabalho, não é incomum que os resultados dessa comparação sejam apresentados por meio de uma tabela de classificação de eficácia¹¹⁴. A interpretação da tabela de classificação auxilia a antecipar algumas das forças e fraquezas da metanálise em rede conduzida.

Por exemplo, embora tenha sido proposta uma metanálise em rede de sete agentes terapêuticos distintos, os quais podem se rearranjar em outras combinações possíveis de terapias combinadas, a busca da literatura científica não apontou para uma diversidade de trabalhos distintos. Pelo contrário, foram obtidos dez artigos, cada um representando um único ensaio para cada par de comparação conduzida. Em nenhum caso foi obtido mais de um ensaio distinto para o mesmo par intervenção versus comparador, o que poderia enriquecer a análise gerada, com obtenção de estimativas de efeito globais mais precisas e de intervalos de confiança mais estreitos. Em última instância, portanto, as evidências diretas para cada par de tratamentos eram provenientes de um único ensaio.

Essa lacuna de trabalhos comparando diretamente os tratamentos, bem como a inexistência de um volume maior de trabalhos disponíveis para um mesmo par de tratamentos comparados fica bem evidente na disposição da matriz da tabela de

classificação de ambos os desfechos. No triângulo superior de ambas as tabelas de classificação, são diversos os espaços não preenchidos, o que aponta para a primeira limitação. O segundo problema fica claro no espelhamento das estimativas de efeito para uma mesma comparação pareada quando se confronta os dados do triângulo superior, quando disponíveis, com os dados do triângulo inferior. Ora, a evidência indireta não foi capaz de produzir grandes modificações na evidência direta, quando ela existia.

Isto posto, é possível afirmar que o método aqui utilizado trouxe informação adicional àquela fornecida pelos ensaios clínicos randomizados que fundamentaram a análise, preenchendo lacunas de comparações que não haviam sido realizadas; contudo, o apanhado de dados que serviu de base para toda a estatística conduzida não modificou sensivelmente a informação quando ela já existia, certamente devido à insuficiência de dados resultantes de ensaios distintos para a mesma comparação pareada direta.

Esse julgamento acerca da quantidade escassa de ensaios distintos para cada par de tratamentos considerados parece afetar, inclusive, outros parâmetros importantes no julgamento acerca da confiança nos resultados dispostos por uma metanálise em rede – a inconsistência e a heterogeneidade.

A consistência diz respeito à concordância entre as evidências oriundas das comparações diretas e indiretas, de forma que o conjunto de evidências é mais consistente quanto mais semelhantes forem os dados diretos e os dados indiretos no que diz respeito à superposição de seus intervalos de confiança. O parâmetro é interpretado por meio de uma razão, denominada fator de inconsistência¹¹².

Além disso, a avaliação da heterogeneidade entre os estudos incluídos, isto é, a variabilidade entre as estimativas de efeito obtidas para a mesma comparação pareada entre diferentes trabalhos, a qual pode ser atribuível a questões de ordem estatística, metodológica ou clínica, diz muito acerca da interpretação apropriada dos resultados obtidos por uma metanálise em rede. O teste Q de Cochran e a estatística I^2 são duas técnicas utilizadas para demonstrar a existência ou não de heterogeneidade entre os estudos, bem como seu grau¹¹².

Nas análises conduzidas para ambos os desfechos, os resultados para a investigação da inconsistência e da heterogeneidade resultaram inconclusivos ou não aplicáveis. Ora, quando o número de estudos representantes de determinada comparação pareada incluídos na metanálise não é superior a um não há o que

demonstrar em termos de heterogeneidade. Da mesma maneira, a inconsistência, que objetiva demonstrar qualquer desequilíbrio entre os dois tipos de evidência, por vezes não tem elementos suficientes para ser efetivamente traduzida – nesse tipo de situação, em que o número de comparações diretas é limitado, bem como a rede de comparação indireta é simples.

Importante mencionar suposições realizadas no presente estudo. Para os diferentes trabalhos considerados, houve duas situações de emprego do mesmo medicamento em esquemas terapêuticos distintos (caso do ipilimumabe, utilizado na dosagem de 3 mg/kg em dois estudos e de 10 mg/kg em outro; bem como do pembrolizumabe, tomado a cada duas ou a cada três semanas por dois braços distintos de pacientes no mesmo ensaio).

Uma das formas mais singelas de se fazer comparações entre intervenções é por meio da abordagem conhecida como *naïve*, por meio do qual são sumarizadas indiscriminadamente as evidências dos braços de tratamento de diversos ensaios, sem que tal combinação envolva métodos estatísticos avançados comuns a uma metanálise tradicional, o que, evidentemente, a prática demonstra tratar-se de método inadequado, ainda mais em um contexto de tratamentos múltiplos¹¹⁴.

Há uma extensão da abordagem *naïve* que pressupõe que a intervenção seja tratada como uma só, ainda que os ensaios disponíveis a apresentem sob diferentes dosagens, posologias ou formas de administração. Quando o investigador faz essa opção, a interpretação é a de que o objetivo precípua foi a avaliação do tratamento contra o comparador e não a distinção entre as diferentes doses abordadas nos ensaios, por exemplo, caso do presente trabalho¹¹⁴.

A opção pela suposição, em ambos os casos, de que os diferentes esquemas terapêuticos poderiam ser considerados como um só foi feita no sentido de simplificar a análise; porém foram suposições baseadas em fatos. Em ambos os casos, os diferentes esquemas provaram-se estatisticamente semelhantes no que diz respeito à sua eficácia, razão pela qual não é possível atribuir à liberdade tomada qualquer limitação para os resultados finais alcançados.

Por outro lado, como já explicitado, o ensaio NCT01245062 não teve as estimativas de efeito de eficácia de seu artigo mais recente, obtido pela busca, acrescidas a análise quantitativa deste trabalho. Isso porque não fica claro o número de indivíduos que foram tratados com a dacarbazina e quantos foram tratados com o paclitaxel no grupo controle. Essa questão poderia ser discutida também sob a

abordagem *naïve*, e o paclitaxel poderia, sob essa ótica, ter sido considerado equivalente à dacarbazina. Inclusive essa é a opção feita por alguns investigadores que lidam com essa problemática ao executar uma metanálise em rede, como foi o caso de Pike et al²⁹. Entretanto, esse trabalho não apresenta a mesma opção, tendo em vista que ela introduziria viés importante.

Outra peculiaridade do trabalho atribuível à escassez de ensaios existentes diz respeito à avaliação da qualidade da evidência realizada. A avaliação de qualidade individual de cada um dos dez artigos selecionados foi conduzida com base na ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés; contudo, embora descreva a qualidade da evidência como um todo, trata-se de um instrumento que não considera que o risco de viés pode ser diferente para o mesmo desfecho no contexto de uma mesma comparação pareada quando checado para ensaios diferentes. Essa segunda abordagem para avaliar a qualidade da evidência para desfechos de comparações pareadas em um conjunto de evidências disponíveis tem sido tradicionalmente satisfeita na pesquisa acadêmica por meio da abordagem GRADE (*Grading Quality of Evidence and Strength of Recommendations*)¹¹⁵.

Naturalmente, diante da inexistência de mais de um ensaio obtido por par de tratamentos, a abordagem GRADE não foi conduzida no presente trabalho. Contudo, parece apropriado recomendar que, na eventualidade de complementação da pesquisa aqui apresentada com outros ensaios que abordem comparações idênticas, seja utilizada a abordagem GRADE adaptada para a avaliação da qualidade da evidência em metanálises em rede. O grupo de profissionais que aprimoram a ferramenta GRADE desenvolveu uma estratégia capaz de pontuar todas as evidências – direta, indireta e combinada¹¹⁶.

O ranqueamento proposto pelo método adotado e descrito pressupõe a sua realização por desfecho analisado. Ora, um tratamento pode ser tido como melhor para a eficácia, mas pior para a segurança, ou, ainda, melhor para um desfecho de eficácia e pior para outro desfecho de eficácia. Há a possibilidade de se combinar desfechos distintos para compor um score, o qual, por sua vez, será objeto de um único *ranking* global¹⁰⁷. A perspectiva adotada por este trabalho, entretanto, foi a de apresentar o ranqueamento por desfecho, sendo que a sobrevida global foi definida como desfecho principal, tanto em razão das evidências a apontarem como desfecho de eficácia superior à sobrevida livre de progressão para fins de tomada de decisão clínica quanto pelo fato dos dados primários desse último desfecho não terem sido

suficientes para permitir uma metanálise em rede tão robusta quanto aquela gerada pela sobrevida global.

Desse modo, é preciso fazer menção ao fato de que o desfecho sobrevida livre de progressão, aqui adotado como um dos desfechos investigados, não é amplamente reconhecido como um desfecho substituto para a sobrevida global no caso do melanoma avançado²⁰. Há alguns avanços nesse sentido, como é o caso das terapias alvo, em que se observa uma correlação próxima entre aumento da sobrevida livre de progressão com clara melhoria da sobrevida global¹⁹, mas a decisão aqui foi pela apresentação das eficácias relativas em separado, primeiramente para a sobrevida global, um desfecho mais aceito para a doença, e, em seguida, para a sobrevida livre de progressão; afinal, misturar as estimativas de efeito para ambos os desfechos seria considerá-los equivalentes, e as evidências permanecem contrárias nesse sentido.

Existem alguns questionamentos com relação ao uso do desfecho sobrevida global como desfecho primário em Oncologia, tendo em vista o fato de que sua mensuração apropriada requer um tempo longo de seguimento, além do que a sobrevida é impactada pela ocorrência de outros desfechos de morte que não pela doença em si ou pelo tratamento associado. Contudo, a maior parte dos especialistas ainda considera a sobrevida global como desfecho primário a ser perseguido, considerando que a taxa de resposta, a qual é bastante empregada, tem menos evidências como desfecho substituto para a sobrevida global do que a própria sobrevida livre de progressão¹¹⁷. Essa foi a razão pela qual optou-se aqui pela não utilização das estimativas de efeito de taxa de resposta no tratamento estatístico.

Importante ainda trazer a interpretação de Rücker e Schwarzer¹⁰⁷ para as limitações e cautelas com relação ao ranqueamento baseado no SUCRA ou nos P-scores; segundo eles, além de levar em conta os P-scores, sua extensão e sequência no rol de intervenções consideradas, deve-se ainda considerar a precisão mediante a observação dos intervalos de credibilidade ou de confiança. Por essa razão, recomendam que o relato das metanálises em rede seja acompanhado de *forest plot* explorando tais intervalos, inclusive graficamente, o que fica claramente indicado neste trabalho.

De maneira geral, entretanto, ainda que concorrentes todas as limitações ressaltadas, os resultados obtidos a partir da análise estatística replicam o apanhado global de informações apontadas pelos estudos primários considerados. A metanálise em rede empregada confirma que, em linhas gerais, o paciente com melanoma

avançado beneficia-se mais, na primeira linha terapêutica, com o tratamento combinado das opções de terapias alvo, seguido pela terapia isolada com esses agentes e, por último, com a combinação das alternativas de imunoterapia, todas elas significativamente superiores ao comparador comum do trabalho, o quimioterápico dacarbazina.

Os resultados reforçam o que já haviam demonstrado trabalhos semelhantes publicados, como os de Pike et al²⁹, os quais conduziram metanálise em rede para as mesmas intervenções aqui investigadas – tendo também a dacarbazina como agente comparador comum –, e ranquearam os tratamentos em conformidade com a sua probabilidade para produzir os melhores números para cada desfecho. No que concerne à sobrevida global, nivolumabe, pembrolizumabe, nivolumabe combinado com ipilimumabe, vemurafenibe mais cobimetinibe e dabrafenibe mais trametinibe representaram, nessa sequência, os tratamentos com melhor desempenho relativo ao desfecho sobrevida global. Cabe mencionar que a ordem de eficácia das intervenções na metanálise citada é ligeiramente distinta do ranqueamento aqui demonstrado, talvez refletindo o método de metanálise em rede diferenciado empregado na primeira, baseado em um método Bayesiano de simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov.

A metanálise em rede aqui apresentada também confirma achados, mais ou menos conclusivos, publicados por outros estudos para pares dessas intervenções. Um grupo independente, por exemplo, avaliou criticamente estudo de comparação indireta entre o dabrafenibe e o vemurafenibe conduzido por uma empresa farmacêutica e concluiu que, apesar da complexidade do modelo econômico e das suposições feitas pelo investigador, os medicamentos muito possivelmente realmente demonstram efetividade clínica similar para o desfecho sobrevida global¹¹⁸. Na metanálise em rede aqui apresentada, as estimativas de efeito mistas para ambos os tratamentos no que diz respeito à sobrevida global foram exatamente as mesmas.

Metanálise em rede conduzida com o propósito de subsidiar a indicação inicial de terapia alvo combinada em detrimento da alternativa isolada realmente demonstrou que as associações de dabrafenibe com trametinibe e de vemurafenibe com cobimetinibe resultaram em efetividade terapêutica superior àquela evidenciada por meio do tratamento isolado com os inibidores de BRAF ou com os inibidores de MEK, achado que se repetiu para os três desfechos avaliados – sobrevida livre de progressão, sobrevida global e taxa de resposta global¹¹⁹. Aqui, os resultados para o

desfecho sobrevida global também indicam que a terapia alvo combinada é superior ao tratamento isolado com dabrafenibe ou com vemurafenibe.

Por fim, os resultados deste trabalho para o desfecho sobrevida global sugerem não haver diferença na efetividade clínica das terapias alvo associadas, tendo em vista que as combinações dabrafenibe mais trametinibe e vemurafenibe mais cobimetinibe demonstraram ter o mesmo valor de HR misto após tratamento estatístico dos dados primários. O resultado encontra eco no que dispõe comparação indireta conduzida para comparar a eficácia de ambas as associações, trabalho no qual ficou demonstrado não haver diferença entre as alternativas, embora seja recomendada a condução de um ensaio clínico randomizado cabeça a cabeça independente¹²⁰.

A análise dos resultados obtidos por esta metanálise em rede à luz do que preconiza o Ministério da Saúde para o tratamento do melanoma metastático no SUS torna importante considerar, além das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do melanoma maligno cutâneo³⁷, eventuais avaliações de demandas por incorporação de tecnologias conduzidas no âmbito da CONITEC.

Nesse sentido, é importante ressaltar algumas das conclusões expressas pelo Relatório de Recomendação nº 391 da CONITEC, de outubro de 2018, referente à avaliação do ipilimumabe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático¹²¹. A avaliação, que buscou investigar se o ipilimumabe é eficaz e seguro no tratamento dessa população, independentemente se as pessoas tenham passado por tratamento sistêmico prévio ou não, apontou que a intervenção examinada é interessante sob o ponto de vista da eficácia, quando verificada para a sobrevida global por meio de dois ensaios clínicos randomizados com risco de viés baixo a moderado.

Na ocasião, ainda que tenham sido relatados os resultados positivos do tratamento com o ipilimumabe para a doença, a recomendação final da CONITEC foi a de não incorporar o medicamento, com base no fato de que a pergunta de pesquisa elaborada levou em conta o ipilimumabe como alternativa terapêutica de segunda linha à dacarbazina – que não tem evidências fortes o suficiente para que seja considerada como opção de primeira linha. Pesou também para a decisão proferida a existência concorrente de outros imunoterápicos (nivolumabe e pembrolizumabe) com melhor eficácia demonstrada em ensaios clínicos randomizados¹²¹.

Uma das expectativas de trabalhos como o apresentado ao longo deste texto é a de que os achados obtidos municiem as entidades envolvidas na avaliação de tecnologias em saúde, sobremaneira a CONITEC, na condução de seus trabalhos. Resultados como aqueles relatados aqui podem direcionar tais entidades a realizar avaliações mais racionais, priorizando, talvez, a análise de alternativas que demonstrem ser mais eficazes, como a associação de agentes imunoterápicos e a terapia combinada de terapias alvo.

É importante, no entanto, enfatizar que este trabalho apenas diz respeito à eficácia das intervenções consideradas, sendo importante, para fins de incorporação desses tratamentos em qualquer sistema, levar em conta também os estudos de impacto orçamentário e as avaliações econômicas. Dois trabalhos recentes empreendidos sob a perspectiva do SUS indicam, por exemplo, que a incorporação das terapias alvo para o tratamento de pacientes com melanoma avançado com mutação BRAF acarretaria em gasto incremental muitas vezes superior ao Produto Interno Bruto per capita nacional por desfecho, cenário que desfavoreceria eventual incorporação^{122,123}.

7 CONCLUSÃO

O objetivo principal do presente trabalho foi comparar a eficácia dos tratamentos inovadores quando utilizados como primeira linha de tratamento em pacientes com melanoma avançado (irressecável ou metastático). Para tanto, o emprego de uma estratégia de busca possibilitou a identificação dos ensaios clínicos randomizados de fase III mais recentes e de suas respectivas estimativas de efeito para os desfechos sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

Tendo em vista que a comparação direta, realizada em ensaios clínicos cabeça a cabeça, inexistiu para todos os pares de tratamento, a comparação indireta realizada mediante uma metanálise em rede foi a estratégia que permitiu indicar uma eficácia relativa entre as alternativas terapêuticas consideradas. O método propiciou, ainda, o ranqueamento dos tratamentos para a condição de acordo com a sua eficácia para ambos os desfechos.

É preciso levar em consideração que a metanálise em rede pressupõe a consideração de algumas suposições, razão pela qual determinadas limitações no estudo são naturais, de modo que elas estão evidenciadas e sobrepesadas ao longo do texto. A reflexão acerca dessas e de outras fragilidades expostas deverá ser ponderada em eventual aplicação dos resultados aqui apresentados, bem como em trabalhos que tenham essa dissertação como ponto de partida teórico-conceitual.

Uma das questões que limita o proveito irrestrito dos resultados desse trabalho diz respeito ao número reduzido de ensaios clínicos randomizados de fase III para cada um dos pares de tratamento. Um número diferente de um ensaio por par de medicamentos certamente produziria estimativas de efeito mistas com intervalos de confiança mais curtos, bem como propiciaria uma avaliação de qualidade das evidências mais robusta.

Cumprido ressaltar que ainda que as comparações indiretas sejam uma estratégia em uso crescente, a evidência direta obtida a partir de ensaios clínicos randomizados cabeça a cabeça segue como a fonte de evidência mais confiável e menos sujeita a vieses, razão pela qual é preciso enfatizar a responsabilidade com a utilização dos resultados aqui demonstrados.

Ainda assim, a presente dissertação lança luz sobre a associação de agentes imunoterápicos e a terapia combinada de terapias alvo como alternativas supostamente mais eficazes no tratamento do melanoma avançado do que os demais

tratamentos disponíveis, assim como uma série de revisões sistemáticas e metanálises em rede publicadas recentemente, informação capaz de nortear as ações de entidades que atuam na avaliação de tecnologias em saúde, especialmente no âmbito do SUS.

1. De Vries E, Bray F, Coebergh JW, Cerroni L, Ruiter DJ, Elder DE. et al. Malignant melanoma: introduction. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editores. Pathology and genetics of skin tumours. Lyon: IARC Press; 2006. p. 52-65.
2. American Cancer Society. What are basal and squamous cell skin cancers? [online]. Atlanta, Estados Unidos da América; 2016. [capturado 01 mai. 2018] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html>
3. American Cancer Society. What is melanoma skin cancer? [online]. Atlanta, Estados Unidos da América; 2016. [capturado 01 mai. 2018] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/what-is-melanoma.html>
4. American Cancer Society. What causes melanoma skin cancer? [online]. Atlanta, Estados Unidos da América; 2016. [capturado 01 mai. 2018] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html>
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Informativo Detecção Precoce nº 3 - 2016. Monitoramento das ações de controle do câncer de pele. [online]. Rio de Janeiro, Brasil; 2016. [capturado 01 mai. 2018] Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/informativos/informativo-deteccao-precoce-no-3-2016>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2018 [acesso em 27 jan. 2019];68:394-424. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. [Internet]. 2018 [acesso em 01 mai. 2018];68:7-30. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21442>
8. derma.plus. Skin Cancer-Index 2018. [online]. Berlim, Alemanha; 2018. [capturado 27 jan. 2019] Disponível em: <https://derma.plus/en/skin-cancer-index-2018/>
9. Australian Government. Cancer Australia. Melanoma of the Skin. Melanoma of the skin statistics. [online]. Sydney, Austrália; 2018. [capturado 27 jan 2019] Disponível: <https://melanoma.canceraustralia.gov.au/statistics>
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017.
11. American Cancer Society. Melanoma skin cancer stages. [online]. Atlanta, Estados Unidos da América; 2017. [capturado 03 mai. 2018] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/detection-diagnosis-staging/melanoma-skin-cancer-stages.html>
12. American Cancer Society. Treating melanoma skin cancer. [online]. Atlanta, Estados Unidos da América; 2016. [capturado 03 mai. 2018] Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/treating/surgery.html>
13. Katz A, Marques R, Novis Y, Rocha V, Costa FP, Fernandes GS. et al, editores. Oncologia Clínica: Terapia Baseada em Evidências. 2. ed. São Paulo: Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês; 2012.
14. Petrella T, Verma S, Spithoff K, Quirt I, McCreedy D. Adjuvant interferon therapy for patients at high risk for recurrent melanoma: an updated systematic review and practice guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol). [Internet]. 2012 [acesso em 06 mai. 2018];24(6):413-23. Disponível em: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(11\)00944-7/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(11)00944-7/fulltext)
15. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P. et al. Functional and symptom impact of trametinibe versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or

metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol.* [Internet]. 2014 [acesso em 18 mar. 2018];25(3):700-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4433512/>

16. Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR. et al. Final version of the 2009 AJCC Melanoma Staging Classification. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2009 [acesso em 27 jan. 2019];27:6199-206. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2793035/>

17. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* [Internet]. 2010 [acesso 19 mar. 2018];363(8):711-23. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549297/>

18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* [Internet]. 2011 [acesso 19 mar. 2018];364(26):2517-26. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1104621?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

19. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* [Internet]. 2011 [acesso 19 mar. 2018];364(26):2507-16. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1103782>

20. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2012 [acesso 19 mar. 2018];380(9839):358-65. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60868-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60868-X/fulltext)

21. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M. et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* [Internet]. 2012 [acesso 19 mar. 2018];367(2):107-14. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1203421?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov

22. Luke JJ, Hodi FS. Ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib, and trametinib: synergistic competitors in the clinical management of BRAF mutant malignant melanoma. *Oncologist* [Internet]. 2013 [acesso 15 jan. 2019];18(6):717-25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063399/>

23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance. [online]. Londres, Reino Unido; 2014. [capturado 23 set. 2017] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta268>

24. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vemurafenib for treating locally advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive malignant melanoma. NICE technology appraisal guidance [online]. Londres, Reino Unido; 2014. [acesso 23 set. 2017] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA269>

25. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ipilimumab for previously untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. NICE technology appraisal guidance [online]. Londres, Reino Unido; 2014. [acesso 23 set. 2017] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta319>

26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dabrafenib for treating unresectable or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma. NICE technology appraisal guidance [online]. Londres, Reino Unido; 2014. [acesso 23 set. 2017] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta321>

27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Dabrafenib (Tafinlar) and trametinib (Mekinist) combo for metastatic melanoma – pERC final recommendation. CADTH pan-

- Canadian oncology drug review. [online]. Ottawa, Canadá; 2015. [capturado 23 set. 2017] Disponível em: <https://www.cadth.ca/tafinlar-mekinst-combo-metastatic-melanoma-details>
28. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Melanoma: assessment and management. NICE guideline. [online]. Londres, Reino Unido; 2014. [acesso 23 set. 2017] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/Guidance/NG14>
29. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. et al. Multiple treatment comparison of seven new drugs for patients with advanced malignant melanoma: a systematic review and health economic decision model in a Norwegian setting. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [acesso 23 set. 2017];7(8):e014880. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5724191/>
30. Papakostas D, Stratigos AJ. Melanoma. In: Katsambas AD, Lotti TM, Dessinioti C, D'Erme AM, editores. *European Handbook of Dermatological Treatments*. [Internet]. Berlim: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2015. p. 597-612. [acesso 6 mai. 2018]. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=fHi6CAAQBAJ&pg=PA662&lpg=PA662&dq=J+AM+ACAD+DERMATOL+56+748+2007&source=bl&ots=9TToSA-Gco&sig=EnQSxFckUlvlyhli4ToFfQKCA_w&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjY8Irb3fHaAhXDhJAKHQyNCYgQ6AEwA3oECAAQPg#v=onepage&q=J%20AM%20ACAD%20DERMATOL%2056%20748%202007&f=false
31. Petronic-Rosic V. Melanoma [Internet]. In: Bope ET, Kellerman RD, editores. *Conn's Current Therapy*. [Internet]. Filadélfia: Elsevier Saunders; 2013. p. 256-7. [acesso 6 mai. 2018]. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?id=SwRBtIPU5yQC&pg=PT290&lpg=PT290&dq=J+AM+ACAD+DERMATOL+56+748+2007&source=bl&ots=q1NmYAKba5&sig=970ePeR3j08oV3QKkbV62gZG0p8&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjY8Irb3fHaAhXDhJAKHQyNCYgQ6AEwA3oECAAQOA#v=onepage&q=J%20AM%20ACAD%20DERMATOL%2056%20748%202007&f=false>
32. Barnhill RL, Lugassy C, Taylor E, Zussman J. Cutaneous melanoma [Internet]. In: Barnhill RL, Piepkorn MW, Busam KJ, editores. *Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma*. [Internet]. Berlim: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. p. 331-488. [acesso 6 mai. 2018]. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=JpK4BAAAQBAJ&pg=PA148&lpg=PA148&dq=J+AM+ACAD+DERMATOL+56+748+2007&source=bl&ots=Oypcjo3_II&sig=swyUi7ODvzQbscvSORvPlmllq5I&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwjY8Irb3fHaAhXDhJAKHQyNCYgQ6AEwBXoECAAQRg#v=onepage&q=J%20AM%20ACAD%20DERMATOL%2056%20748%202007&f=false
33. Mendes GLQ. Melanoma no Brasil: tendência temporal de mortalidade com modelagem idade-período-coorte, e análise de sobrevida em coorte hospitalar. [Tese]. [Internet]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca; 2014 [acesso 29 set. 2017]. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/12992>
34. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI. et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. [Internet]. 2017 [acesso 6 mai. 2018];67(6):472-92. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21409>
35. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Thompson JF, Long GV, Ross MI. et al. Melanoma of the skin. [Internet]. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brooland RK, Washington MK. et al. editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. [Internet]. Nova York: Springer International Publishing; 2017 [acesso 6 mai. 2018]. Disponível em: <https://cancerstaging.org/references-tools/deskreferences/Pages/default.aspx>
36. Gomes E, Landman G, Belfort F, Schmerling R. Estadiamento do melanoma pela AJCC – 8ª edição – 2017. *Melanoma* [Internet]. 2017 [acesso 28 jan 2019];76:3-7. Disponível em: <https://gbm.org.br/boletim-gbm/>

37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [online]. Brasília, Brasil; 2014 [acesso 13 ago. 2017] Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
38. Wright F, Spithoff K, Easson A, Murray C, Toye J, McCready D. et al. Primary excision margins and sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative melanoma of the trunk or extremities. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2011 [acesso 7 mai. 2018];23(9):572-8. Disponível em: [https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555\(11\)00675-3/fulltext](https://www.clinicaloncologyonline.net/article/S0936-6555(11)00675-3/fulltext)
39. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2015 [acesso 19 mar. 2018];33(10):1191-96. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5795709/>
40. Coit DG, Thompson JA, Albertini M et al. Melanoma. Versão 3.2018. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). [Internet]. Estados Unidos; 2018. [acesso 12 abr. 2019] Disponível em: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf
41. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];25(5):126-32. Disponível em: <https://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma>
42. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Diretriz. Melanoma. [Internet]. Brasil; 2017. [acesso 12 abr. 2019] Disponível em: <https://www.sboc.org.br/diretrizes-sboc-publico/item/melanoma>
43. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2007 [acesso 12 abr. 2019];7:95-106. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc2051>
44. Ribas A. Releasing the brakes on Cancer Immunotherapy. *N Eng J Med*. [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];373(16):1490-2. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1510079>
45. Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, Khan KD, Pavlick AC, Cranmer LD et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Invest New Drugs* [Internet]. 2011 [acesso 12 abr. 2019];29(3):489-98. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10637-009-9376-8>
46. Ascierto PA, Del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A. 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 Oncol*. [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];18(5):611-22. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(17\)30231-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(17)30231-0/fulltext)
47. Ribas A. Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 [acesso 12 abr. 2019];366(26):2517-19. Disponível em: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1205943?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
48. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Eng J Med*. [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];372:320-30. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1412082>
49. Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, Brady B, Dutriaux C, Maio M et al. Nivolumab improved survival vs dacarbazine in patients with untreated advanced melanoma. *J Transl Med*. [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];13(Suppl 1):O6. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/273701720_Nivolumab_improved_survival_vs_dacarbazine_in_patients_with_untreated_advanced_melanoma

50. Weber JS, D'Angelo SP, 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 Oncol.* [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];16(4):375-84. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)70076-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)70076-8/fulltext)
51. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Eng J Med.* [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];372:2006-17. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414428>
52. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Eng J Med.* [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];373:23-34. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1504030>
53. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL et al. Updated results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) (CheckMate 067). *J Clin Oncol.* [Internet]. 2016 [acesso 12 abr. 2019];34(15):9505-05. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9505
54. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL et al. Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). *Cancer Res.* [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];77(13):CT075-75. Disponível em: http://cancerres.aacrjournals.org/content/77/13_Supplement/CT075
55. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl Med.* [Internet] 2017;377(14):1345-56. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709684?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
56. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];16(8):908-18. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00083-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00083-2/fulltext)
57. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Eng J Med.* [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];372:2521-32. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503093>
58. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet* [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];390(10105):1853-62. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31601-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31601-X/fulltext)
59. Robert C, Long GV, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Long-term outcomes in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naïve advanced melanoma in the phase 3 KEYNOTE-006 study who completed pembrolizumab (pembro) treatment. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];35(15):9504-04. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9504
60. Long GV, Blank C, Ribas A, Mortier L, Carlino MS, Lotem M et al. Impact of baseline serum lactate dehydrogenase concentration on the efficacy of pembrolizumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma: data from KEYNOTE-006. *Eur J Cancer* [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];72(1):122-3. Disponível em: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(17\)30482-3/abstract](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(17)30482-3/abstract)

61. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: a randomised clinical trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 [acesso 12 abr. 2019];101:236-43. Disponível em: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(18\)30948-1/fulltext](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(18)30948-1/fulltext)
62. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* [Internet]. 2002 [acesso 12 abr. 2019];417:949-54. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature00766>
63. Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Ann Oncol*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];25(7):1428-36. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/7/1428/2801216>
64. McArthur GA, Hauschild A, Robert C, Haanen JB et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAF V600E-mutated melanoma: updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 [acesso 12 abr. 2019];47(2):14-14. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/241103902_Vemurafenib_Improves_Overall_Survival_Compared_to_Dacarbazine_In_Advanced_BRAFV600E-mutated_Melanoma_Updated_Survival_Results_From_a_Phase_III_Randomised_Open-label_Multicentre_Trial
65. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2012 [acesso 12 abr. 2019];30(15):8502-02. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2012.30.15_suppl.8502
66. McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFV600E and BRAFV600K mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];15:323–332. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70012-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70012-9/fulltext)
67. 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 randomized BRIM-3 study. *Ann Oncol*. [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];28(10):2581-87. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/28/10/2581/4060460>
68. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *J Clin Oncol*. [Internet]. 2013 [acesso 12 abr. 2019];31(15):9013-13. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9013
69. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M et al. An update on overall survival (OS) and follow-on therapies in BREAK-3, a phase III, randomized trial: dabrafenib (D) vs dacarbazine (DTIC) in patients (pts) with BRAF V600E mutation-positive metastatic melanoma. *Ann Oncol*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];25(4):378-78. Disponível em: https://academic.oup.com/annonc/article/25/suppl_4/iv378/2241841
70. Chapman PB, Ascierto PA, Schadendorf D, Grob JJ, Ribas A, Kiecker F et al. Updated 5-y landmark analyses of phase 2 (BREAK-2) and phase 3 (BREAK-3) studies evaluating dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];35:15:9526-26. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9526

71. Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenibe with dacarbazine. *Ann Oncol*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];25:1428-36. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/7/1428/2801216>
72. Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature* [Internet]. 2010 [acesso 12 abr. 2019];468(7326):973-3. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature09626>
73. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. [Internet]. 2012 [acesso 12 abr. 2019];367(2):107-14. Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1203421?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
74. Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P et al. Funcional and symptom impact of trametinibe versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. *Ann Oncol*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];25(3):700-6. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/25/3/700/149183>
75. Latimer NR, Bell H, Abrams KR, Amonkar MM, Casey M. Adjusting for treatment switching in the METRIC study shows further improvement overall survival with trametinibe compared with chemotherapy. *Cancer Med*. [Internet]. 2016 [acesso 12 abr. 2019];5(5):806-15. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.643>
76. Paraiso KHT, Fedorenko IV, Cantini LP, Munko AC, Hall M, Sondak VK et al. Recovery of phosphor-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* [Internet]. 2010 [acesso 12 abr. 2019];102(12):1724-30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2883709/>
77. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, Braud F, Larkin J et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Eng J Med*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];371:1877-1888. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1406037>
78. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, Braud F, Larkin J et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];386(9992):444-51. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)60898-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)60898-4/fulltext)
79. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, Braud F et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. [Internet]. 2017 [acesso 12 abr. 2019];28(7):1631-39. Disponível em: <https://academic.oup.com/annonc/article/28/7/1631/3798688>
80. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];372:30-9. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1412690>
81. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroyakovskiy D et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib (D) + trametinib (T) in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. [Internet]. 2016 [acesso 12 abr. 2019];27(6):LBA40. Disponível em: https://academic.oup.com/annonc/article/27/suppl_6/LBA40/2800546
82. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Eng J Med*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];371:1867-76. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1408868>

83. Larkin J, Yan Y, McArthur GA, Ascierto PA, Liskay G, Maio M et al. Update of progression-free survival (PFS) and correlative biomarker analysis from coBRIM: phase III study of cobimetinib (cobi) plus vemurafenib (vem) in advanced BRAF-mutated melanoma. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2015 [acesso 12 abr. 2019];33(15):9006-06. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.9006
84. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM 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*. [Internet]. 2016 [acesso 12 abr. 2019];17(9):1248-60. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(16\)30122-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(16)30122-X/fulltext)
85. Li T, Milo AP, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Med*. [Internet]. 2011 [acesso 7 jan. 2019];9:79. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-79>
86. Higgins JPT, Green S (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. [Internet]. 2011 [acesso 7 jan. 2019]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org/>
87. Glenny AM, Altman DF, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. [Internet]. 2005 [acesso 7 jan. 2019];9(26):1-134. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta9260#/abstract>
88. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. [Internet]. 2005 [acesso 7 jan. 2019];331(7521):897-900. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/331/7521/897.long>
89. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. [Internet]. 2004 [acesso 7 jan. 2019];23(20):3105-24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sim.1875>
90. Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med*. [Internet]. 1996 [acesso 7 jan. 2019];15(24):2733-49. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291097-0258%2819961230%2915%3A24%3C2733%3A%3AAID-SIM562%3E3.0.CO%3B2-0>
91. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. [Internet]. 2002 [acesso 7 jan. 2019];21(16):2313-24. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.1201>
92. Roeber L, Biondi-Zoccai G. Metanálise de rede para sintetizar evidências para a tomada de decisão na pesquisa cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. [Internet]. 2016 [acesso 11 jan. 2019];106(4):333-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2016000400333&script=sci_arttext&lng=pt
93. Biondi-Zoccai, Giuseppe (eds.). *Network meta-analysis: evidence synthesis with mixed treatment comparison*. New York: Nova Science Publishers. [Internet]. 2014 [acesso 7 jan. 2019]. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Giuseppe_Biondi-Zoccai/publication/297843180_Network_Meta-Analysis_Evidence_Synthesis_with_Mixed_Treatment_Comparison/links/5be3fd6092851c6b27af0f3e/Network-Meta-Analysis-Evidence-Synthesis-with-Mixed-Treatment-Comparison.pdf?origin=publication_detail
94. Biondi-Zoccai G, Frati G, D'Ascenzo F, Stone GW, Lotrionte M, Palmerini T. Network meta-analyses and mixed treatment comparisons: are they true scientific endeavors? *Int J Cardiol*. [Internet]. 2013 [acesso 13 jan. 2019];168:1575-6. Disponível em: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(13\)00094-6/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(13)00094-6/abstract)

95. Coleman CI, Phung OJ, Cappelleri JC, Baker WL, Klugger J, White C et al. Use of mixed treatment comparisons in systematic reviews. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. [Internet]. 2012 [acesso 12 mar. 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107330/>
96. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. [Internet]. 2011 [acesso 12 mar. 2019];14:417-28. Disponível em: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(11\)01404-5/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS109830151014045%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(11)01404-5/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS109830151014045%3Fshowall%3Dtrue)
97. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ*. [Internet]. 2010 [acesso 12 mar. 2019];340:c365. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/340/bmj.c365>
98. Salanti G, Higgins JP, Ades AE, Ioannidis JP. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat. Methods Med. Res.* [Internet]. 2008 [acesso 9 jan. 2019];17:279-301. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0962280207080643>
99. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR, Abrams KR. Bayesian methods in health technology assessment: a review. *Health Technol Assess.* [Internet]. 2000 [acesso 12 mar. 2019];4:1-130. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta4380#/abstract>
100. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2008 [acesso 18 mar. 2019];26:753-67. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165%2F00019053-200826090-00006>
101. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Syn Meth.* [Internet]. 2010 [acesso 18 mar. 2019];1:97-111. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.12>
102. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. *Health Info Libr J.* [Internet]. 2009 [acesso 23 set. 2017];26(2):91-108. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x>
103. Bartels EM. How to perform a systematic search. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* [Internet]. 2013 [acesso 23 set. 2017];27(2):295-306. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521694213000089>
104. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevivência. *Cad. Saude Pública* [Internet]. 2002 [acesso 15 out. 2018];18(3):579-94. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2002000300003&script=sci_abstract&lng=es
105. Stare J, Maucort-Boulch D. Odds ratio, hazard ratio and relative risk. *Metodološki zvezki* [Internet]. 2016 [acesso 15 out. 2018];13(1):59-67. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/316515598_Odds_Ratio_Hazard_Ratio_and_Relative_Risk
106. R. The R Project for statistical computing. [online]. 2019 [capturado 15 mar. 2019] Disponível em: <https://www.r-project.org/>
107. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol.* [Internet]. 2015 [acesso 30 abr. 2019];15:58. Disponível em: <https://bmcmmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-015-0060-8>

108. Rücker G, Schwarzer G. Automated drawing of network plots in network meta-analysis. *Res Synth Methods* [Internet]. 2016 [acesso 30 abr. 2019];7(1):94-107. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jrsm.1143>
109. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting itens for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. [Internet]. 2009 [acesso 18 mar. 2019];6(7):e1000097. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
110. ClinicalTrials.gov. [online]. Rockville, EUA; 2019. [capturado 15 mar. 2019] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
111. Sargent D. General and statistical hierarchy of appropriate biologic endpoints. *Oncology* [Internet]. 2006 [acesso 12 jan. 2019];20(6):5-9. Disponível em: <https://www.cancernetwork.com/oncology-journal/general-and-statistical-hierarchy-appropriate-biologic-endpoints>
112. Santos EJF, Ferreira RJO, Marques AA. Como realizar e interpretar uma meta-análise em rede para comparações indiretas e mistas: estratégias metodológicas fundamentais. *Rev Enf Ver*. [Internet]. 2016 [acesso 18 mar. 2019];IV(8):133-40. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0874-02832016000100015&lng=pt&nrm=iso
113. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. [Internet]. 1997 [acesso 18 mar. 2019];50(6):683-91. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435697000498?via%3Dihub>
114. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. [Internet]. 2005 [acesso 18 mar. 2019]9:26. Disponível em: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta9260#/abstract>
115. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A et al. Rating quality of evidence and strength of recommendations: going from evidence to recommendations. *BMJ*. [Internet]. 2008 [acesso 18 mar. 2019];336(7652):1049-51. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/336/7652/1049>
116. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Sting JA. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. [Internet]. 2014 [acesso 12 abr. 2019];349:g5630. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5630>
117. Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Rev Assoc Med Bras*. [Internet]. 2010 [acesso 18 mar. 2019];56(5):514-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000500008
118. Fleeman N, Bagust A, Beale S, Boland A, Dickson R, Dwan K et al. Dabrafenib for treating unresectable, advanced or metastatic BRAF V600 mutation-positive melanoma: an evidence review group perspective. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2015 [acesso 30 jul. 2019];33(9):893-904. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40273-015-0276-9>
119. Mai R, Zhou S, Zhong W, Rong S, Cong Z, Li Y et al. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: a comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* [Internet]. 2015 [acesso 30 jul. 2019];6(29):28502-12. Disponível em: [http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=4375&pubmed-linkout=1](http://www.oncotarget.com/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=4375&pubmed-linkout=1)

120. Galván-Bangueri M, Ubago-Pérez R, Molina-López T. The relative clinical efficacy of trametinibe-dabrafenib and cobimetinibe-vemurafenib in advanced melanoma: an indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* [Internet]. 2016 [acesso 30 jul. 2019];41(3):285-9. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jcpt.12390>
121. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 391. Ipilimumabe para tratamento de pacientes com melanoma metastático. Brasília: Ministério da Saúde; 2018.
122. Guerra RL, Corrêa FM, Fernandes RRA, Zimmerman IR. Custo-utilidade de terapias-alvo comparadas à dacarbazina para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático no Sistema Único de Saúde do Brasil. *Value Health Reg Issues* [Internet]. 2019 [acesso 17 jul. 2019];20:103-9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2212109919300603>
123. Corrêa FM, Guerra RL, Fernandes RRA, Souza MC, Zimmerman IR. Terapia-alvo versus dacarbazina no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não cirúrgico e metastático: análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema Único de Saúde, 2018-2020. *Epidemiol Serv Saúde* [Internet]. 2019 [acesso em 29 jul. 2019];28(2):e2018325. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S2237-96222019000200308&script=sci_arttext
124. Schadendorf D, Flaherty KT, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem MM, et al. Overall survival (OS) update on METRIC (NCT01245062), a randomised phase 3 study to assess efficacy of trametinib (T) compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAFV600E/K mutation-positive (+) advanced or metastatic melanoma (MM). *Pigment Cell Melanoma Res.* [Internet]. 2013 [acesso 12 abr. 2019];26(6). Disponível em: <https://insights.ovid.com/pigment-cell-melanoma-research/pcmr/2013/11/000/overall-survival-os-update-metric-nct01245062/229/01329158>

9 APÊNDICE

APÊNDICE A – Descrição breve, extração dos dados e análise do risco de viés dos artigos selecionados

- NCT00324155

Dados de sobrevida global extraídos de Maio et al, 2015³⁹.

Desenho: randomizado, duplo cego, fase III, multicêntrico na Europa, Israel e América do Norte. Sem crossover entre os grupos. Data de cut-off da análise – março de 2013.

População: 502 pacientes com melanoma irresssecável estádios III ou IV, sem tratamento prévio e não avaliados com relação aos níveis séricos de enzima LDH ou ao status de mutação BRAF.

Intervenção/comparador: 502 pacientes randomizados na razão 1:1 para tratamento com ipilimumabe (10 mg/kg) mais dacarbazina (850 mg/m² de superfície corporal) (n=250) ou para tratamento com dacarbazina (850 mg/m² de superfície corporal) mais placebo (n=252), com administração das doses nas semanas 1, 4, 7 e 10, seguido por administração de dacarbazina em terapia única a cada três semanas até a semana 22 (fase de indução). Todos os tratamentos foram administrados via endovenosa. Na semana 24, todos os pacientes com a doença estável ou com uma resposta objetiva durante a fase de indução, além de ausência de efeitos tóxicos, passaram a receber ipilimumabe ou placebo a cada 12 semanas (fase de manutenção) até a progressão da doença, ocorrência de efeitos tóxicos ou o fim do estudo.

Desfechos: sobrevida global como desfecho primário. No protocolo, a sobrevida global foi definida como o tempo entre a alocação randômica e a morte, com a censura dos dados ocorrendo quando da última data conhecida de vida por paciente.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Ipilimumabe + dacarbazina | Placebo + dacarbazina |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Randomizados, com análises para sobrevida global feitas de acordo com a intenção de tratar (ITT) | 250 | 252 |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| Receberam uma ou mais doses na fase de indução | 247 | 251 |
| Receberam uma ou mais doses na fase de manutenção | 43 | 53 |
| Ainda em fase de manutenção após dois anos (ipilimumabe ou placebo somente, sem dacarbazina) | 11 | 11 |
| Pacientes vivos após 5 anos ou além | 40 | 20 |

Seguimento: tempo médio de 11,0 meses (0,4 a 71,9) para o grupo da intervenção e de 8,9 meses (0,1 a 73,2) para o grupo controle. Mínimo de cinco anos (60 meses) para avaliar a sobrevivência.

Patrocínio: Bristol-Myers Squibb.

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: ipilimumabe + dacarbazina (n=250) | Controle: placebo + dacarbazina (n=252) | HR, p-valor |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida global (em meses) | 11,2 (IC 95%, 9,5 a 13,8) | 9,1 (IC 95%, 7,8 a 10,5) | HR para morte (IC 95%) = 0,69 (0,57 a 0,84) |
| Taxas de sobrevida global (%) em 60 meses | 18,2 (IC 95%, 13,6 a 23,4) | 8,8 (IC 95%, 5,7 a 12,8) | P=0,02 |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |

| | |
|---------------|-------|
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

- NCT01721772

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Robert et al, 2015⁴⁸.

Desenho: randomizado, duplo cego, fase III, multicêntrico na Europa, Israel, Austrália, Canadá e América do Sul. Sem crossover entre os grupos. Data de cut-off da análise – 24 de junho de 2014.

População: 418 pacientes com melanoma irressecável estádios III ou IV, sem tratamento prévio e sem mutação BRAF.

Intervenção/comparador: 418 pacientes randomizados na razão 1:1 para tratamento endovenoso com nivolumabe (3 mg/kg) a cada duas semanas mais placebo oral a cada três semanas (n=210) ou para tratamento com dacarbazina oral (1.000 mg/m² de superfície corporal) a cada três semanas mais placebo endovenoso a cada duas semanas (n=208). Houve estratificação de acordo com o status de expressão de PD-L1.

Desfechos: sobrevida global como desfecho primário e sobrevida livre de progressão como desfecho secundário, avaliada pelo investigador. As análises de eficácia foram realizadas na população de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Nivolumabe | Dacarbazina |
|--------------------|------------|-------------|
| Randomizados (ITT) | 210 | 208 |

Seguimento: mínimo de 16,7 meses. O tempo médio de seguimento para o desfecho sobrevida global foi de 8,9 meses no grupo da intervenção e de 6,8 meses no grupo controle.

Patrocínio: Bristol-Myers Squibb

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: nivolumabe (n=210) | Controle: dacarbazina (n=208) | HR, p-valor |
|----------|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------|
| | | | |

| | | | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida global (em meses) | Não alcançada | 10,8 (IC 95%, 9,3 a 12,1) | HR para morte: 0,42 (IC 99,79%, 0,25 a 0,73); P<0,001 |
| Taxas de sobrevida global (%) em 12 meses | 72,9 (IC 95%, 65,5 a 78,9) | 42,1 (IC 95%, 33,0 a 50,9) | HR para morte: 0,42 (IC 99,79%, 0,25 a 0,73); P<0,001 |
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) | 5,1 (IC 95%, 3,5 a 10,8) | 2,2 (IC 95%, 2,1 a 2,4) | HR para progressão ou morte: 0,43 (IC 95%, 0,34 a 0,56); P<0,001 |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

- NCT01844505

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Wolchok et al, 2017⁵⁵.

Desenho: randomizado, duplo cego, fase III, multicêntrico nos EUA, Europa e Austrália. Não houve crossover de pacientes entre ambos os grupos do ensaio. Houve estratificação a partir da randomização em razão do status de mutação BRAF. Data de cut-off da análise – 24 de maio de 2017

População: 945 pacientes com melanoma irressecável estádios III ou IV, sem tratamento prévio e com status conhecido de mutação BRAF. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 945 pacientes randomizados na razão 1:1:1 para receber um dos seguintes tratamentos: nivolumabe 3 mg/kg a cada duas semanas (mais placebo correspondente ao ipilimumabe) (n=316); 1 mg de nivolumabe/kg a cada três semanas mais 3 mg/kg de ipilimumabe a cada três semanas por quatro doses, seguido por 3 mg/kg de nivolumabe a cada duas semanas a partir do terceiro ciclo e além (n=314); ou ipilimumabe 3 mg/kg a cada três semanas por quatro doses (mais placebo correspondente ao nivolumabe) (n=315). Tanto o nivolumabe quanto o ipilimumabe foram administrados por via endovenosa.

Desfechos: a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram considerados desfechos primários.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: nivolumabe + ipilimumabe | Controle: ipilimumabe | Controle: nivolumabe |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 314 | 315 | 316 |

Seguimento: mínimo de 36 meses para os pacientes sobreviventes; mediana de 38,0 meses no grupo de nivolumabe mais ipilimumabe, 35,7 meses no grupo do nivolumabe e de 18,6 meses no grupo do ipilimumabe.

Patrocínio: Bristol-Meyers Squibb

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: nivolumabe + ipilimumabe (n=314) | Controle: ipilimumabe (n=315) | Controle: nivolumabe (n=316) | HR, p-valor |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) | 11,5 (IC 95%, 8,7 a 19,3) | 2,9 (IC 95%, 2,8 a 3,2) | 6,9 (IC 95%, 5,1 a 9,7) | HR para progressão da doença: 0,43 (IC 95%, 0,35 a 0,52); P<0,001 para nivo + ipi vs ipi e 0,55 (IC 95%, 0,45 a 0,66); |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | P<0,001 para nivo vs ipi |
| Mediana da sobrevida global (em meses) | Não alcançada | 19,9 (IC 95%, 16,9 a 24,6) | 37,6 (IC 95%, 29,1 a não alcançada) | |
| Taxas de sobrevida global (%) em 36 meses (Schadendorf et al, 2013) | 58 (IC 95%, 25 a 38) | 34 (IC 95%, 20 a 38) | 52 (IC 95%, 20 a 38) | HR para morte: 0,55 (IC 98%, 0,42 a 0,72); P<0,001 para nivo + ipi vs ipi e 0,63 (IC 98%, 0,48 a 0,81); P<0,001 para nivo vs ipi |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

Descrição do ensaio NCT01866319

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Robert et al, 2015⁵⁷.

Desenho: randomizado, aberto, fase III, multicêntrico na Europa, Israel, Austrália e América do Norte. O crossover de pacientes do grupo do ipilimumabe para o grupo do pembrolizumabe foi permitido após a segunda análise, de março de 2015. Houve estratificação a partir da randomização em razão do status de mutação BRAF.

População: 834 pacientes com melanoma irressecável estádios III ou IV, os quais não receberam tratamento prévio ou no máximo um tratamento sistêmico prévio, com status conhecido de mutação BRAF V600. Temos uma limitação para o estudo, portanto, pois, embora seja possível identificar quanto dos pacientes já tinham sido tratados previamente, não há a informação específica sobre o tempo médio de seguimento do grupo de pacientes que se enquadrariam nos critérios de inclusão do trabalho de primeira linha de tratamento. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 834 pacientes randomizados na razão 1:1:1 para receber um dos seguintes tratamentos: pembrolizumabe 10 mg/kg a cada duas semanas (n=279) ou pembrolizumabe 10 mg/kg a cada três semanas (n=277) ou quatro ciclos de ipilimumabe 3 mg/kg a cada três semanas (n=278). Tanto o pembrolizumabe quanto o ipilimumabe foram administrados por via endovenosa. O tratamento teve continuidade por dois anos (para os grupos do pembrolizumabe somente) ou até a progressão da doença, toxicidade intolerável ou decisão do paciente ou do investigador pela suspensão do tratamento.

Desfechos: a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram considerados desfechos primários.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: pembrolizumabe a cada 2 semanas | Controle: pembrolizumabe a cada 2 semanas | Controle: ipilimumabe |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 279 | 277 | 278 |

Seguimento: para a sobrevida livre de progressão, o seguimento deu-se até o atingimento do número pré-especificado de eventos necessários (primeira análise intermediária em setembro de 2014); para a sobrevida global, o seguimento deu-se até o cut-off para a segunda análise intermediária, com um tempo mínimo de seguimento de 12 meses para todos os pacientes (março de 2015). A duração mediana do seguimento foi de 7,9 meses (6,1 a 11,5).

Patrocínio: Merck Sharp & Dohme

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: pembrolizumabe a cada 2 semanas (n=279) | Intervenção: pembrolizumabe a cada 3 semanas (n=277) | Controle: ipilimumabe (n=278) | HR, p-valor |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taxas de sobrevida livre de progressão (%) em 6 meses | 47,3 | 46,4 | 26,5 | HR para progressão da doença: 0,58 (IC 95%, 0,46 a 0,72); P<0,001 para pembro 2 semanas vs ipi e 0,58 (IC 95%, 0,47 a 0,72); P<0,001 para pembro 3 semanas vc ipi |
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) | 5,5 (IC 95%, 3,4 a 6,9) | 4,1 (IC 95%, 2,9 a 6,9) | 2,8 (IC 95%, 2,8 a 2,99) | HR para progressão da doença: 0,58 (IC 95%, 0,46 a 0,72); P<0,001 para pembro 2 semanas vs ipi e 0,58 (IC 95%, 0,47 a 0,72); P<0,001 para pembro 3 semanas vc ipi |
| Número total de óbitos (%) em no | 85 | 92 | 112 | HR para morte: 0,63 (IC 95%, 0,47 a 0,83); P<0,0005 para |

| | | | | |
|-------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| mínimo 12 meses | | | | pembro 2 semanas vs ipi e 0,69 (IC 95%, 0,52 a 0,90); P=0,0036 para pembro 3 semanas vc ipi |
| Mediana da sobrevida global (em meses) | Não alcançada | Não alcançada | Não alcançada | HR para morte: 0,63 (IC 95%, 0,47 a 0,83); P<0,0005 para pembro 2 semanas vs ipi e 0,69 (IC 95%, 0,52 a 0,90); P=0,0036 para pembro 3 semanas vc ipi |
| Taxas de sobrevida global (%) em 12 meses | 74,1 | 68,4 | 58,2 | HR para morte: 0,63 (IC 95%, 0,47 a 0,83); P<0,0005 para pembro 2 semanas vs ipi e 0,69 (IC 95%, 0,52 a 0,90); P=0,0036 para pembro 3 semanas vc ipi |

Risco de viés:

| | |
|--------------------------------|------------|
| Domínio | Julgamento |
| Geração de sequência aleatória | Baixo |

| | |
|--------------------------------------------|-------|
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

- NCT01006980

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Chapman et al, 2017⁶⁷.

Desenho: randomizado, aberto, fase III, multicêntrico em 12 países. Inicialmente sem crossover entre os grupos de tratamento, porém uma emenda ao protocolo em janeiro de 2011 recomendou o crossover do grupo da dacarbazina para o grupo do vemurafenibe, o que significa que os estudos de seguimento passaram a contemplar pacientes que passaram pelo crossover.

População: 675 pacientes com melanoma irressecável estádios III ou IV, sem tratamento prévio, com status positivo para mutação BRAF V600E. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 675 pacientes randomizados na razão 1:1 para receber um dos seguintes tratamentos: vemurafenibe 960 mg oral duas vezes por dia (n=337) ou dacarbazina 1.000 mg/m² endovenosa a cada três semanas (n=338).

Desfechos: sobrevida global como desfecho primário.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: pembrolizumabe a cada 2 semanas | Controle: pembrolizumabe a cada 2 semanas | Controle: ipilimumabe |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 279 | 277 | 278 |

Seguimento: o cut-off final para as análises de sobrevida global deu-se em 14 de agosto de 2015. seguimento mediano de 13,4 meses (0,4 a 59,6) para os pacientes no grupo do vemurafenibe e de 9,2 meses (0 a 56,2) para pacientes no grupo da dacarbazina.

Patrocínio: Hoffmann-La Roche

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: vemurafenibe (n=337) | Controle: dacarbazina (n=338) | HR, p-valor |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida global, com censura para pacientes que fizeram crossover (em meses) | 13,6 (IC95%, 12,0 a 15,4) | 9,7 (IC 95%, 7,9 a 12,8) | HR para morte: 0,81 (IC 95%, 0,7 a 1,0); P=0,03 |
| Mediana da sobrevida global, sem censura para pacientes que fizeram crossover (em meses) | 13,6 (IC95%, 12,0 a 15,4) | 10,3 (IC 95%, 9,1 a 12,8) | HR para morte: 0,81 (IC 95%, 0,7 a 1,0); P=0,01 |
| Taxas de sobrevida global (%) em 24 meses (Schadendorf et al, 2013) | 31 (IC 95%, 25 a 38) | 29 (IC 95%, 20 a 38) | HR para morte: 0,78 (IC 95%, 0,57 a 1,06); P=0,09 |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo, porém atenção ao fato de não ter havido censura após realização do crossover |

- NCT01227889

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Chapman et al, 2017⁷⁰.

Desenho: randomizado, aberto, fase III, controlado, multicêntrico na Europa, Rússia, Austrália e Canadá. Houve possibilidade de crossover dos pacientes do grupo da dacarbazina para o grupo do dabrafenibe após progressão da doença.

População: 250 pacientes com melanoma irressecável estádios III ou IV, sem tratamento prévio, com status positivo para mutação BRAF V600E. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 250 pacientes randomizados na razão 3:1 para receber um dos seguintes tratamentos: dabrafenibe 150 mg oral duas vezes por dia (n=187) ou dacarbazina 1.000 mg/m² endovenosa a cada três semanas (n=63).

Desfechos: sobrevida livre de progressão como desfecho primário e sobrevida global como desfecho secundário.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: dabrafenibe | Controle: dacarbazina |
|--------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 187 | 63 |

Seguimento: o cut-off deu-se em 16 de setembro de 2016, com seguimento mediano de 18,6 meses para os pacientes no grupo do dabrafenibe e de 12,8 meses para os pacientes no grupo da dacarbazina.

Patrocínio: GlaxoSmithKline

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: dabrafenibe (n=63) | Controle: dacarbazina (n=187) | HR, p-valor |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) | 6,9 (IC 95%, 5,5 a 9,0) | 2,7 (IC 95%, 1,4 a 3,2) | HR para progressão da doença: 0,40 (IC 95%, 0,26 a 0,60) |

| | | | |
|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida global (em meses) | 20,0 (IC 95%, 16,7 a 24,2) | 15,6 (IC 95%, 11,9 a 21,2) | HR para morte: 0,82 (IC 95%, 0,5 a 1,18) |
|----------------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------------------|

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo, porém atenção ao fato de não ter havido realização de crossover, o que pode influenciar nos números de sobrevida global obtidos |

- NCT01245062

Dados de sobrevida livre de progressão extraídos de Flaherty et al, 2012²¹ e de sobrevida global extraídos de Schadendorf et al, 2013¹²⁴.

Desenho: randomizado, aberto, fase III, multicêntrico na América do Norte, Austrália e Rússia. O crossover foi permitido entre o grupo da quimioterapia para o grupo do trametinibe assim que a progressão da doença fora confirmada por uma revisão independente. Data de cut-off da análise: outubro de 2011 para Flaherty et al, 2012²¹; e maio de 2013 para Schadendorf et al, 2013¹²⁴.

População: 322 pacientes com melanoma irresssecável estádios IIIc ou IV, com mutações BRAF V600E ou BRAF V600K. Tanto pacientes com tratamento prévio quanto pacientes sem tratamento prévio e de mutação BRAF. O tratamento prévio poderia ter sido com quimioterapia ou imunoterapia, especialmente interferona, mas sem tratamento prévio com inibidores de BRAF e de MEK e sem tratamento prévio

com ipilimumabe. Aqui temos a primeira limitação para o estudo, pois não é possível identificar quanto dos pacientes já tinham sido tratados previamente, logo não se enquadrariam nos critérios de inclusão do trabalho de primeira linha de tratamento. Os 322 pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 322 pacientes randomizados na razão 2:1 para tratamento oral com trametinibe (2 mg uma vez por dia) (n=214) ou endovenoso com quimioterapia de escolha do investigador (ou dacarbazina ou paclitaxel) (n=108). Aqui temos a segunda limitação para o estudo, essa ainda mais grave, pois não é possível saber com quantos pacientes a comparação feita foi com a dacarbazina, eleita como comparador comum para a metanálise em rede. Houve estratificação de acordo com a existência de tratamento prévio para a doença avançada; essa foi a razão para a exclusão dos dados extraídos da metanálise em rede realizada. O tratamento foi administrado até a progressão da doença, a morte ou a retirada do ensaio.

Desfechos: Primário: sobrevida livre de progressão (em Flaherty et al, 2012²¹). Em Schadendorf et al (2013)¹²⁴, a sobrevida livre de progressão atualizada para 12 e para 24 meses, além da sobrevida global.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Trametinibe | Quimioterapia (dacarbazina ou paclitaxel) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 214 | 108 |
| A população de eficácia primária (pacientes com a mutação BRAF V600E sem metástase cerebral no ponto de partida) | 178 | 95 |

Seguimento: em Flaherty et al (2012)²¹, o número pré-especificado de eventos livres de progressão foi atingido em outubro de 2011, sendo que o tempo de seguimento mediano não foi descrito. Em Schadendorf et al (2013)¹²⁴, os tempos de seguimento medianos foram de 14,7 e 8,7 meses, respectivamente, para os grupos do trametinibe e da quimioterapia.

Patrocínio: GlaxoSmithKline

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: trametinibe (n=214) | Controle: dacarbazina ou paclitaxel (n=108) | HR, p-valor |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) (Flaherty et al, 2012) | 4,8 | 1,5 | HR para progressão da doença: 0,45 (IC 95%, 0,33 a 0,63); P<0,001 |
| Mediana da sobrevida global (em meses) (Schadendorf et al, 2013) | 16,1 | 11,1 | HR para morte: 0,78 (IC 95%, 0,57 a 1,06); P=0,09 |
| Taxas de sobrevida global (%) em 24 meses (Schadendorf et al, 2013) | 31 (IC 95%, 25 a 38) | 29 (IC 95%, 20 a 38) | HR para morte: 0,78 (IC 95%, 0,57 a 1,06); P=0,09 |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo, porém atenção ao fato de não ter havido realização de crossover, o que pode influenciar nos números de sobrevida global obtidos |

- NCT01584648

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Long et al, 2017⁷⁹.

Desenho: randomizado, duplo cego, fase III, controlado, multicêntrico na América do Norte, Austrália, Europa e Rússia. Não houve possibilidade de crossover dos pacientes para a terapia combinada até a análise de sobrevida global final.

População: 423 pacientes com melanoma irressecável estádios IIIC ou IV, sem tratamento prévio com terapia sistêmica, com status positivo para mutação BRAF V600E ou BRAF V600K. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 423 pacientes randomizados na razão 1:1 para receber um dos seguintes tratamentos: dabrafenibe 150 mg oral duas vezes por dia mais trametinibe 2 mg oral uma vez por dia (n=211) ou dabrafenibe 150 mg oral duas vezes por dia mais placebo (n=212).

Desfechos: sobrevida livre de progressão como desfecho primário e sobrevida global como desfecho secundário.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: dabrafenibe + trametinibe | Controle: dabrafenibe + placebo |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 211 | 212 |

Seguimento: o cut-off deu-se em 16 de fevereiro de 2016, data no qual todos os pacientes ainda vivos tinham mais de 36 meses de seguimento a partir da data de randomização. O seguimento mediano foi de 8,3 meses (0,1 a 45,3) no grupo controle e de 11,8 meses (0,4 a 43,7) no grupo intervenção.

Patrocínio: GlaxoSmithKline

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: dabrafenibe + trametinibe (n=211) | Controle: dabrafenibe + placebo (n=212) | HR, p-valor |
|----------|------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------|
| | | | |

| | | | |
|--------------------------------------------------------|----|----|----------------------------|
| Taxas de sobrevida livre de progressão (%) em 36 meses | 22 | 12 | 0,71 (IC 95%, 0,57 a 0,88) |
| Taxas de sobrevida global (%) em 36 meses | 44 | 32 | 0,75 (IC 95%, 0,58 a 0,96) |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

- NCT01597908

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Robert et al, 2016⁸⁰.

Desenho: randomizado, aberto, fase III, multicêntrico na Europa, Austrália e América do Norte. A possibilidade de crossover dos pacientes foi proibida até a recomendação do comitê independente de avaliação pela interrupção do estudo por eficácia comprovada.

População: 704 pacientes com melanoma irressecável estádios IIIC ou IV, sem tratamento prévio, com status positivo para mutação BRAF V600E ou BRAF V600K. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 704 pacientes randomizados na razão 1:1 para receber um dos seguintes tratamentos: dabrafenibe 150 mg oral duas vezes por dia mais trametinibe 2 mg oral uma vez por dia (n=352) ou vemurafenibe 960 mg oral duas vezes por dia (n=352).

Desfechos: sobrevida global como desfecho primário e sobrevida livre de progressão como desfecho secundário.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: dabrafenibe + trametinibe | Controle: vemurafenibe |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 352 | 352 |

Seguimento: o cut-off deu-se em 17 de abril de 2014. O seguimento mediano foi de 10 meses (0,1 a 45,3) no grupo controle e de 11 meses (0,4 a 43,7) no grupo intervenção.

Patrocínio: GlaxoSmithKline

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: dabrafenibe + trametinibe (n=352) | Controle: vemurafenibe (n=352) | HR, p-valor |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) | 11,4 | 7,3 | HR para progressão da doença: 0,56 (IC 95%, 0,46 a 0,69) |
| Mediana da sobrevida global (em meses) | Não alcançada | 17,2 | HR para progressão da doença: 0,69 (IC 95%, 0,53 a 0,89) |
| Taxas de sobrevida global (%) em 12 meses | 72 (IC 95%, 67 a 77) | 65 (IC 95%, 59 a 70) | |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |

| | |
|---------------------------------|-------|
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

- NCT01689519

Dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global extraídos de Ascierto et al, 2016⁸⁴.

Desenho: randomizado, duplo cego, fase III, multicêntrico nos EUA, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Europa, Rússia, Turquia e Israel. Sem possibilidade de crossover.

População: 495 pacientes com melanoma irressecável estádios IIIC ou IV, sem tratamento prévio, com status positivo para mutações BRAF V600. Os pacientes foram avaliados de acordo com a intenção de tratar (ITT).

Intervenção/comparador: 495 pacientes randomizados na razão 1:1 para receber um dos seguintes tratamentos – vemurafenibe 960 mg oral duas vezes por dia mais cobimetinibe 60 mg oral uma vez por dia por 21 dias seguidos de sete dias sem (n=247) ou vemurafenibe 960 mg oral duas vezes por dia mais placebo (n=248).

Desfechos: sobrevida livre de progressão como desfecho primário e sobrevida global como desfecho secundário.

Fluxo dos pacientes:

| Fase | Intervenção: vemurafenibe + trametinibe | Controle: vemurafenibe |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| Randomizados (ITT), incluídos nas análises de eficácia | 247 | 248 |

Seguimento: o cut-off deu-se em 16 de janeiro de 2015. O seguimento mediano foi de 14,2 meses (8,5 a 17,3), no grupo controle e de 11 meses (0,4 a 43,7) no grupo intervenção.

Patrocínio: F. Hoffmann-La Roche/Genentech

Extração de dados:

| Desfecho | Intervenção: vemurafenibe + cobimetinibe (n=247) | Controle: vemurafenibe (n=248) | HR, p-valor |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Mediana da sobrevida livre de progressão (em meses) | 12,3 (IC 95%, 9,5 a 13,4) | 7,2 (IC 95%, 5,6 a 7,5) | HR para progressão da doença: 0,59 (IC 95%, 0,47 a 0,73) |
| Mediana da sobrevida global (em meses) | 22,3 (IC 95%, 20,3 a não alcançada) | 17,4 (IC 95%, 15,0 a 19,8) | HR para progressão da doença: 0,69 (IC 95%, 0,53 a 0,89) |
| Taxas de sobrevida global (%) em 24 meses | 48,3 (IC 95%, 41,4 a 55,2) | 38,0 (IC 95%, 31,3 a 44,7) | |

Risco de viés:

| Domínio | Julgamento |
|--------------------------------------------|------------|
| Geração de sequência aleatória | Baixo |
| Mascaramento da alocação | Baixo |
| Cegamento de participantes e pesquisadores | Baixo |
| Cegamento na avaliação dos resultados | Baixo |
| Dados incompletos dos desfechos | Baixo |
| Relato seletivo | Baixo |
| Outros vieses | Baixo |
| Conclusão | Baixo |

10 ANEXO

ANEXO A – Números de registro ativos na ANVISA dos medicamentos comparados por este trabalho

| Nome | Princípio Ativo | Registro | Empresa detentora do registro | Vencimento |
|-----------|---------------------------------|-----------|----------------------------------------------|------------|
| Yervoy® | ipilimumabe | 101800402 | Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LDTA | 06/2022 |
| Opdivo® | nivolumabe | 101800408 | Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LDTA | 04/2021 |
| Keytruda® | pembrolizumabe | 100290196 | Merck Sharp & Dohme LTDA | 10/2021 |
| Zelboraf® | vemurafenibe | 101000656 | Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. | 12/2021 |
| Tafinlar® | mesilato de dabrafenibe | 100681135 | Novartis Biociências S.A. | 01/2021 |
| Mekinist® | dimetilsulfóxido de trametinibe | 100681127 | Novartis Biociências S.A. | 12/2021 |
| Cotellic® | hemifumarato de cobimetinibe | 101000662 | Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. | 05/2021 |