

**Dossiê ANS – COTELLIC® (cobimetinibe) para o
tratamento de melanoma positivo para mutações
BRAF^{V600} irresssecável ou metastático, em
combinação com vemurafenibe.**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

Revisão Sistemática – COTELLIC® (cobimetinibe) para o tratamento de melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático, em combinação com vemurafenibe.

Revisão sistemática apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do COTELLIC® (cobimetinibe) para o tratamento de melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático, em combinação com vemurafenibe. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

SUMÁRIO	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	6
DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	8
1.1 Visão geral da doença	8
1.2 Epidemiologia	8
1.3 Prognóstico e diagnóstico	9
1.4 Abordagem terapêutica	9
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA	11
2.1 Posologia	11
2.2 Mecanismo de ação	11
Terapia combinada de Cotellic® (cobimetinibe) e Zelboraf® (vemurafenibe)	12
Número potencial de pacientes a serem tratados	13
Preço do medicamento	14
DESCRIÇÃO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS	15
EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	16
Questão do Estudo	16
1.1.1 Intervenção	16
1.1.2 População	17
1.1.3 Comparação	17
Resultados da busca realizada	17
1.1.4 Seleção dos artigos	17
1.1.5 Análise da qualidade da evidência	19
1.1.6 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos	21
CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXO 1. DADOS DO MELANOMA	53
Epidemiologia	53
Fisiopatologia	55
Impacto da doença	56

Diagnóstico	59
Diretrizes de Tratamento	60
ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	61
Fonte de dados	61
Vocabulário controlado.....	61
Critérios de seleção e exclusão dos artigos	71
Critérios de qualidade	71
Avaliação crítica	71
Qualidade da evidência.....	71
ANEXO 3. REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES	72
Pasquali 2018	72
Daud 2017	76
Devji 2017	79
Pike 2017	84
Xie 2017	85
ANEXO 4. ENSAIOS CLÍNICOS.....	88
Larkin 2014 (coBRIM)	88
Ascierto 2016 (atualização coBRIM)	97
Cruz-Merino 2017	103
Dréno 2018	104
Ribas 2014 (BRIM7)	105
ANEXO 5. ESTUDOS OBSERVACIONAIS	110
Teuma 2017	110
Sanlorenzo 2014	111
ANEXO 6. ESTUDOS ECONÔMICOS	113
Souza 2017	113
Ho 2017	115
Pike 2017	116
ANEXO 7. OUTRAS EVIDÊNCIAS	120
ANEXO 8. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	121
ANEXO 9. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	122

ANEXO 10. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i>	123
ANEXO 11. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS	124

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

AIO	Análise de impacto orçamentário
ALT	Alanina aminotransferase
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária Brasileira
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
COPE	Custo por evento evitado
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DDT	Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas
DF	Grau de liberdade
EA	Evento adverso
ECR	Estudo clínico randomizado
EORTC QLQ-30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICr	Intervalo de credibilidade
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IP	Intervalo preditivo
IQR	Intervalo interquartil
LDH	Lactato desidrogenase
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MAPK	Proteíno-quinases ativadas por mitógenos
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NNT	Número necessário para tratar
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
QT	Quimioterapia
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	<i>Risk ratio</i>
RS	Revisão sistemática
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
SSS	Sistema suplementar de saúde
SUCRA	Superfície sob a curva de classificação cumulativa
SUS	Sistema Único de Saúde
TFH	Teste de função hepática
TRO	Taxa de resposta objetiva
UV	Ultravioleta
WT	<i>Wild type</i>

DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Visão geral da doença

Melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular constituem as três formas mais frequentes de câncer de pele existentes, sendo o primeiro, a forma mais agressiva e responsável por mais de 70% das mortes anuais por neoplasias cutâneas. (1) A maioria dos melanomas ocorre em indivíduos caucasianos e se manifesta principalmente no tronco e extremidades. (2)

Em relação as manifestações clínicas, nas primeiras fases do tumor, o crescimento é radial, principalmente intraepidérmico. Em seguida, tem-se uma fase de crescimento vertical, com invasão da derme e dos vasos, marcando o início da disseminação metastática. Em caso de ausência de diagnóstico precoce, o tumor tende a aumentar de tamanho em extensão e altura, com progressiva alteração de suas formas e cores iniciais e com manifestação de ulceração, sangramento, prurido, dor ou inflamação como principais sintomas. (3)

O estadiamento é o principal fator prognóstico e depende da profundidade da invasão da lesão primária, existência de comprometimento linfonodal e presença de metástase à distância. O prognóstico é considerado bom se diagnosticado nos estádios iniciais, com uma taxa de cura aproximada de 95% com o tratamento cirúrgico. Contudo, a doença metastática (estádio IV) é quase sempre fatal (1,3), mais de 80% dos pacientes evoluem para o óbito no período de 5 anos. (3,4)

O gene humano BRAF codifica uma proteína que está envolvida no crescimento celular. Estima-se que 40 a 50% dos melanomas possuem uma mutação nesse gene. A descoberta de mutações BRAF mudou a compreensão patológica da doença, levando a novas opções terapêuticas para pacientes com metástases à distância. (5,6,117)

1.2 Epidemiologia

A incidência de melanoma sofreu um aumento de 6% nas últimas décadas entre a população caucasiana, fazendo deste o câncer de crescimento mais rápido no mundo. (7) No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), para 2018, o número de casos novos de câncer de pele melanoma projetado foi de 2.920 entre homens e de 3.340 entre mulheres. (8) O melanoma se mantém como uma das

neoplasias mais fatais, causando a maioria dos óbitos relacionados aos cânceres de pele. Essa malignidade é a responsável pelas maiores taxas de morbidade associadas a esse tipo de câncer, causando cerca de 80 a 85% dos óbitos. (9)

No Brasil, segundo o Sistema de Informações sobre Mortalidade do INCA, o número de mortes por melanoma em 2015 foi de 1.794, sendo 1.012 indivíduos do sexo masculino e 782 do sexo feminino. (10) Enquanto o desfecho para os tumores superficiais prontamente diagnosticados é bom, no contexto metastático, o melanoma se desenvolve com uma forma potencialmente letal. A taxa relativa de sobrevida de 5 anos é >90% se o melanoma for diagnosticado num estágio clínico inicial. (11) Entretanto, o prognóstico é ruim para pacientes que se apresentam com melanoma metastático (estágio IV), com uma taxa relativa de sobrevida em 5 anos inferior a 16% e mediana da sobrevida global de cerca de 6 meses. (12,13)

1.3 Prognóstico e diagnóstico

O tratamento do melanoma avançado evoluiu da quase total falta de opções eficazes para um dos cenários mais influenciados pelo sucesso da vanguarda da oncologia e pela incorporação de novas tecnologias, tanto na forma de imunoterapia, quanto da terapia-alvo. (18)

O diagnóstico é motivado por queixas do paciente após observação do surgimento de lesão pigmentada recente ou devido a modificações de tamanho, forma ou cor de um nevo melanocítico preexistente. (3) Adicionalmente, a biopsia excisional é um procedimento que envolve a remoção de toda a lesão tumoral, com margens de 1-2 mm de pele normal, e deve ser realizada em pacientes com lesões suspeitas de melanoma. O diagnóstico é confirmado por exame histopatológico da lesão. (3,32)

1.4 Abordagem terapêutica

Entre os pacientes com melanoma metastático, em estágio IV, a quimioterapia tem se mostrado não efetiva no aumento da sobrevida global (SG). (34)

Os inibidores de BRAF, como vemurafenibe e dabrafenibe, são medicamentos designados para combater uma mutação somática no gene BRAF de indivíduos com melanoma avançado. A inibição direta e específica para a quinase mutada mostrou um significativo retardo no crescimento do tumor e melhora na sobrevida do paciente. (34)

Em 10–15% dos pacientes, os tumores falham em responder inicialmente ao bloqueio de BRAF, indicando a presença de resistência inata ou adquirida aos medicamentos que sejam agente único de inibição BRAF. (42–44)

A administração concomitante de inibidores MEK e BRAF é eficaz mesmo em linhagens de células com resistência adquirida aos inibidores BRAF, e pode promover respostas em pacientes portadores de melanoma com o BRAF^{V600} mutado. (46)

Para pacientes que não foram previamente tratados com inibidores BRAF, o tratamento com a terapia combinada com os inibidores do BRAF e MEK pode levar à uma atividade antitumoral inicial maior, prevenir ou adiar mecanismos de resistência adquirida conduzidos pela MAPK e atenuar o desenvolvimento de lesões cutâneas hiperqueratóticas. (46)

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (37) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (38) recomendam para o tratamento de melanoma metastático ou irresssecável com mutação positiva BRAF^{V600} a combinação de inibidores MEK + BRAF, bem como imunoterapia, em primeira linha, conforme descrito no Anexo I.

O Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) (28), recomenda para pacientes com mutação do BRAF em primeira e segunda linhas de tratamento a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe ou dabrafenibe e trametinibe até progressão da doença ou toxicidades limitante e, monoterapia com nivolumabe ou pembrolizumabe até progressão da doença ou toxicidades limitantes.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Em bula aprovada pela Agência de Vigilância Sanitária Brasileira (ANVISA) COTELLIC® (cobimetinibe), em combinação com vemurafenibe, está indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático. (47)

COTELLIC® (cobimetinibe) está disponível na apresentação de comprimidos revestidos de 20 mg. Cada caixa contém 63 comprimidos. Os comprimidos devem ser administrados por via oral e deglutidos inteiros com água. Adicionalmente, COTELLIC® (cobimetinibe) é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a cobimetinibe ou a qualquer dos excipientes contidos no comprimido revestido. (47)

2.1 Posologia

A dose recomendada de COTELLIC® (cobimetinibe) é de 60 mg (três comprimidos de 20 mg), uma vez ao dia, sendo administrado em ciclos de 28 dias. Cada dose é constituída por três comprimidos de 20 mg e deve ser administrada uma vez ao dia durante 21 dias consecutivos (dias 1 a 21 – período de tratamento), seguidos por uma pausa de 7 dias no tratamento com COTELLIC® (cobimetinibe) (dias 22 a 28 – pausa do tratamento). (47)

2.2 Mecanismo de ação

A via da proteína quinase ativada por mitógeno MAP quinase regulada por sinal extracelular (MEK) é uma via de sinalização-chave que regula a proliferação celular, regulação do ciclo celular, sobrevivência da célula, angiogênese e migração celular. (47)

Cobimetinibe é um inibidor alostérico altamente seletivo disponível por via oral que bloqueia a MEK1/2. (47)

Em estudos bioquímicos e estruturais, cobimetinibe demonstrou interagir com MEK de forma menos suscetível às alterações conformacionais dinâmicas observadas com o estado de fosforilação de MEK. Como resultado, cobimetinibe mantém afinidade de ligação e atividade inibitória quando MEK se torna fosforilada. Por causa desse mecanismo de inibição alostérico distinto, cobimetinibe demonstrou atividade mais

potente em linhagens de células cancerosas e tumores com níveis elevados de MEK fosforilada, como se observa frequentemente em tumores com mutação BRAF. (47)

Portanto, cobimetinibe opõe-se à atividade pró-mitogênica e oncogênica induzida pela via MAPK por meio da inibição do nó de sinalização MEK 1/2. (47)

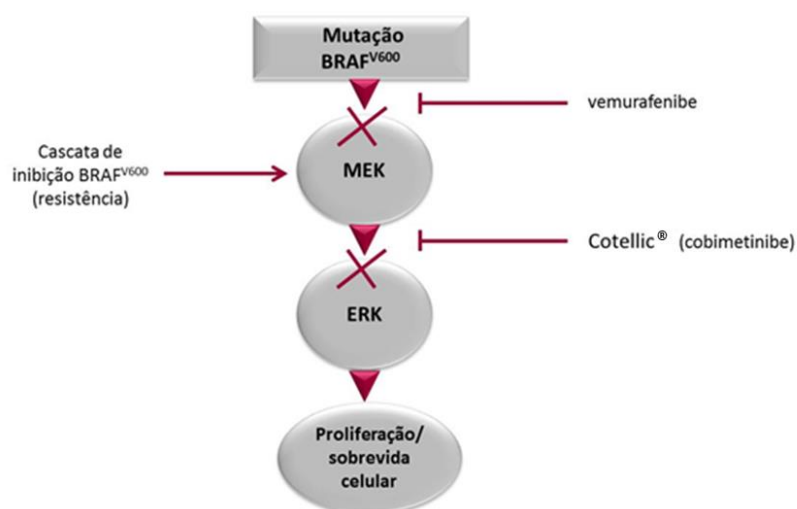


Figura 1. Superando a resistência aos inibidores de BRAF com novos medicamentos alvo.

Ao atingir simultaneamente BRAF e MEK, a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe inibe a reativação da via MAPK por meio de MEK1/2, o que resulta na inibição mais potente da sinalização, maior apoptose de células tumorais e melhores respostas tumorais em modelos pré-clínicos, quando se compara com vemurafenibe apenas. (47)

Terapia combinada de Cotellic® (cobimetinibe) e Zelboraf® (vemurafenibe)

A atividade de inibidores BRAF, como Zelboraf® (vemurafenibe), em melanoma com mutação BRAF é caracterizada por uma mediana de SLP em torno de 6 a 7 meses. Embora vários mecanismos de resistência tenham sido identificados, muitos são atribuídos à reativação da via MAPK através da ativação da cascata MEK. (23,42–44) Estes dados suportam a hipótese de que uma terapia com alvo BRAF e MEK quinases poderia aumentar a atividade antitumoral e prevenir o desenvolvimento de doença resistente aos medicamentos, levando a melhores resultados clínicos. (48,49)

Neste contexto, dados substanciais pré-clínicos suportam a hipótese de que a adição de um inibidor MEK pode retardar o aparecimento ou vencer a resistência aos inibidores BRAF. (42,49–54) Além de combater a resistência à inibição BRAF, o tratamento concomitante com inibição MEK pode também atenuar o desenvolvimento de carcinoma espinocelular cutâneo e de lesões cutâneas do tipo hiperqueratose, toxicidades normalmente associadas aos inibidores BRAF. (55)

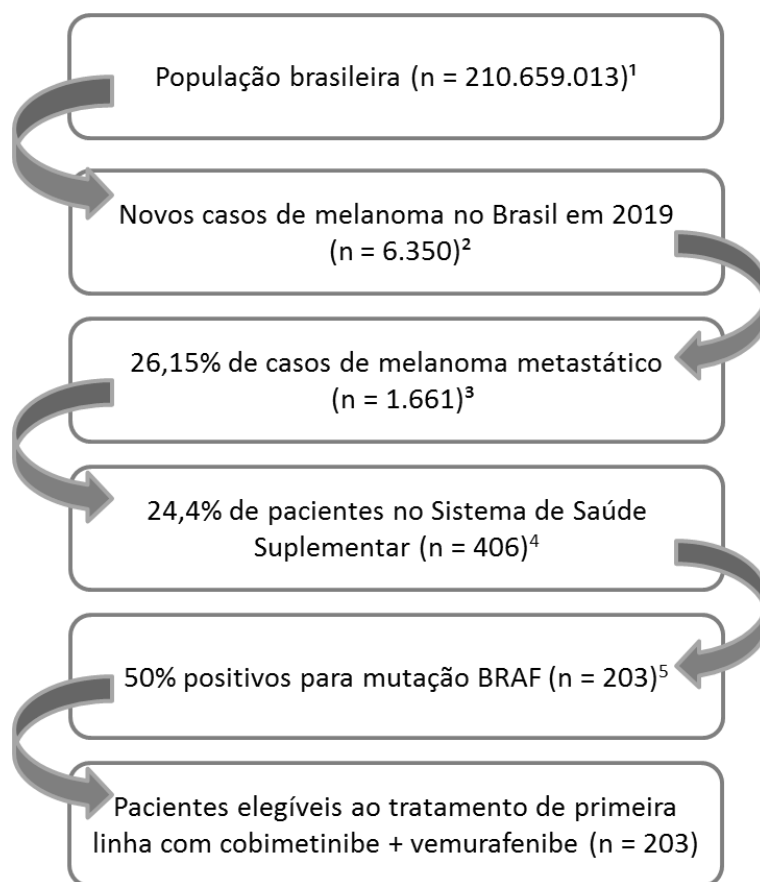
Esses dados pré-clínicos são a base dos estudos randomizados que avaliaram a combinação de uso de inibidores BRAF e MEK em pacientes com melanoma. Dados de estudos clínicos fase I/II demonstram que a combinação de inibidores BRAF/MEK aumenta a taxa de resposta objetiva, prolonga a SLP e suprime o desenvolvimento de tumores cutâneos secundários quando comparado à monoterapia com inibidor BRAF. (56,57)

Portanto, a terapia de cobimetinibe em associação com vemurafenibe representa mais um avanço nas alternativas terapêuticas para melanoma BRAF (V600) irressecável ou metastático ao proporcionar melhores desfechos clínicos em termos de SG, SLP e taxa de resposta em comparação à utilização do inibidor BRAF quando utilizado isoladamente. (45,57)

Uma vez que o vemurafenibe já é incorporado ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, a inclusão do cobimetinibe como terapia associada configura um importante passo no tratamento do melanoma BRAF^{V600} irressecável ou metastático.

Número potencial de pacientes a serem tratados

O número potencial de pacientes a ser tratado com cobimetinibe na indicação aprovada – melanoma positivo para mutação BRAF^{V600} irressecável ou metastático, considerando-se o sistema de saúde privado nacional – é de 203 para o ano de 2019, conforme descrito na Figura 2.



¹IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (58).; ²INCA, 2018 (8) ; ³IRHC - Integrador Registro Hospitalar de Câncer (59); ⁴Agência Nacional de Saúde Suplementar (60); ⁵Flaherty *et al.*, 2012 (61).

Figura 2. Número potencial de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático a serem tratados com cobimetinibe no ano de 2019.

Preço do medicamento

O preço fábrica de COTELLIC® (cobimetinibe), com 18% de ICMS, é R\$ 16.655,27 para a apresentação de 20 mg, contendo 63 comprimidos revestidos. O custo unitário é, então, de R\$ 264,37 por comprimido.

DESCRIÇÃO DE TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS

Desde a descoberta de mutações ativadoras no gene BRAF tem-se observado um progresso notável no desenvolvimento de terapias direcionadas para melanoma metastático e irresssecável. Neste sentido, a eficácia da terapia combinada (BRAF/MEK) foi avaliada num estudo de fase 3, randomizado, em pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, com mutação de BRAF V600E ou V600K. Nos pacientes tratados com dabrafenibe + trametinibe *versus* vemurafenibe, a mediana de SLP foi de 11,4 *versus* 7,3 (*hazard ratio* [HR] 0.56; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,46 a 0,69). (62) Ambas as drogas já estão incluídas entre as terapias anti-neoplásicas orais listadas como de cobertura obrigatória pelos planos de saúde brasileiros, segundo o Rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar.

A associação de vemurafenibe + cobimetinibe visa posicionar-se como alternativa, disponível para os pacientes do sistema de saúde suplementar brasileiro, quando o médico prescritor opta pela utilização da combinação de inibidor de BRAF + MEK para o tratamento do melanoma metastático. O ensaio clínico randomizado que, assim como a combinação anterior, foi comparado à terapêutica com inibidor BRAF isolado, apresentou, tal qual, ganho comparável de sobrevida livre de progressão de doença, com HR = 0,51, (IC: 0,39-0,68) (45) e não há comparação direta entre ambas as combinações.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Questão do Estudo

O objetivo do presente relatório é analisar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança do uso de cobimetinibe + vemurafenibe no tratamento de melanoma positivo para mutações BRAFV600 irressecável ou metastático.

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 1).

Tabela 1. Questão estruturada no formato PICO.

P – População	Pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF ^{V600} irressecável ou metastático.
I – Intervenção	Cobimetinibe + vemurafenibe.
C – Comparação	Inibidores BRAF em monoterapia; Dabrafenibe + trametinibe
O – Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real.

Pergunta: O tratamento do melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático com cobimetinibe associado ao vemurafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo?

1.1.1 Intervenção

Tratamento com cobimetinibe em associação com vemurafenibe.

1.1.2 População

Consideraram-se os pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático.

1.1.3 Comparação

Foram considerados como comparadores os inibidores BRAF e a associação entre dabrafenibe + trametinibe. Entretanto, optou-se por utilizar estratégias de buscas sem filtros de comparadores com intuito de amplificar os resultados das buscas por estudos que avaliaram o uso de cobimetinibe + vemurafenibe em pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático.

Resultados da busca realizada

1.1.4 Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, cuja metodologia está descrita no Anexo 2, 116 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 19 estudos para leitura na íntegra. Desses, 14 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**;

Tabela 2).

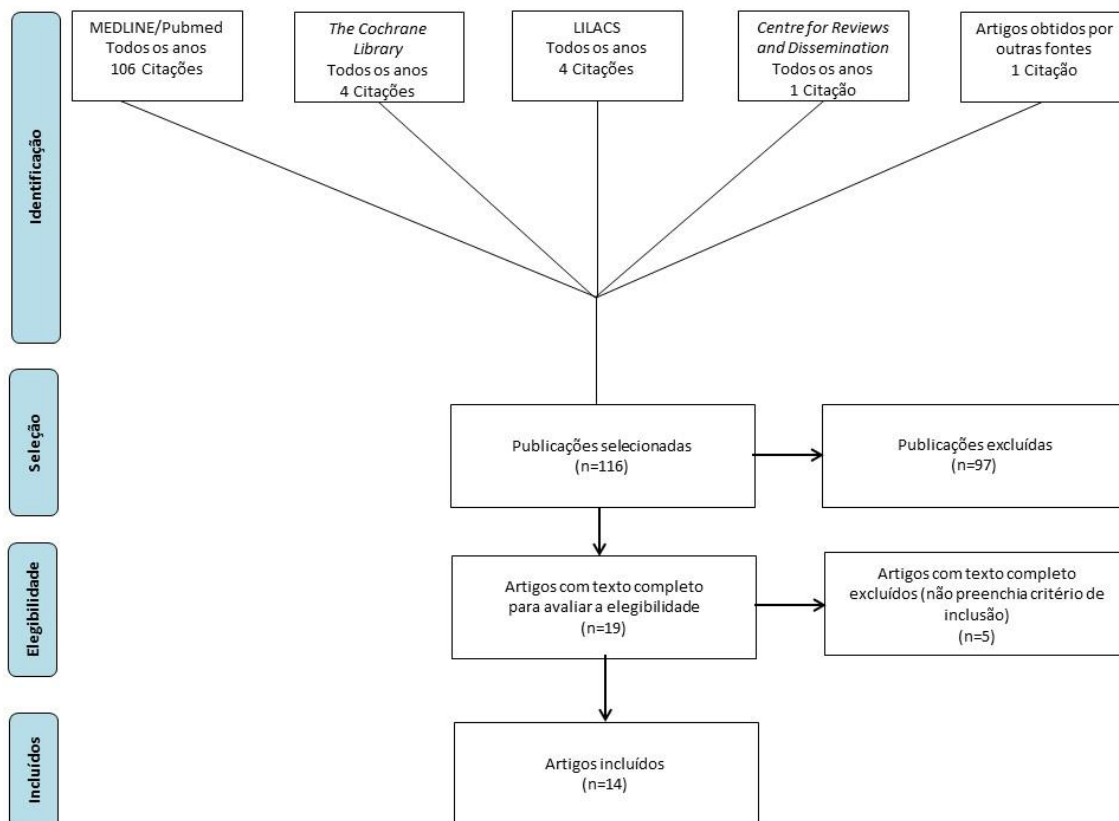


Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 2. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

Autores	Publicação	Ano
Revisões sistemáticas e metanálises (ANEXO 3)		
Pasquali <i>et al.</i>	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	2018
Daud <i>et al.</i>	<i>Journal of Hematology & Oncology</i>	2017
Devji <i>et al.</i>	<i>JAMA Oncology</i>	2017
Pike <i>et al.</i>	<i>BMJ Open</i>	2017
Xie <i>et al.</i>	<i>Journal of Cellular Biochemistry</i>	2017

Ensaio clínico e subanálises (ANEXO 4)		
Larkin et al.	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2014
Ascierto et al.	<i>The Lancet</i>	2016
Cruz-Merino et al.	<i>J Transl Med</i>	2017
Dréno et al.	<i>British Journal of Cancer</i>	2018
Ribas et al.	<i>The Lancet</i>	2014
Estudos observacionais (ANEXO 5)		
Teuma et al.	<i>Cancer Chemother Pharmacol</i>	2017
Sanlorenzo et al.	<i>J Am Acad Dermatol</i>	2014
Estudos econômicos (ANEXO 6)		
Souza et al.	<i>J Bras Econ Saúde</i>	2018
Ho et al.	<i>J Bras Econ Saúde</i>	2017
Pike et al.	<i>BMJ Open</i>	2017

O resumo das principais características, resultados e classificações para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados nas Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6.

Outras evidências, apresentadas em congressos, estão descritas no Anexo 7. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 8.

1.1.5 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
SLP	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta objetiva	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
SG	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global.

1.1.6 Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

As Tabela 4, Tabela 5 e Tabela 6 resumem as principais características dos estudos selecionados.

Tabela 4. Revisões sistemáticas e metanálises incluídas para análise.

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
País onde estudo foi realizado	Itália e Reino Unido.	-	-	Noruega.	China.
Desenho	Revisão sistemática e metanálise.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática.	Revisão sistemática e metanálise em rede.
População	ECRs com pacientes com melanoma metastático (estágios IIIC e IV).	Estudos clínicos com pacientes com melanoma irresssecável de estágio IIIC ou IV, positivos para mutações BRAFV600 e não tratados	Estudos que avaliaram diferentes tratamentos de primeira linha de pacientes com melanoma avançado, positivos para mutação BRAF ^{V600} .	Estudos clínicos randomizados com os desfechos: SG, SLP e EAS em pacientes ≥ 18 anos com melanoma maligno avançado.	Estudos clínicos randomizados com pacientes entre 17 a 93 anos com melanoma maligno de estágio III ou IV.

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
previamente.					
Intervenção e comparadores	Anticorpos monoclonais anti-PD1 <i>versus</i> QT, anticorpos monoclonais anti-PD1 <i>versus</i> anticorpos monoclonais anti-CTLA-4, anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 + QT <i>versus</i> QT, anticorpos monoclonais anti-PD1 + anti-CTLA-4 <i>versus</i> anticorpo monoclonal	Dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> vemurafenibe + cobimetinibe.	Vemurafenibe <i>versus</i> dacarbazina, dabrafenibe <i>versus</i> dacarbazina, dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> dabrafenibe, vemurafenibe + cobimetinibe <i>versus</i> vemurafenibe, dabrafenibe + trametinibe <i>versus</i> vemurafenibe,	Cobimetinibe, dabrafenibe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, trametinibe e vemurafenibe <i>versus</i> dacarbazina	Ipilimumabe, vemurafenibe, dabrafenibe, nivolumabe, intetumumabe, pembrolizumabe, dabrafenibe + trametinibe, nivolumabe + ipilimumabe, vemurafenibe + cobimetinibe, selumetinibe +

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
	anti-CTLA-4, iBRAF <i>versus</i> QT, iMEK <i>versus</i> QT, iBRAF e iMEK <i>versus</i> QT, medicamentos anti- angiogênicos + QT <i>versus</i> QT, Bio-QT <i>versus</i> QT, poliquimioterapia <i>versus</i> QT.		selumetinibe <i>versus</i> temozolomida, selumetinibe + docetaxel <i>versus</i> docetaxel, selumetinibe + dacarbazina <i>versus</i> dacarbazina, nivolumabe <i>versus</i> dacarbazina, pembrolizumabe <i>versus</i> ipilimumabe, tremelimimumabe <i>versus</i> dacarbazina <i>versus</i> temozolomida, nivolumabe e ipilimumabe <i>versus</i> ipilimumabe, nivolumabe + ipilimumabe <i>versus</i> nivolumabe ou ipilimumabe, ipilimumabe +		dacarbazina, endostar + dacarbazina, ipilimumabe + dacarbazina, intetumumabe + dacarbazina e sorafenibe + dacarbazina.

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
			dacarbazina <i>versus</i> dacarbazina, ipilimumabe + sargramostim <i>versus</i> ipilimumabe.		
Desfechos	Primários: SG, SLP e toxicidade (EAs de grau ≥ 3). Secundários: resposta tumoral, qualidade de vida e avaliação econômica.	SG, SLP e EAs.	SG, SLP, taxa de resposta objetiva e segurança (EAS).	SG, SLP e EAS.	Resposta completa, resposta parcial, taxa de controle da doença, taxa de resposta global, SG, SLP, doença progressiva e doença estável.
Resultados	<u>SLP</u> Comparação: HR (IC 95%) <ul style="list-style-type: none">Bio-QT vs. terapia alvo combinada:	<u>SG mediana, meses (IC 95%)</u> <ul style="list-style-type: none">Dabrafenibe + trametinibe: 25,6 (22,6 a NA)Vemurafenibe +	<ul style="list-style-type: none">Foram encontradas 2.546 citações16 publicações de 15 ECRs foram consideradas elegíveis.	<ul style="list-style-type: none">Foram encontradas 704 citações na busca, mais 2 por busca manual e 75 recebidas dos	<ul style="list-style-type: none">De 1.542 publicações encontradas, foram incluídos 16 estudos clínicos randomizados.

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
	5,05 (3,01 a 8,45)	cobimetinibe: 22,3 (20,3 a NA)		fabricantes.	• Na metanálise em rede de eficácia em curto e longo prazo, as taxas de resposta global das terapias combinadas dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe foram relativamente maiores, quando comparados a comparados a dacarbazina.
• iMEK vs. terapia alvo combinada:	3,16 (1,77 a 5,65)	<u>SLP mediana, meses (IC 95%)</u>	<u>SG</u>	• Quarenta publicações foram incluídas para análise.	
• Bio-QT vs. iBRAF:	2,81 (1,76 a 4,51)	• Databrafenibe + trametinibe: 12,6 (10,7 a 15,5)	• Inibidores BRAF/MEK e PD-1 foram associados ao maior benefício de SG em comparação com outras intervenções, exceto por inibidor CTLA-4/GM-CSF.	<u>SG</u>	
• iMEK vs. iBRAF:	1,76 (1,02 a 3,03)	• Vemurafenibe + cobimetinibe: 12,3 (9,5 a 13,4)	• Inibidor BRAF/MEK <i>versus</i> BRAF (HR: 0,58; intervalo de credibilidade [ICr] 95%: 0,59 a 0,82).	• Vemurafenibe + cobimetinibe (HR: 0,50 [0,26 a 0,96] e dabrafenibe + trametinibe (HR: 0,55 [0,37 a 0,84] foram superiores à dacarbazina.	
• iMEK vs. QT: 0,52 (0,36 a 0,76)				<u>SLP (IC 95%)</u>	
• iMEK vs. CTLA-4: 0,70 (0,41 a 1,18)		<u>EAs</u>		• Dabrafenibe: 0,37 (0,22 a 0,63)	• Taxas de controle da doença com o uso de
• iMEK vs. PD-1: 1,20 (0,71 A 2,05)		Todos os EAs		• Dabrafenibe + Trametinibe: 0,21	
• iMEK vs. imunoterapia combinada: 1,76 (0,91 a 3,039)		• Databrafenibe + trametinibe: 345 (98,6)			
• iMEK vs. bio-QT: 0,63 (0,40 a 0,99)		• Vemurafenibe + cobimetinibe: 244 (98,8)	• Inibidor PD-1 <i>versus</i> CTLA-4 (HR: 0,58; ICr		

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
	<p><u>Toxicidade (EAS grau ≥ 3)</u></p> <p>Comparação: HR (IC 95%)</p> <ul style="list-style-type: none"> Imunoterapia combinada vs. PD1: 3,83 (2,59 a 5,68) Imunoterapia combinada vs. iBRAF: 2,50 (1,20 a 5,20) Imunoterapia combinada vs. terapia alvo combinada: 2,34 (1,11 a 4,96) iMEK vs. QT: 1,61 (0,83 a 3,12) 	<p>EAs sérios</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 151 (43,1) Vemurafenibe + cobimetinibe: 85 (34,4) <p>EAs associados ao tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 320 (91,4) Vemurafenibe + cobimetinibe: 237 (96,0) <p>EAs associados à morte</p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + 	<p>95%: 0,72 a 1,45).</p> <p><u>SLP</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Inibidores BRAF/MEK apresentaram benefício significativamente maior de SLP em relação às outras intervenções. <p><u>EAs</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Quimioterapia e inibidor PD-1 apresentaram os menores riscos de EAS e não apresentaram 	<p>(0,12 a 0,37</p> <ul style="list-style-type: none"> Vemurafenibe: 0,38 (0,24 a 0,62) Vemurafenibe + Cobimetinibe: 0,22 (0,11 a 0,48) <p><u>Probabilidade de EAS/ciclo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe: 0,0167 Dabrafenibe + Trametinibe: 0,0167 Vemurafenibe: 0,0166 Vemurafenibe + Cobimetinibe: 0,0178 	<p>vemurafenibe, dabrafenibe e dabrafenibe + trametinibe foram maiores considerando a mesma comparação;</p> <ul style="list-style-type: none"> Em termos de eficácia em longo prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os medicamentos quanto a SLP, SG, taxa de SLP em 6 meses e SG em 12 meses.

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
	<ul style="list-style-type: none"> • iMEK vs. CTLA-4: 0,98 (0,45 a 2,13) • iMEK vs. iBRAF: 1,15 (0,49 a 2,71) • iMEK vs. PD-1: 1,77 (0,80 a 3,94) • iMEK vs. imunoterapia combinada: 0,46 (0,20 a 1,06) • iMEK vs. terapia alvo combinada: 1,08 (0,46 a 2,57) • iMEK vs. Bio-QT: 1,12 (0,56 a 2,22) 	trametinibe: 4 (1,1) <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenibe + cobimetinibe: 5 (2,0) EAs de grau ≥ 3 <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenibe + trametinibe: 199 (56,9) • Vemurafenibe + cobimetinibe: 176 (71,3) Interrupções ou modificações de dose <ul style="list-style-type: none"> • Dabrafenibe + trametinibe: 192 (54,9) • Vemurafenibe + 	diferença significativa entre si (OR: 1,00; ICr 95%: 0,74 a 1,34). <ul style="list-style-type: none"> • Combinação BRAF/MEK vs. BRAF monoterapia: OR: 0,84; ICr 95%: 0,66 a 1,06). 		

Autor, data	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
		cobimetinibe: 110 (44,5)			
		Descontinuação do tratamento devido EAs			
		<ul style="list-style-type: none"> Dabrafenibe + trametinibe: 55 (15,7) Vemurafenibe + cobimetinibe: 37 (15,0). 			
Limitações	-	-	Redes esparsas para todos os desfechos.	Falta de informações sobre os efeitos a longo prazo das novas drogas.	-
Nível de evidência/Grau recomendação	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A	1A/A

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; EAS: eventos adversos sérios; iBRAF: inibidor de BRAF; iMEK: inibidor de MEK; HR: *hazard ratio*; ECR: ensaio clínico randomizado; QT: quimioterapia; BioQT: bioquimioterapia.

Tabela 5. Estudos clínicos e subanálises incluídos para análise

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
País onde estudo foi realizado	Multicêntrico - Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Europa, Rússia, Turquia e Israel.	Multicêntrico - Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Europa, Rússia, Turquia e Israel.	Idem Larkin <i>et al.</i> , 2014	Idem Larkin <i>et al.</i> , 2014	Multicêntrico - 10 centros localizados nos EUA e Austrália.
Desenho	Ensaio clínico randomizado, de fase III.	Ensaio clínico randomizado, de fase III.	Subanálise do estudo coBRIM (45).	Subanálise do estudo coBRIM (45).	Ensaio clínico randomizado, de fase Ib.
População	Pacientes com melanoma	Pacientes com melanoma localmente	Idem Larkin <i>et al.</i> , 2014	Idem Larkin <i>et al.</i> , 2014	Pacientes com melanoma

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
	localmente avançado ou metastático não ressecável, positivo para mutação BRAF ^{V600} , e sem tratamento prévio (n=495).	avançado ou metastático não ressecável, positivo para mutação BRAF ^{V600} , e sem tratamento prévio (n=495).			metastático, irressecável ou localmente avançado que tenha mutação BRAF ^{V600} (n=129). Foram incluídos pacientes com progressão recente em tratamento com vemurafenibe (n=66) e indivíduos naïve para inibidor no gene BRAF (n=63).
Intervenção e comparadores	Vemurafenibe + cobimetinibe (grupo	Vemurafenibe + cobimetinibe (grupo combinação) vs.	Cobimetinibe + vemurafenibe <i>versus</i> placebo + vemurafenibe.	Cobimetinibe + vemurafenibe <i>versus</i> placebo + vemurafenibe.	Pacientes foram tratados em 10 diferentes regimes

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
	combinação) vs. vemurafenibe + placebo (grupo controle).	vemurafenibe + placebo (grupo controle).			combinando vemurafenibe e cobimetinibe.
Desfechos	SLP avaliada pelo investigador; SG, taxa de resposta objetiva confirmada, de acordo com o critério de RECIST, duração da resposta, SLP avaliada por um revisor independente e	SLP, resposta objetiva e última análise da SG.	Incidência de EAs de retinopatia serosa nos pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe versus placebo + vemurafenibe.	QVRS avaliados pelo QLQ- C30 no <i>baseline</i> .	Segurança e eficácia do tratamento combinado.

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
	segurança.				
Resultados	<u>SLP</u>	<u>SLP</u>	<u>Incidência de retinopatia serosa</u>	<ul style="list-style-type: none"> 96,7% dos pacientes do grupo placebo + vemurafenibe e 97,2% dos pacientes do grupo cobimetinibe + vemurafenibe completaram o questionário de <i>baseline</i>. 	<u>Dose máxima tolerada</u>
	Grupo combinação: 9,9 meses	Mediana foi significativamente maior em pacientes tratados com cobimetinibe e vemurafenibe do que naqueles tratados com vemurafenibe e placebo (12,3 m [IC 95%: 9,5 – 13,4] vs. 7,2 m [IC 95%: 5,6 – 7,5]; HR: 0,58; IC 95%: 0,46 – 0,72; p<0,0001).	<ul style="list-style-type: none"> 63 de 247 (26%, 79 eventos) pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe 7 de 246 (3%, 7 eventos) pacientes tratados apenas com vemurafenibe. A maior parte dos eventos foi bilateral e identificado 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes 	Vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia em combinação com cobimetinibe 60 mg no esquema 21/7.
	<u>Taxas de respostas</u>			<u>Domínios sintomáticos</u> Cobimetinibe + vemurafenibe:	<u>Segurança</u> EAs mais comuns foram diarreia (64%), <i>rash</i> de forma não-acne (60%),

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
	<p><u>completas ou parciais</u></p> <p>As taxas de respostas completas ou parciais no grupo combinação e no grupo controle foram 68% e 45% (p<0,001)</p>	<p><u>Resposta objetiva</u></p> <p>172 (70%) dos 247 pacientes do grupo tratado com cobimetinibe e vemurafenibe apresentaram resposta objetiva vs. 124 (50%) dos 248 do grupo vemurafenibe.</p> <p><u>SG</u></p> <p>Mediana de acompanhamento era de 18,5 meses (IQR: 8,5 – 23,5). A combinação de</p>	<p>durante os exames oftalmológicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> No grupo cobimetinibe + vemurafenibe foi mais frequente nos homens (59%). <p><u>Tempo para a primeira ocorrência de retinopatia serosa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Cobimetinibe + vemurafenibe (mediana): 1,0 mês (0,1 a 9,3 meses) 52% dos eventos 	<p>apresentaram melhora significativa na insônia no dia 15 do ciclo 2 e no dia 1 do ciclo 4 (média de -12,4 e -10,6 pontos em comparação ao <i>baseline</i>, respectivamente).</p> <ul style="list-style-type: none"> Sintoma de diarreia apresentou piora clínica significativa do dia 15 do ciclo 1 e dia 15 do ciclo 2 (média de +26,2 e de +12,4 pontos comparados ao <i>baseline</i>). <p>Placebo + vemurafenibe</p>	<p>anormalidade nas enzimas hepáticas (50%), fadiga (48%), náusea (45%) e fotossensibilidade (40%).</p> <p>EAs de grau 3 ou 4 mais comuns foram carcinoma cutâneo de células escamosas (9% todos de grau 3), quantidade elevada de fosfatase alcalina (9%) e anemia (7%).</p>

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
		cobimetinibe com vemurafenibe prolongou significativamente a SG (22,3 m [IC 95%: 20,3 – NE] vs.17,4 m [IC 95%: 15,0 – 19,8]; HR: 0,70; IC 95%: 0,55 – 0,90; p=0,005).	foram resolvidos até o fim da análise. Tempo mediano de resolução: 1,2 meses (0,2 a 1,03)	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes apresentaram uma piora clínica em relação à fadiga no dia 15 do ciclo 1 (média de +13,1 pontos comparado ao <i>baseline</i>) <p>Comparação entre os dois grupos</p> <ul style="list-style-type: none"> Apresentação de melhora clínica significativa em relação a dor em comparação com o grupo placebo + vemurafenibe (diferença na média: - 	

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
				<p>10,63 pontos em relação ao <i>baseline</i> [IC 95%: -15,32 a -5,95; $p < 0,0001$ no dia 15 do ciclo 1]).</p> <p>Único item favorável ao grupo placebo + vemurafenibe foi diarreia (diferença na média em relação ao <i>baseline</i> entre os grupos de +23,24 pontos no dia 15 do ciclo 1 [IC 95%: +18,87 a +27,61; $p < 0,0001$] e +11,75 pontos no dia 15 do ciclo 2 [IC 95%: +7,29 a +16,21; $p < 0,0001$])</p>	
Limitações	-	-	Dependência de relatórios de EA que não oftálmicos	Interrupção do tratamento devido a EAs.	Impossibilidade de análises de

Autor, data	Larkin, 2014 (45)	Ascierto, 2016 (85)	Cruz-Merino, 2017 (86)	Dréno, 2018 (87)	Ribas, 2014 (57)
			<p>pode ter levado à uma subnotificação de casos assintomáticos ou levemente sintomáticos;</p> <p>Imagens oftálmicas não foram prospectivamente revisadas centralmente;</p> <p>Acuidade visual não foi mensurada de maneira padronizada em todos os locais.</p>		subgrupos para pacientes com metástases cerebral.
Nível de evidência/Grau de recomendação	1B/A	1B/A	2B/B	2B/B	2B/B

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; EAS: eventos adversos sérios; iBRAF: inibidor de BRAF; iMEK: inibidor de MEK; LRA: lesão renal aguda; CS: creatinina sérica; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde;

Tabela 6. Estudos observacionais incluídos para análise

Autor, data	Teuma, 2017 (88)	Sanlorenzo, 2014 (90)
País onde estudo foi realizado	França.	EUA.
Desenho	Estudo retrospectivo observacional e monocêntrico.	Estudo observacional retrospectivo.
População	Pacientes com melanoma metastático BRAFV600 positivo tratados da combinação de cobimetinibe + vemurafenibe, após tratamento prévio com vemurafenibe em monoterapia	Pacientes com melanoma em estágio IV ou em estágio III irressecável (n=44).
Intervenção e comparadores	Cobimetinibe + vemurafenibe <i>versus</i> placebo + vemurafenibe.	BRAF (vemurafenibe ou dabrafenibe) vs. a combinação de inibidores MEK e BRAF (vemurafenibe + cobimetinibe ou dabrafenibe + trametinibe).
Desfechos	Desenvolvimento de LRA.	Segurança.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Foram analisados dados referentes a 46 pacientes. 	<p><u>Segurança</u></p> <p>Combinação de regimes com inibidores BRAF e MEK</p>

Autor, data	Teuma, 2017 (88)	Sanlorenzo, 2014 (90)
	<u>Desenvolvimento de LRA</u>	mostraram uma redução dos EAs cutâneos, e maiores intervalos sem a presença de EAs cutâneos, quando comparado com o uso de inibidores de BRAF em monoterapia.
	<ul style="list-style-type: none"> • Um quarto dos pacientes desenvolveu LRA (n = 9,24). • Severidade da LRA foi predominantemente moderada. • 8/9 dos pacientes apresentaram EA de estágio 1 e apenas 1 caso de estágio 2. • Não foram reportados caso de LRA de estágio 3, 4 e 5. • 3 de 4 pacientes que apresentaram LRA e descontinuaram obtiveram seus níveis de CS de volta ao valor do <i>baseline</i>. 	•
	<u>Terapia combinada (iBRAF e iMEK)</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da incidência e nefrotoxicidade na associação de iBRAF e iMEK. • Apresentou melhora da resposta tumoral • Redução da ocorrência de EAs associados à 	

Autor, data	Teuma, 2017 (88)	Sanlorenzo, 2014 (90)
monoterapia com iBRAF.		
Limitações	<ul style="list-style-type: none"> – O desenho retrospectivo do estudo pode levar a perda de dados a respeito de variáveis de confusão, em particular investigações renais detalhadas. 	<ul style="list-style-type: none"> – Tamanho amostral
Nível de evidência/Grau de recomendação	2B/B	2B/B

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; EAs: eventos adversos; EAS: eventos adversos sérios; iBRAF: inibidor de BRAF; iMEK: inibidor de MEK; LRA: lesão renal aguda; CS: creatinina sérica; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde;

CONSIDERAÇÕES FINAIS

COTELLIC® (cobimetinibe), em combinação com vemurafenibe, está indicado para o tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático. (47)

Por meio de revisão sistemática da literatura, avaliou-se o uso de cobimetinibe associado ao vemurafenibe em comparação com os inibidores BRAF para o tratamento do melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático. Foram incluídos quatro estudos (45,57,85,90) que avaliaram o uso de cobimetinibe associado ao vemurafenibe, sendo um ensaio clínico de fase III (45), um ensaio clínico de fase Ib (57) e um estudo observacional retrospectivo (90).

De acordo com as evidências científicas, o uso de cobimetinibe associado ao vemurafenibe demonstrou melhora significativa na SLP, na SG e na taxa de resposta entre os pacientes com melanoma metastático com mutação BRAF^{V600}. (45,57,85,90) Essa combinação terapêutica também apresentou perfil de segurança com redução dos EAs cutâneos e maiores intervalos sem a presença de EAs cutâneos, quando comparado com o uso de inibidores de BRAF em monoterapia. (90)

Além disso, quando comparado com dabrafenibe + trametinibe, o uso de vemurafenibe + cobimetinibe apresentou eficácia comparável, apesar da primeira combinação demonstrar menor incidência de eventos adversos de grau ≥ 3 . Os autores ressaltaram que os resultados de segurança devem ser interpretados com cautela, uma vez que certos EAs de grau 2 podem ter maior impacto na qualidade de vida dos pacientes no cenário de mundo-real em comparação ao aumento de ALT/AST de grau ≥ 3 . Além disso, os estudos utilizaram diferentes níveis de interrupção ou modificação de dose, o que pode ter influenciado no grau de toxicidade observado. (69)

Os resultados da avaliação econômica demonstram a equivalência no custo anual relacionado ao tratamento com cobimetinibe+vemurafenibe e trametinibe+dabrafenibe. Da mesma forma, a análise de impacto orçamentário indicou que a incorporação do cobimetinibe ao rol de medicamentos da ANS não proporcionará gastos adicionais ao sistema.

Dessa forma, a terapia de combinação de cobimetinibe com vemurafenibe consiste em uma alternativa terapêutica adicional para pacientes com melanoma com mutações BRAF^{V600} irressecável ou metastático. (57,85,96) Atualmente, vemurafenibe está no rol de procedimentos da ANS, e a adição de inibidores de MEK, tal como cobimetinibe,

tem o potencial de postergar o surgimento da resistência adquirida aos medicamentos que inibem apenas BRAF, como o vemurafenibe. (57,110) Além disso, o aumento do número de terapias disponíveis fornece uma melhor competitividade de mercado, aumenta o poder de negociação das operadoras de planos de saúde, inclui tecnologias alternativas que supram o mercado em caso de emergência/desabastecimento e amplia as opções disponíveis para os profissionais da saúde aplicarem o melhor cuidado aos seus pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bucheit AD, Davies M a. Emerging insights into resistance to BRAF inhibitors in melanoma. *Biochem Pharmacol*. 2014;87(3):381–9.
2. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H, Jain AN, Busam K, Kageshita T, et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(24):1878–90.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria no 357, de 8 de abril de 2013. Aprova as diretrizes diagnósticas e terapêuticas do melanoma maligno cutâneo. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2018*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2018.
5. Hall RD, Kudchadkar RR. Braf mutations: Signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control*. 2014;21:221–30.
6. Brown MP, Long G V. The use of vemurafenib in Australian patients with unresectable or metastatic melanoma containing the V600 BRAF gene mutation. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10:1–15.
7. Liu Y, Saeed Sheikh M. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Cancer*. 2015;121(8):1265–72.
8. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
9. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol*. 2014;6(3):228.
10. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2018 Jul 2]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml?jsessionid=57DA68FD1DDF8EFB48800844E77FDD1D#panelResultado>
11. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Al. E. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site [Internet]. 2011. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2008/

12. Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Cutaneous melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:1897-1951.
13. Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet*. 2005;365(9460):687–701.
14. Long G V., Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239–46.
15. Schlesinger-Raab A, Schubert-Fritschle G, Hein R, Stolz W, Volkenandt M, Holzner D, et al. Quality of life in localised malignant melanoma. *Ann Oncol*. 2010;21(12):2428–35.
16. Lehto U-S. Predictors of quality of life in newly diagnosed melanoma and breast cancer patients. *Ann Oncol*. 2005;16(5):805–16.
17. Beutel ME, Fischbeck S, Binder H, Blettner M, Brähler E, Emrich K, et al. Depression, anxiety and quality of life in long-term survivors of malignant melanoma: a register-based cohort study. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116440.
18. De Trabalho, G.R.U.P.O., Munhoz, R., Wainstein, A., Melo, A., Duprat, J., Barros, M. And Schmerling, R., Revisão Final: Carlos Dos Anjos.
19. Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR. Health-related quality of life in patients with advanced metastatic melanoma: results of a randomized phase III study comparing temozolomide with dacarbazine. *Cancer Invest*. 2003;21(6):821–9.
20. Souza RJSAP, Mattedi AP, Corrêa MP, Rezende ML, Ferreira ACA. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no estado de São paulo - Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):657–62.
21. Guy GP, Ekwueme DU, Tangka FK, Richardson LC. Melanoma Treatment Costs. *Am J Prev Med*. 2012;43(5):537–45.
22. KPMG. Advanced Melanoma - the real cost of Australia's national cancer. 2014. p. 1–55.
23. Maio M, Ascierto P, Testori A, Ridolfi R, Bajetta E, Queirolo P, et al. The cost of unresectable stage III or stage IV melanoma in Italy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2012;31(1):91.
24. Tsao H, Rogers GS, Sober A. An estimate of the annual direct cost of treating

- cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(5 Pt 1):669–80.
25. Souza RJSAP, Mattedi AP, Corrêa MP, Rezende ML, Ferreira ACA. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no estado de são paulo - Brasil. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):657–62.
 26. Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med*. 2004;351(10):998–1012.
 27. Cancer Research UK. Stages of melanoma [Internet]. Melanoma skin cancer. 2016. Available from: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/melanoma/treatment/stages-of-melanoma#number>
 28. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Manual de Condutas 2017. 2017. 28 p.
 29. Cancer Research UK. Stages of melanoma [Internet]. Melanoma skin cancer. 2016. Available from: <https://about-cancer.cancerresearchuk.org/about-cancer/melanoma/stages-types>
 30. Melanoma Research Foundation. Metastatic Melanoma. 2016.
 31. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
 32. Doherty, GM, Way, L. Cirurgia - diagnóstico e tratamento. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004.
 33. Freedberg I, Eisen A, Wolff K, Austen F, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003.
 34. Blue Cross and Blue Shield Association. Corporate Medical Policy BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy Description of Procedure or Service BRAF Gene Mutation Testing to Select Melanoma Patients for BRAF Inhibitor Therapy. Corporate Medical Policy. 2015. p. 1–6.
 35. Baudy AR, Dogan T, Flores-Mercado JE, Hoeflich KP, Su F, van Bruggen N, et al. FDG-PET is a good biomarker of both early response and acquired resistance in BRAFV600 mutant melanomas treated with vemurafenib and the MEK inhibitor GDC-0973. *EJNMMI Res*. 2012;2(1):22.
 36. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Zelboraf (vemurafenibe) [Bula].

2014. p. 1–20.

37. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCNGuidelines). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Guideline Melanoma Version 2.2018. 2018.
38. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 5):v126–32.
39. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*. 2010;46:270–83.
40. Boyle P. Epidemiology of malignant melanoma. 1995;51(3):523–47.
41. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, Binder M. Diagnostic accuracy of dermoscopy. *Lancet Oncol*. 2002;3(3):159–65.
42. Su F, Bradley WD, Wang Q, Yang H, Xu L, Higgins B, et al. Resistance to selective BRAF inhibition can be mediated by modest upstream pathway activation. *Cancer Res*. 2012;72(4):969–78.
43. Holderfield M, Deuker MM, McCormick F, McMahon M. Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(7):455–67.
44. Lito P, Rosen N, Solit DB. Tumor adaptation and resistance to RAF inhibitors. *Nat Med*. 2013;19(11):1401–9.
45. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF -Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1867–76.
46. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: A phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):954–65.
47. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Cotellic (hemifumarato de cobimetinibe) [Bula]. Rio de Janeiro; 2016. p. 1–19.
48. Trunzer K, Pavlick AC, Schuchter L, Gonzalez R, McArthur GA, Hutson TE, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in

- patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1767–74.
49. Shi H, Moriceau G, Kong X, Lee M-K, Lee H, Koya RC, et al. Melanoma whole-exome sequencing identifies (V600E)B-RAF amplification-mediated acquired B-RAF inhibitor resistance. *Nat Commun*. 2012;3:724.
 50. Paraiso KH, Fedorenko I V, Cantini LP, Munko AC, Hall M, Sondak VK, et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer*. 2010;102(12):1724–30.
 51. Villanueva J, Vultur A, Lee JT, Somasundaram R, Fukunaga-Kalabis M, Cipolla AK, et al. Acquired Resistance to BRAF Inhibitors Mediated by a RAF Kinase Switch in Melanoma Can Be Overcome by Cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. 2010;18(6):683–95.
 52. Atefi M, von Euw E, Attar N, Ng C, Chu C, Guo D, et al. Reversing melanoma Cross-Resistance to BRAF and MEK inhibitors by Co-Targeting the AKT/mTOR pathway. *PLoS One*. 2011;6(12).
 53. Poulikakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature*. 2011;480(7377):387–90.
 54. 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*. 2010;468(7326):973–7.
 55. Su F. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *N Eng J Med*. 2012;366(3):207–15.
 56. 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*. 2012;367(2):107–14.
 57. Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced BRAFV600-mutated melanoma: a phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):954–65.
 58. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção populacional 2013: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. [Internet]. 2013 [cited 2014 Jun 14]. Available from: http://ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/defa

ult.shtm

59. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). IRHC - Integrador Registro Hospitalar de Câncer [Internet]. 2016. Available from: <https://irhc.inca.gov.br/RHCNet/visualizaTabNetExterno.action>
60. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Caderno de Informações da Saúde Suplementar: beneficiários, operadoras e planos. Rio de Janeiro: ANS; 2016. 65 p.
61. 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*. 2012;367(2):107–14.
62. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan;372(1):30–9.
63. Vennepureddy A, Thumallapally N, Motilal Nehru V, Atallah J-P, Terjanian T. Novel drugs and combination therapies for the treatment of metastatic melanoma. *J Clin Med Res*. 2016;8(2):63–75.
64. Kumar SS, McNeil CM. Pembrolizumab for the treatment of melanoma. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:515–27.
65. 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 Engl J Med*. 2015;373(1):23–34.
66. Schachter J, Ribas A, Long G V., 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*. 2017;390(10105):1853–62.
67. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
68. Pasquali S, Hadjinicolaou A V., Chiarion Sileni V, Rossi CR, Mocellin S. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(2).

69. Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol.* 2017;10(1):3.
70. Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic therapy for previously untreated advanced BRAF-mutated melanoma a systematic review and network meta-Analysis of randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2017;3(3):366–73.
71. 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.* 2014;15(3):323–32.
72. Hauschild A, Grob JJ, Demidov L V., Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: A multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:358–65.
73. Long G V., Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, De 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.* 2015;386(9992):444–51.
74. Kirkwood JM, Bastholt L, Robert C, Sosman J, Larkin J, Hersey P, et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):555–67.
75. Gupta A, Love S, Schuh A, Shanyinde M, Larkin JM, Plummer R, et al. DOC-MEK: A double-blind randomized phase II trial of docetaxel with or without selumetinib in wild-type BRAF advanced melanoma. *Ann Oncol.* 2014;25(5):968–74.
76. Robert C, Dummer R, Gutzmer R, Lorigan P, Kim KB, Nyakas M, et al. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. *Lancet Oncol.* 2013 Jul;14(8):733–40.
77. Robert C, Long G V., Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320–30.
78. Robert C, Schachter J, Long G V., Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.

- Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2521–32.
79. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJA, Haanen JB, Marmol M, et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):616–22.
 80. 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*. 2011;364(26):2517–26.
 81. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, Rao UN, Butterfield LH, Tarhini AA, et al. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: A randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;312(17):1744–53.
 82. Pike E, Hamidi V, Saeterdal I, Odgaard-Jensen J, Klemp M. 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*. 2017;7(8):e014880.
 83. Xie T, Huang C-Y, Kang X, Luo J-S, Qin X-M, Han F. A Network Meta-Analysis of Short and Long-Term Efficacy of Targeted Therapy With Single or Double-Drug Regimens in the Treatment of Stage III/IV Malignant Melanoma Based on 16 Randomized Controlled Trials. *J Cell Biochem*. 2017 Jan;119(1):640–9.
 84. Atkinson V, Larkin J, McArthur G, Ribas A, Ascierto P, Liskay G, et al. Improved overall survival (OS) with cobimetinib (COBI) + vemurafenib (V) in advanced BRAF -mutated melanoma and biomarker correlates of efficacy. 2015. p. 4.
 85. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1248–1260.
 86. de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med*. 2017;15(1):146.

87. Dréno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandalà M, et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAFV600 mutation–positive melanoma. *Br J Cancer*. 2018;118(6):777–84.
88. Teuma C, Pelletier S, Amini-Adl M, Perier-Muzet M, Maucourt-Boulch D, Thomas L, et al. Adjunction of a MEK inhibitor to Vemurafenib in the treatment of metastatic melanoma results in a 60% reduction of acute kidney injury. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79(5):1043–9.
89. Teuma C, Perier-Muzet M, Pelletier S, Nouvier M, Amini-Adl M, Dijoud F, et al. New insights into renal toxicity of the B-RAF inhibitor, vemurafenib, in patients with metastatic melanoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(2):419–26.
90. Sanlorenzo M, Choudhry A, Vujic I, Posch C, Chong K, Johnston K, et al. Comparative profile of cutaneous adverse events: BRAF/MEK inhibitor combination therapy versus BRAF monotherapy in melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(6):1102–1109.e1.
91. Souza P, Bellan J, Alves M. Análise de custo por evento evitado (COPE) da associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF V600. *J Bras Econ da Saúde*. 2018;10(1):22–8.
92. Ho RS, Souza CR, Simões JA, Alves MRD. Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAFV600: número necessário para tratar (NNT). *J Bras Econ da Saúde*. 2017;9(2):11–5.
93. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 80 p.
94. Dréno B, Ascierto PA, Mcarthur GA, Atkinson V, Liskay G, Maria A, et al. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAF metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study mutation – positive. 2018;(C):2018.
95. Pavlick A, Ribas A, Gonzalez R, Hamid O, Gajewski T, Daud A, et al. Extended

- follow-up results of phase Ib study (BRIM7) of vemurafenib (VEM) with cobimetinib (COBI) in BRAF-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(Suppl.):abstr 9020.
96. Daud A, Pavlick A, Gonzalez R, Lewis K, Hamid O, Gajewski T, et al. Extended follow-up results of a phase 1B study (BRIM7) of cobimetinib (C) and vemurafenib (V) in BRAF - mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(Suppl.):9510.
 97. Daud A, Pavlick A, Ribas A, Gonzalez R, Lewis K, Hamid O, et al. Extended follow-up results of a phase 1b study (BRIM7) of cobimetinib combined with vemurafenib in BRAFV600-mutant melanoma. In: 14th International Congress of the Society for Melanoma Research. Brisbane; 2017.
 98. Maharaj R. Adding cost to NNT: the COPE statistics. *ACP J Club.* 2008;148(1):pA8.
 99. Hauschild A, Grob J-J, Demidov L V, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358–65.
 100. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):30–9.
 101. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 5(5):303-11-3.
 102. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [Internet]. [cited 2015 Feb 26]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabpdf_brasil.shtm
 103. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de Medicamentos [Internet]. 2016. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed>
 104. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Opdivo (nivolumabe) [Bula]. 2016;
 105. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica LTDA. Yervoy (ipilimumabe) [Bula]. 2016;1–31.

106. Eurofarma. Dacarb ® (dacarbazina) [Bula]. 2014;
107. MSD. Keytruda (pembrolizumabe) [Bula]. 2018;
108. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2015.
110. Rahman A. Vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e535.
111. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
112. Galván-Banqueri M, Ubago-Pérez R, Molina-López T. The relative clinical efficacy of trametinib-dabrafenib and cobimetinib-vemurafenib in advanced melanoma: An indirect comparison. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(3):285–9.
113. Amaral T, Nouri N, Garbe C. The safety and efficacy of cobimetinib for the treatment of BRAF V600E or V600K melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(7):705–15.
114. Abdel-Wahab O, Klimek VM, Gaskell AA, Viale A, Cheng D, Kim E, et al. Efficacy of intermittent combined RAF and MEK inhibition in a patient with concurrent BRAF- and NRAS-mutant malignancies. *Cancer Discov.* 2014;4(5):538–45.
115. Infante JR, Swanton C. Combined inhibition of BRAF and MEK in melanoma patients. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):908–10.
116. National Institute for Health Research (NHR). Vemurafenib and cobimetinib for previously untreated BRAFV600- mutation positive , unresectable , locally advanced or metastatic melanoma – first line. 2014;(July).
117. Novartis Biociencia S.A. Mekinist (trametinibe) [Bula]. 2018.

ANEXO 1. DADOS DO MELANOMA

Epidemiologia

Tabela 7. Estimativa para o ano de 2018 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer de pele melanoma (localização primária), segundo sexo e macrorregiões brasileiras. INCA, 2018. (8)

Localidade	Estimativa de novos casos – Pele Melanoma							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capitais		Estado		Capitais	
	Caso	Taxa Bruta	Caso	Taxa Bruta	Caso	Taxa Bruta	Caso	Taxa Bruta
Região Norte	80	0,65	70	1,05	90	0,85	60	1,11
Região Nordeste	340	1,25	140	2,15	390	1,37	130	1,90
Região Centro-Oeste	280	3,49	80	5,30	170	2,17	50	3,06
Região Sul	1.040	7,02	160	8,44	960	6,35	140	6,74
Região Sudeste	1.180	2,75	350	3,44	1.730	3,89	500	4,33

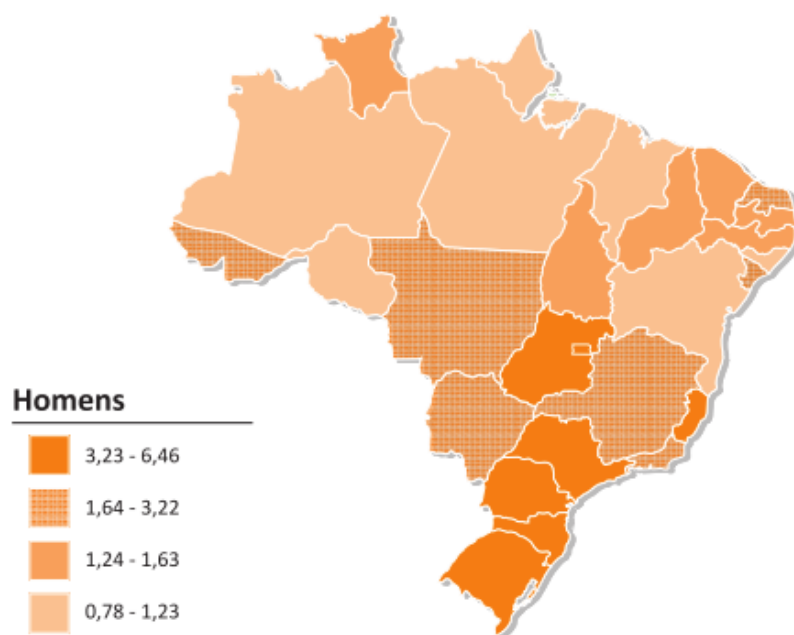


Figura 4 Representação espacial das taxas ajustadas a de incidência por 100 mil homens, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (melanoma maligno da pele). INCA, 2018. (8)

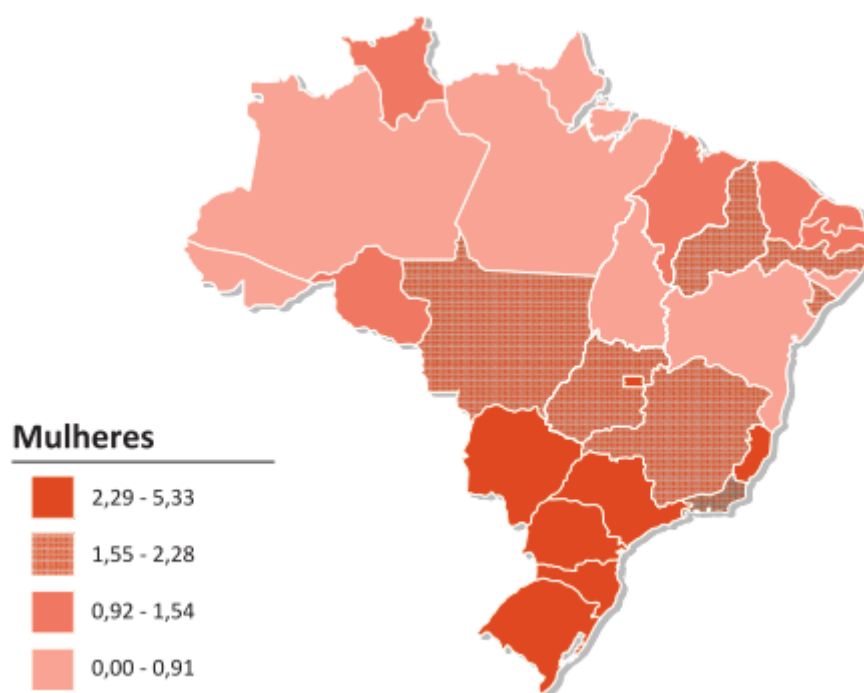


Figura 5 Representação espacial das taxas ajustadas a de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2018, segundo Unidade da Federação (melanoma maligno da pele). INCA, 2018. (8)

As maiores taxas estimadas em homens encontram-se na região Sul, sendo o Rio Grande do Sul o estado com maiores taxas nesta região. Entre as mulheres, o melanoma é o tipo de câncer mais comum em todas as regiões. São estimados, para o Rio Grande do Sul, 7,02 casos para cada 100 mil homens e 6,35 casos para cada 100 mil mulheres, no ano de 2018. (8)

Fisiopatologia

Embora a etiologia do melanoma não seja completamente conhecida, já foram identificados inúmeros fatores ambientais e do hospedeiro associados a um maior risco de melanoma. Indivíduos com fototipos I e II de Fitzpatrick, aqueles caracterizados por pele, cabelos e olhos claros e que, ao invés de se bronzear, se queimam com facilidade, apresentam maior risco de desenvolvimento do melanoma. Outros fatores de risco compreendem presença de lesões pigmentadas, como efélides, nevos atípicos ou grande número de nevos comuns (+50), exposição solar intermitente, queimaduras solares, bronzamento artificial e melanoma cutâneo prévio. História familiar positiva tanto para melanoma como para múltiplos nevos atípicos também é um fator relevante. Um risco aumentado de 60 a 90% em indivíduos com mutações nos genes CDKN2A e CDK4 foi detectado para essa neoplasia. (3)

Uma elevada porcentagem de tumores de origem melanocítica possui mutações BRAF, e a maioria das mutações resulta de uma alteração em um único aminoácido no códon 600 (BRAF^{V600E}). Aproximadamente 70 a 80% dos nevos melanocíticos adquiridos e 40 a 60% dos melanomas malignos contêm uma variação genética BRAF. Destas, 80% são positivas para BRAF^{V600E} e 16% são positivas para BRAF^{V600K}. (4)

A interação existente entre o receptor do fator de crescimento e seu ligante estimula a ativação de sinais, responsáveis pelo crescimento celular. Os membros da família RAS (HRAS, KRAS e NRAS) são GTPases que agem como mediadores críticos na transdução desses sinais. Mutações ativas nesses membros quando identificadas são associadas a malignidades humanas. No melanoma, mutações no NRAS foram identificadas como um importante fator de oncogênese, mediada através da regulação positiva de vários mecanismos de sinais “*downstream*”, sobretudo pelas vias proteinoquinase ativada por mitógenos (MAPK) e fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K). (4)

RAS ativada desencadeia a ativação da via MAPK através das oncoproteínas RAF (BRAF e CRAF), levando ao início de uma sinalização pró-crescimento. Melanomas com mutação BRAF sinalizam exclusivamente através de MAPK/ERK, que inicia com a fosforilação da MAPK e posteriormente ERK, levando à oncogênese através do fator de crescimento independente de proliferação celular e sobrevivência. Esta característica torna esses tumores sensíveis aos inibidores potentes da via de MAPK. (4,14)

Impacto da doença

A avaliação da qualidade de vida (QV) tem se tornado um procedimento padrão em muitos ensaios clínicos com pacientes com câncer. A QV do paciente com câncer é um produto de múltiplos fatores específicos, tais quais a QV prévia do paciente, a capacidade de enfrentamento da doença e a presença ou ausência de um ambiente de apoio. (15)

Lehto *et al.*, 2005 (16), realizaram um estudo com objetivo avaliar a QV em pacientes com melanoma *versus* câncer de mama. Foi relatado que cerca de 45% dos pacientes com câncer consideram o próprio diagnóstico da doença um fator extremamente negativo na QV. Nesse estudo, os principais preditores da QV do melanoma foram de ordem psicológica, independente do tratamento ou tipo de câncer. Adicionalmente, os fatores considerados não relacionados ao câncer (número de eventos negativos e tensão crônica) também se mostraram associados aos piores desfechos observados. A maneira mais recorrente de enfrentar a condição do melanoma foi a busca por apoio e suporte de pessoas próximas.

Independentemente do tipo de doença, o número de comorbidades exerce grande influência em todos os escores funcionais, com uma tendência linear significativa. Assim, as comorbidades permanecem como uma das maiores questões que influenciam a QV. (15) Os pacientes sobreviventes ao melanoma são vítimas de comorbidades somáticas, piora da saúde geral e do bem-estar comparado com a população em geral. (17)

A taxa de sobrevida dos pacientes com melanoma é baixa, com a maior parte evoluindo para o óbito. Entretanto, existe uma parcela de pacientes considerados sobreviventes à doença, e que têm que enfrentar a constante ameaça de recorrência do câncer, além da exigência de reduzir ou eliminar a exposição à radiação UV, realizar continuamente autoexame para verificação de nevus e se manter sob controle dermatológico. (17) Ainda que esse acompanhamento dermatológico, seja por auto avaliação ou clínica, forneça um certo senso de controle, os pacientes sobreviventes ao melanoma maligno relatam o receio constante de desenvolvimento de um novo melanoma. (17)

Recentemente, em estudo realizado por Beutel *et al.*, 2015 (17), os pacientes sobreviventes ao melanoma tiveram a QV avaliada e comparada à população geral. Os sobreviventes ao melanoma apresentaram aumento significativo na depressão e ansiedade em geral. Adicionalmente, os pacientes sobreviventes manifestaram mais sintomas físicos, como fadiga, dispneia, insônia, constipação, diarreia, e também dificuldades financeiras. As mulheres apresentaram mais náuseas, dores e perda de apetite. (17)

Tabela 8. Depressão e ansiedade em pacientes sobreviventes ao melanoma e na população geral. Beutel, 2015. (17)

Faixa etária	Depressão		Ansiedade	
	Melanoma (n=683)	População em geral (n=2.049)	Melanoma (n=683)	População em geral (n=4.133)
Total	3,87 (4,06)	2,38 (3,23)	3,33 (3,77)	2,99 (3,41)
30-39	4,48 (4,42)	1,60 (2,62)	3,93 (3,76)	2,84 (3,51)
40-49	4,48 (3,97)	2,22 (3,20)	3,93 (3,87)	2,98 (3,31)
50-59	4,82 (4,71)	2,35 (3,25)	4,22 (4,14)	3,13 (3,46)
60-69	3,33 (4,10)	2,26 (2,81)	3,25 (4,14)	2,85 (3,38)
70+	3,19 (3,37)	3,40 (3,82)	2,44 (3,04)	3,17 (3,39)

Tabela 9. Qualidade de vida: comparações entre pacientes sobreviventes ao melanoma maligno e a população geral. Beutel, 2015. (17)

	Homens ¹	Mulheres ¹
Qualidade de vida global	1,1	-1,0
Escalas funcionais		
Física	-1,19 +	-2,4 **
Cargo	-3,4 *	-2,5 +
Emocional	-5,1 ***	-10,8 ***

	Homens ¹	Mulheres ¹
Cognitiva	-9,2 ***	-9,6 ***
Social	-5,4 ***	-5,7 ***
Escala de sintomas		
Fadiga	5,2 ***	8,8 ***
Náusea	0,01	1,4 *
Dor	-1,0	3,1 *
Dispneia	2,7 +	5,8 ***
Insônia	13,1 ***	18,5 ***
Perda de apetite	-0,74	1,6 +
Constipação	3,9 ***	7,5 ***
Diarreia	6,6 ***	5,6 ***
Financeiro	4,6 ***	2,5 *

¹ As médias de escores da população geral foram subtraídas a partir dos escores de sobreviventes em cada grupo, separadamente para homens e mulheres. Como as faixas etárias mais avançadas foram super-representadas na amostra de pacientes com melanoma em comparação com a população geral, os escores médios para homens e mulheres, respectivamente, foram ajustados à idade por análise de regressão múltipla. São relatados os valores de p para os grupos (melanoma *versus* população geral), +: p<0,10; *: p<0,5; **: p<0,1; ***: p<0,001.

Quanto ao impacto econômico relacionado à doença, o câncer de pele é responsável por gastos diretos e indiretos do governo, de planos de saúde e para pacientes, sendo 95% desse custo decorrente de tratamentos de estágios mais avançados da doença, devido ao alto custo dos medicamentos utilizados nessa etapa do tratamento. (20)

Na Itália, em um estudo conduzido por Maio *et al.*, 2012 (23), estimou-se que o custo do tratamento de pacientes com melanoma em estágio III ou IV não ressecável seria de € 3.456 por paciente por ano, considerando hospitalização, gastos hospitalares, radioterapia, transfusão e cirurgia. (23)

Tsao *et al.* verificaram que 55% do custos diretos anuais para melanoma corresponde ao estágio IV da doença, e cerca de um terço do custo total está relacionado com o tratamento do melanoma no final da vida. (24)

Em estudo brasileiro conduzido no estado de São Paulo, entre 2000 e 2007, Souza *et al.*, 2009 (25), estimaram o custo direto de diagnosticar e tratar pacientes com melanoma em seus diversos estágios da doença. O custo total do tratamento do melanoma diagnosticado no estágio inicial foi de R\$ 33.012.725,10 e R\$ 76.133.662,80 para a perspectiva pública e privada, respectivamente. Os estágios iniciais 0, I e II da doença compreenderam aproximadamente 4,2% (perspectiva pública) e 1,3% (perspectiva privada) do custo total, e os estágios III e IV corresponderam a 95,8% e 98,7% do custo total, respectivamente. Os resultados relatados reforçam o argumento de que o diagnóstico do melanoma em seus estágios iniciais reduz os custos de tratamento, gerando considerável economia.

Diagnóstico

A dermatoscopia é um exame físico não invasivo que permite visualizar a distribuição da melanina na pele. Pigmentação assimétrica, estrias irregulares na periferia da lesão, áreas de regressão tumoral e arquitetura vascular atípica são critérios dermatoscópicos sugestivos do diagnóstico de melanoma. O diagnóstico definitivo é realizado através de exame histopatológico. (3)

O critério ABCDE (A- assimetria; B- bordas irregulares; C- coloração mista; D- diâmetro maior que 5 mm; E- aumento do tamanho) descreve quais são os fatores suspeitos quando presentes em lesões melanocíticas e podem ser detectados nas fases iniciais do desenvolvimento do tumor. (3)

Diretrizes de Tratamento

Tabela 10. Sumário das diretrizes internacionais para melanoma metastático ou irressecável com mutação positiva BRAF^{V600}.

Diretrizes	Recomendações
NCCN (37)	Melanoma metastático ou irressecável Primeira linha de tratamento <ul style="list-style-type: none">➤ Terapia alvo se apresentar mutação BRAF; Preferência para terapia combinada:<ul style="list-style-type: none">a) Vemurafenibe/cobimetinibe¹b) Dabrafenibe/trametinibe• Imunoterapia<ul style="list-style-type: none">➤ Monoterapia anti PD-1:<ul style="list-style-type: none">c) Pembrolizumabed) Nivolumabe➤ Nivolumabe/ipilimumabe <p>¹ Pacientes sem tratamento prévio com doença irressecável em estágio IIIc ou IV, a combinação de cobimetinibe + vemurafenibe foi associado com melhor na SLP e taxa de resposta quando comparada à monoterapia de vemurafenibe.</p>
ESMO (38)	Tratamento sistêmico para doença metastática (estádio IV) Pacientes com melanoma metastático devem ter metástase (preferencialmente) ou tumor primário testado para a detecção da mutação do BRAF ^{V600} . <ul style="list-style-type: none">• Para pacientes melanoma BRAF^{V600}<ul style="list-style-type: none">➤ Terapia combinada (inibidor BRAF + MEK)➤ Anti-PD1 (nivolumabe; pembrolizumabe); anti-CTLA-4 (ipilimumabe)

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; SLP: sobrevida livre de progressão; SBOC: Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.

ANEXO 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Fonte de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real que avaliaram o cobimetinibe em associação com vemurafenibe no tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutações BRAF^{V600} irresssecável ou metastático. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de julho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Center for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Tabela 11. Termos utilizados nas estratégias de busca.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para estudos observacionais	Filtro econômico
BIBLIOTECA COCHRANE	Melanoma	GDC-0973 OR cobimetinib AND PLX4032 OR vemurafenib	-	-
PUBMED	("Melanoma"[Mesh] OR "Melanomas" OR "Malignant Melanoma" OR "Malignant Melanomas" OR "Melanoma, Malignant" OR "Melanomas, Malignant")	("GDC-0973" [Supplementary Concept] OR "XL518" OR "cobimetinib" OR "(3,4- difluoro-2-(2-fluoro-4- iodophenylamino)phenyl)(3- hydroxy-3-(piperidin-2- yl)azetidin-1-yl)methanone") + ("PLX4032" [Supplementary Concept] OR "R05185426" OR "RG7204" OR "PLX 4032" OR "vemurafenib" OR "Zelboraf")	("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR

Linha da Patologia		Linha da Intervenção		Filtro para estudos observacionais		Filtro econômico
				"Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross- sectional studies/" OR "Or/1- 12")		((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))
LILACS	("Melanoma" "Malignant Melanoma")	OR	("GDC-0973" "cobimetinib") ("PLX4032" "vemurafenib")	OR AND OR	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo- Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo- Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para estudos observacionais	Filtro econômico
			Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para estudos observacionais	Filtro econômico
			mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR

Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para estudos observacionais	Filtro econômico
			mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento

Linha da Patologia		Linha da Intervenção		Filtro para estudos observacionais	Filtro econômico
					OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	Melanoma	(GDC-0973 cobimetinib) (PLX4032 OR vemurafenib)	OR AND	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 12. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

("Melanoma"[Mesh] OR "Melanomas" OR "Malignant Melanoma" OR "Malignant Melanomas" OR "Melanoma, Malignant" OR "Melanomas, Malignant" OR "advanced melanoma") AND (("GDC-0973" [Supplementary Concept] OR "XL518" OR "cobimetinib" OR "(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)(3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl)methanone") AND ("PLX4032" [Supplementary Concept] OR "R05185426" OR "RG7204" OR "PLX 4032" OR "vemurafenib" OR "Zelboraf"))

Resultados: 92 títulos.

▪ ESTRATÉGIA 2 – BUSCA SENSIBILIZADA (FILTRO OBSERVACIONAL)

((("Melanoma"[Mesh] OR "Melanomas" OR "Malignant Melanoma" OR "Malignant Melanomas" OR "Melanoma, Malignant" OR "Melanomas, Malignant" OR "advanced melanoma") AND ("GDC-0973" [Supplementary Concept] OR "XL518" OR "cobimetinib" OR "(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)(3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl)methanone") AND ("PLX4032" [Supplementary Concept] OR "R05185426" OR "RG7204" OR "PLX 4032" OR "vemurafenib" OR "Zelboraf")) AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies)).tw." OR "Cohort analy\$.tw." OR "(Follow up adj (study or studies)).tw." OR "(observational adj (study or studies)).tw." OR "Longitudinal.tw." OR "Retrospective.tw." OR "Cross sectional.tw." OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12"))

Resultados: 11 títulos.

▪ ESTRATÉGIA 3 – BUSCA SENSIBILIZADA (FILTRO ECONÔMICO)

((("Melanoma"[Mesh] OR "Melanomas" OR "Malignant Melanoma" OR "Malignant Melanomas" OR "Melanoma, Malignant" OR "Melanomas, Malignant" OR "advanced melanoma") AND ("GDC-0973" [Supplementary Concept] OR "XL518" OR "cobimetinib" OR "(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl)(3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl)methanone") AND ("PLX4032" [Supplementary Concept] OR "R05185426" OR "RG7204" OR "PLX 4032" OR "vemurafenib" OR "Zelboraf")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR

(Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultados: 3 títulos.

LILACS

▪ **ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES**

("Melanoma" OR "Malignant Melanoma") AND ("GDC-0973" OR "cobimetinib") AND ("PLX4032" OR "vemurafenib")

Resultado: 3 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 2 – BUSCA SENSIBILIZADA (FILTRO OBSERVACIONAL)**

(tw:(("Melanoma" OR "Malignant Melanoma") AND ("GDC-0973" OR "cobimetinib") AND ("PLX4032" OR "vemurafenib"))) AND (tw:("estudo observacional" OR "estudio observacional" OR "observational study"))

Resultados: 0 títulos.

▪ **ESTRATÉGIA 3 – BUSCA SENSIBILIZADA (FILTRO ECONÔMICO)**

(tw:(("Melanoma" OR "Malignant Melanoma") AND ("GDC-0973" OR "cobimetinib") AND ("PLX4032" OR "vemurafenib"))) AND (tw:((mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para

Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Económico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))))

Resultados: 1 título.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

(Melanoma) AND (GDC-0973 OR cobimetinib) AND (PLX4032 OR vemurafenib)

Resultados: 1 título.

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

Melanoma AND GDC-0973 OR cobimetinib AND PLX4032 OR vemurafenib

Resultados: 4 revisões completas.

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*.

Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real;
- Envolvendo pacientes adultos com melanoma irresssecável ou metastático positivo para mutações BRAF^{V600};
- Comparação direta ou indireta com inibidores BRAF, a associação entre dabrafenibe + trametinibe ou imunoterapias (nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe).

Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (67), os estudos incluídos na revisão foram analisados por questionários recomendados para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 5 deste documento.

Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (67), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

ANEXO 3. REVISÕES SISTEMÁTICAS E METANÁLISES

Pasquali 2018

Pasquali *et al.*, 2018 (68), realizaram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de avaliar os benefícios e riscos de diferentes tratamentos sistêmicos para pacientes com melanoma metastático.

Foram selecionados apenas ECRs que avaliaram o uso de terapias sistêmicas para pacientes com melanoma metastático (estágios IIIC e IV) por meio dos desfechos primários: SG, SLP e toxicidade (EAs de grau ≥ 3); ou secundários: resposta tumoral, qualidade de vida e avaliação econômica. As pesquisas foram conduzidas até outubro de 2017 nas plataformas *Cochrane Skin Group Specialised Register*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE via Ovid, LILACS e *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), e até fevereiro do mesmo ano em bases de dados de estudos clínicos (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, *Australian New Zealand Clinical Trials Registry*, *World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform* e *Europe Union Clinical Trials Register*). As informações encontradas nos estudos foram analisadas por meio de uma metanálise em rede.

Foram localizados 4.303 títulos e 19 estudos clínicos em andamento. No total, 122 publicações foram selecionadas, sendo 76,62% ECRs de fase III, 34% ECRs de fase II e 4,3% ECRs de fase I ou ECRs com desenho misto. Cerca de 19% dos estudos apresentaram desenho duplo-cego, enquanto 81% foram ensaios abertos. Houve grande variação no tamanho amostral dos ensaios (de 30 a 945 participantes).

Um total de 7.632 participantes foram randomizados para receber uma das seguintes categorias de tratamentos incluídos na metanálise: quimioterapia padrão (n=1.777), bioquimioterapia (n=507), anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 (n=886) ou anti-PD-1 (n=1.407), combinação de anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 + anti-PD-1 (n=408), inibidores BRAF (n=1.285) ou MEK (n=259), ou combinação de inibidores BRAF + MEK (n=918).

A metanálise em rede gerou 28 comparações diferentes. Na análise de SLP, não foram observadas inconsistências na rede. As comparações indiretas sugerem que a combinação de inibidores BRAF + MEK foi a mais eficaz entre as estratégias de tratamento sistêmico para pacientes com melanoma, positivos para mutação BRAF (Figura 6).

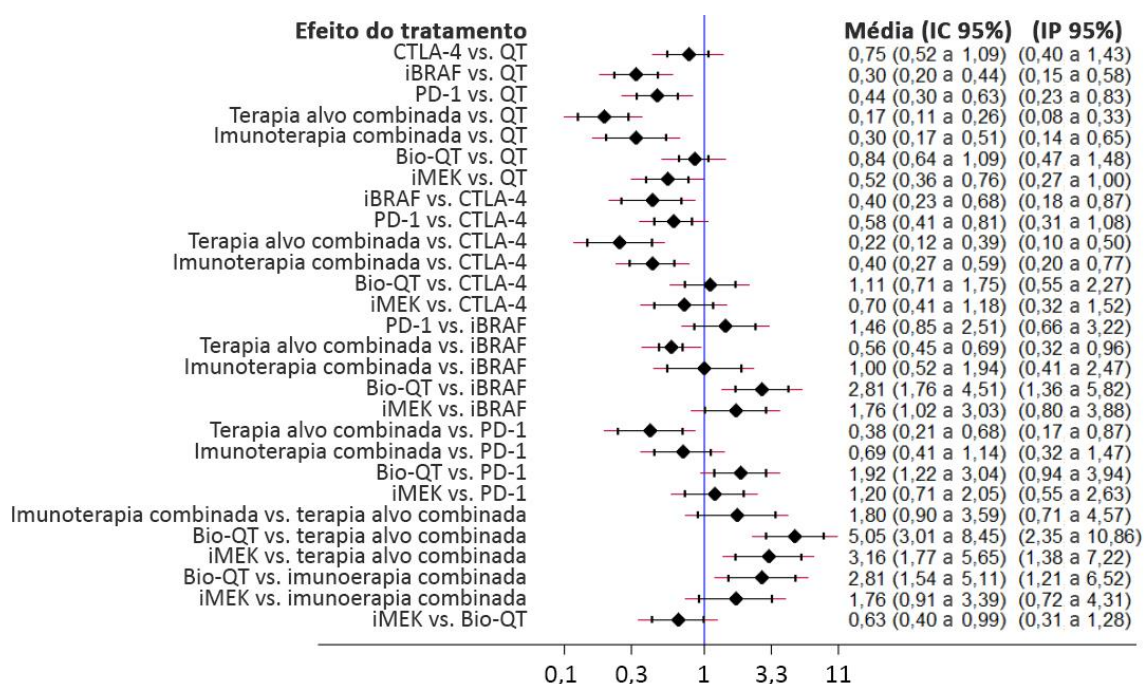


Figura 6. Interval plot: metanálise em rede para SLP. Adaptado de Pasquali, 2018. (68)

O efeito medido está descrito como HR (*hazard ratio*).

SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança. IP: intervalo preditivo; QT: quimioterapia; iBRAF: inibidor BRAF; iMEK: inibidor MEK.

Em relação à metanálise de segurança, a terapia anti-PD-1 se mostrou a menos tóxica, enquanto o tratamento combinado de inibidores de *checkpoints* imunológicos foi associado à toxicidade mais alta (Figura 7). No entanto, foi encontrada alta inconsistência estatística na rede e os resultados não foram considerados completamente confiáveis pelos autores.

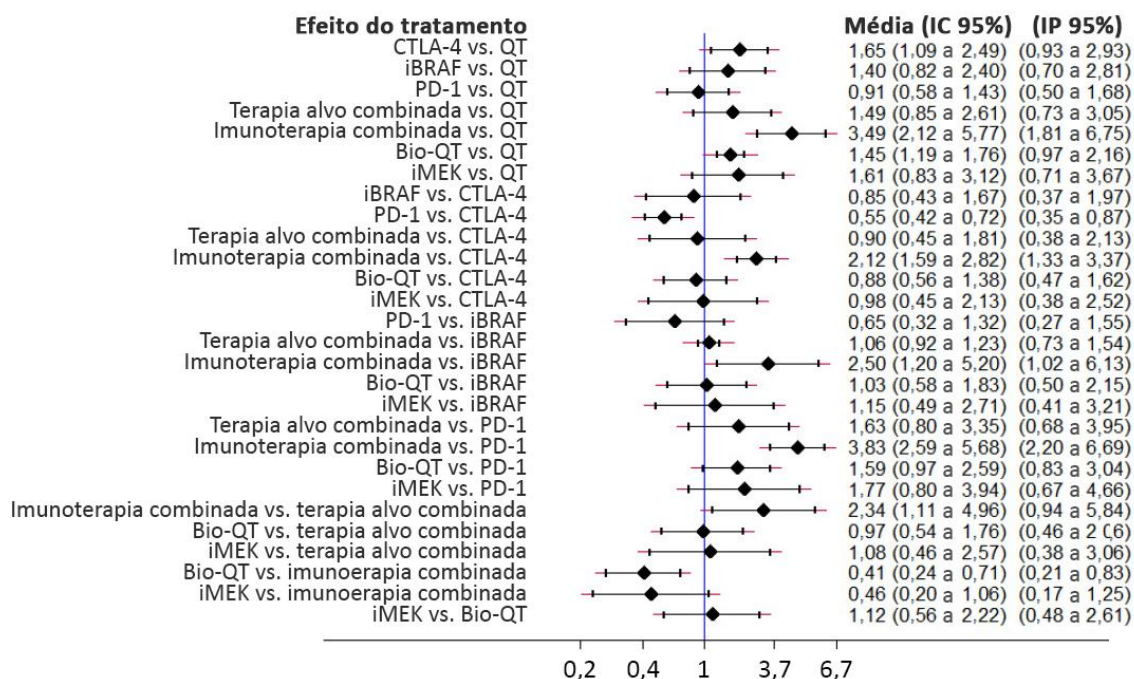


Figura 7. Interval plot: metanálise em rede para toxicidade de alto grau. Adaptado de Pasquali, 2018. (68)

O efeito medido está descrito como RR (*risk ratio*).

IC: intervalo de confiança. IP: intervalo preditivo; QT: quimioterapia; iBRAF: inibidor BRAF; iMEK: inibidor MEK.

Os diferentes tratamentos para melanoma avançado também foram avaliados de acordo com o rank SUCRA, variando de 0 (pior resultado) a 1 (melhor resultado). A terapia combinada com inibidores BRAF + MEK apresentou o melhor rank para SLP (SUCRA: 0,99), seguido por inibidores BRAF (SUCRA: 0,77) e pela combinação de anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 + PD-1 (SUCRA: 0,77). O pior rank foi representado pelo tratamento com quimioterapia padrão (SUCRA: 0,02).

O índice SUCRA para toxicidade de alto grau sugeriu que a terapia com anticorpos monoclonais anti-PD-1 apresentou o perfil de segurança mais favorável (SUCRA: 0,91), seguida por quimioterapia (SUCRA: 0,87), inibidores BRAF (SUCRA: 0,55) e bioquimioterapia (SUCRA: 0,48). A imunoterapia combinada com anticorpos monoclonais anti-CTLA-4 + PD-1 apresentou o pior rank (SUCRA: 0,01). No entanto, os resultados da metanálise para toxicidade em rede devem ser interpretados com cautela devido à inconsistência estatística na rede.

Os autores também realizaram uma combinação entre os resultados de eficácia (SLP) e segurança (na forma de aceitabilidade, representada pelo inverso da toxicidade) por meio de um rank bivariado. Nesta análise, a melhor performance é representada pela melhor eficácia somada à melhor aceitabilidade. Os resultados sugeriram que a combinação de inibidores BRAF + MEK foi associada à melhor eficácia terapêutica, apesar de ter apresentado a menor aceitabilidade (Figura 8).

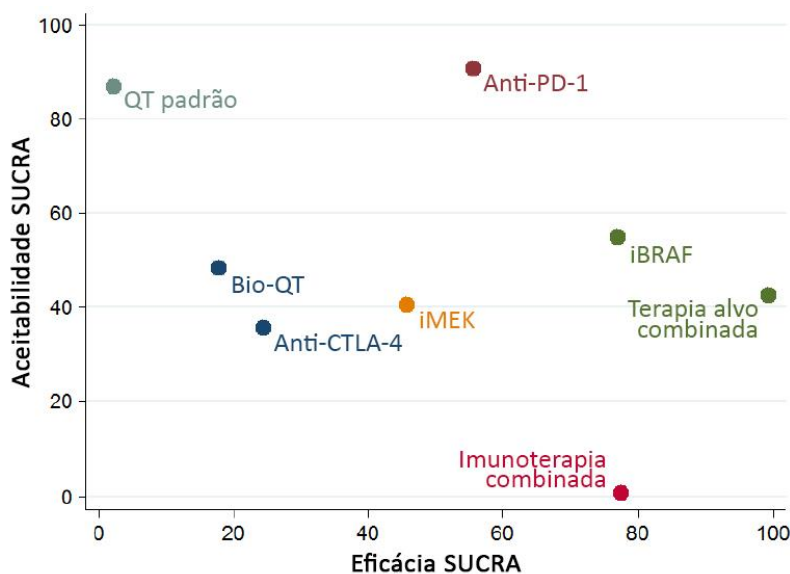


Figura 8. Rank representativo da eficácia (SLP) no eixo X versus aceitabilidade (inverso de toxicidade) no eixo Y. Adaptado de Pasquali, 2018. (68)

SUCRA: superfície sob a curva de classificação cumulativa; SLP: sobrevida livre de progressão; QT: quimioterapia; iBRAF: inibidor BRAF; iMEK: inibidor MEK.

O estudo concluiu que o tratamento com inibidores BRAF + MEK foi associado ao maior benefício de SLP para pacientes com melanoma metastático, seguido por BRAF em monoterapia e tratamento com anticorpos monoclonais anti-PD-1 (em monoterapia ou em combinação com anticorpos anti-CTLA-4). Os autores ainda observaram que a combinação de inibidores BRAF + MEK foi avaliada apenas no tratamento de pacientes com mutação BRAF positiva, para os quais foi considerada a mais eficaz. Apesar da imunoterapia anti-PD-1 ter sido associada à menor toxicidade, os resultados de eficácia e segurança analisados em conjunto demonstraram que a associação de inibidores BRAF + MEK apresentou o melhor resultado.

Daud 2017

Daud *et al.*, 2017 (69), realizaram uma revisão sistemática com a finalidade de promover uma comparação indireta entre tratamentos de primeira linha de pacientes com melanoma metastático e, deste modo, avaliar a eficácia e o perfil de tolerabilidade de tais terapias.

Os autores buscaram na literatura estudos clínicos que tivessem avaliado as combinações dabrafenibe + trametinibe ou vemurafenibe + cobimetinibe. Foram encontrados dois ECRs de fase III: COMBI-v (62), que avaliou o uso de dabrafenibe + trametinibe *versus* vemurafenibe em monoterapia; e coBRIM (45), que avaliou o tratamento com cobimetinibe + vemurafenibe *versus* vemurafenibe + placebo. Ambos os estudos tiveram populações idênticas, compostas por pacientes com melanoma irressecável de estágio IIIC ou IV, positivos para mutações BRAF^{V600} e não tratados previamente.

A comparação indireta entre os tratamentos se deu pela utilização de vemurafenibe como comparador comum, e visou avaliar a SG e SLP associadas às terapias combinadas. Adicionalmente, tais desfechos também foram analisados para duas subpopulações identificadas nos estudos: pacientes com nível de lactato desidrogenase (LDH) normal ou elevado, com o objetivo de identificar qualquer impacto dos níveis de LDH no *baseline* sobre os resultados comparativos.

Em geral, ambos os estudos apresentaram grupos de tratamento com características balanceadas no *baseline*, exceto por uma parcela maior de pacientes do estudo coBRIM (46%) com LDH elevado em relação ao COMBI-v (33%).

Na análise de comparação indireta primária entre os tratamentos, os valores de p e intervalos de confiança sugeriram que as combinações de medicamentos tiveram resultados de eficácia comparáveis (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação indireta de eficácia entre as combinações dabrafenibe + trametinibe *versus* vemurafenibe + cobimetinibe. Adaptado de Daud, 2017. (69)

Desfecho	COMBI-v		CoBRIM		Comparação indireta de tratamentos		
	D + T	V	V	V + C	HR/RR ^a	IC 95%	P
SG mediana, meses (IC 95%)	25,6 (22,6 a NA)	18,0 (15,6 a 20,7)	17,4 (15,0 a 19,8)	22,3 (20,3 a NA)	0,94	0,68 a 1,30	0,722 7
SLP mediana, meses (IC 95%)	12,6 (10,7 a 15,5)	7,3 (5,8 a 7,8)	7,2 (5,6 a 7,5)	12,3 (9,5 a 13,4)	1,05	0,79 a 1,40	0,730 0
Taxa de resposta geral, n/total (%)	226/352 (64%)	180/352 (51%)	124/248 (70%)	172/247 (50%)	0,90	0,74 a 1,10	0,302 9

^a Para D + T *versus* V + C.

D: dabrafenibe; T: trametinibe; V: vemurafenibe; C: cobimetinibe; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; NA: não alcançado; HR: *hazard ratio*; RR: *risk ratio*.

Os autores também avaliaram se o *crossover* entre grupos de tratamentos, permitido no estudo COMBI-v, poderia ter influenciado os resultados da comparação. Para isso, uma análise adicional foi realizada utilizando somente os dados pré-*crossover* do COMBI-v e, do mesmo modo, não houve diferença significativa entre as combinações de medicamentos (HR: 0,99 [IC 95%: 0,69 a 1,41]). Também não houve diferença significativa nas análises de SG ou SLP nos subgrupos de indivíduos com LDH normal ou elevado.

Em relação à segurança, a comparação indireta entre os tratamentos foi, em geral, favorável à combinação dabrafenibe + trametinibe, com incidência significativamente

menor de EAs associados ao tratamento, EAs de grau ≥ 3 e interrupções ou modificações de dose (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação indireta da incidência de eventos adversos entre as combinações dabrafenibe + trametinibe *versus* vemurafenibe + cobimetinibe. Adaptado de Daud, 2017. (69)

Tipo de evento adverso	COMBI-v		coBRIM		Comparação indireta de tratamentos		
	Incidência, n (%)		Incidência, n (%)		RR	IC 95%	P
	D + T (n=350)	V (n=349)	V (n=246)	V + C (n=247)			
Todos os EAs	345 (98,6)	345 (98,9)	240 (97,6)	244 (98,8)	0,98	0,96 a 1,01	0,307 8
EAs sérios	151 (43,1)	136 (39,0)	64 (26,0)	85 (34,4)	0,84	0,60 a 1,16	0,283 5
EAs associados ao tratamento	320 (91,4)	342 (98,0)	232 (94,3)	237 (96,0)	0,92	0,87 a 0,97	0,001 5
EAs associados à morte	4 (1,1)	4 (1,2)	3 (1,2)	5 (2,0)	0,60	0,08 a 4,35	0,613 7
EAs de grau ≥ 3	199 (56,9)	232 (66,5)	146 (59,4)	176 (71,3)	0,71	0,60 a 0,85	0,000 2
Interrupções ou modificações de dose	192 (54,9)	197 (56,5)	87 (35,4)	110 (44,5)	0,77	0,0 a 1,00	0,047 1
Descontinuação do	55 (15,7)	48 (13,8)	20 (8,1)	37 (15,0)	0,62	0,33 a 1,16	0,135 0

**tratamento
devido a
EAs**

D: dabrafenibe; T: trametinibe; V: vemurafenibe; C: cobimetinibe; EA: evento adverso; IC: intervalo de confiança; RR: *risk ratio*.

Apesar do tratamento com dabrafenibe + trametinibe ter sido associado a uma menor incidência de EAs, os autores ressaltaram que os resultados de segurança devem ser interpretados com cautela, uma vez que certos EAs de grau 2 podem ter maior impacto na qualidade de vida dos pacientes no cenário de mundo-real em comparação ao aumento de ALT/AST de grau ≥ 3 . Além disso, os estudos utilizaram diferentes níveis de interrupção ou modificação de dose, o que pode ter influenciado no grau de toxicidade observado.

O estudo concluiu que a eficácia entre as combinações vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe foi comparável, e a segunda combinação foi associada a uma menor incidência de EAs.

Devji 2017

Devi *et al.*, 2017 (70), conduziram uma revisão sistemática da literatura para identificar estudos que avaliaram diferentes tratamentos de primeira linha de pacientes com melanoma avançado, positivos para mutação BRAF^{V600}. O objetivo foi comparar os resultados de eficácia e segurança das terapias utilizadas nos estudos por meio de uma metanálise em rede, integrando simultaneamente comparações diretas e indiretas.

As buscas foram feitas nas bases de dados Cochrane, MEDLINE, EMBASE e *Cochrane Central Registry of Controlled Trials* (CENTRAL) com o uso de vocabulário controlado (MeSH e EMTREE) até abril de 2016. Somente ECRs de fase II ou III foram considerados elegíveis.

Foram encontradas 2.546 citações e, destas, 16 publicações referentes a 15 ECRs foram consideradas elegíveis e incluídas na metanálise em rede. A relação dos estudos selecionados e intervenções avaliadas está descrita na Tabela 15.

Tabela 15. Características dos ECRs incluídos na revisão sistemática e metanálise de rede, categorizados de acordo com o tipo de intervenção utilizada.
Adaptado de Devji, 2017. (70)

Autor/ano	Amostra (n)	Intervenção	Comparador	Status de mutação	Desenho	Desfechos
▪ <u>BRAF:</u>						
McArthur, 2014 (71)	657	Vemurafenibe	Dacarbazina	BRAF ^{V600E}	Fase III	SLP, SG, TRO e EAS
Hauschild, 2012 (72)	250	Dabrafenibe	Dacarbazina	BRAF ^{V600E}	Fase III	SLP, SG e TRO
▪ <u>BRAF/MEK:</u>						
Long, 2015 (73)	423	Dabrafenibe e trametinibe	Dabrafenibe	BRAF ^{V600E/K}	Fase III	SLP, SG, TRO e EAS
Larkin, 2014 (65)	495	Vemurafenibe e cobimetinibe	Vemurafenibe	BRAF ^{V600E/K}	Fase III	SLP, SG, TRO e EAS
Robert, 2015 (62)	704	Dabrafenibe e trametinibe	Vemurafenibe	BRAF ^{V600E/K}	Fase III	SLP, SG, TRO e EAS
▪ <u>MEK:</u>						
Kirkwood, 2012 (74)	200	Selumetinibe	Temozolomida	WT e BRAF ^{V600}	Fase II	SLP, SG e TRO
▪ <u>MEK/quimioterapia:</u>						
Gupta, 2014 (75)	83	Selumetinibe e docetaxel	Docetaxel	WT	Fase II	SLP, SG, TRO e EAS
Robert, 2013 (76)	91	Selumetinibe e dacarbazina	Dacarbazina	BRAF	Fase II	SLP, SG, TRO e EAS
▪ <u>PD-1:</u>						
Robert, 2015 (77)	418	Nivolumabe	Dacarbazina	WT	Fase III	SLP, SG, TRO e

Robert, 2015 (78)	834	Pembrolizumabe	Ipilimumabe	WT e BRAF ^{V600}	Fase III	SLP, SG e TRO
--------------------------	-----	----------------	-------------	------------------------------	----------	---------------

▪ **CTLA-4:**

Ribas, 2013 (79)	655	Tremelimumabe	Dacarbazina e temozolomida	NE	Fase III	SG, TRO, EAS e SLP
-------------------------	-----	---------------	----------------------------	----	----------	--------------------

▪ **PD-1/CTLA-4:**

Postow, 2015 (65)	142	Nivolumabe e ipilimumabe*	Ipilimumabe	WT e BRAF ^{V600}	Fase II	SLP, TRO e EAS
--------------------------	-----	---------------------------	-------------	------------------------------	---------	----------------

Larkin, 2015 (65)	945	Nivolumabe e ipilimumabe*	Nivolumabe ou ipilimumabe	WT e BRAF ^{V600}	Fase III	SLP, TRO e EAS
--------------------------	-----	---------------------------	---------------------------	------------------------------	----------	----------------

▪ **CTLA-4/quimioterapia:**

Robert, 2011 (80)	502	Ipilimumabe e dacarbazina**	Dacarbazina	WT e BRAF ^{V600}	Fase III	SLP, SG, TRO e EAS
--------------------------	-----	-----------------------------	-------------	------------------------------	----------	--------------------

▪ **CTLA-4/GM-CSF:**

Hodi, 2014 (81)	245	Ipilimumabe e sargramostim	Ipilimumabe	NE	Fase II	SLP, SG e TRO
------------------------	-----	----------------------------	-------------	----	---------	---------------

* Nivolumabe foi administrado posteriormente em monoterapia como terapia de manutenção.

** Dacarbazina foi administrada posteriormente em monoterapia como terapia de manutenção.

ECR: ensaio clínico randomizado; WT: *wild type* (selvagem/sem mutação); NE: não especificado; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; EAS: evento adverso sério; GM: CSF: fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos.

Os desfechos avaliados foram SG, SLP, taxa de resposta objetiva e segurança (EAS). Na metanálise em rede, os ranks gerais foram estimados de acordo com a superfície sob a curva de classificação cumulativa (SUCRA). O índice SUCRA é compreendido

entre 0% e 100%, onde os tratamentos com menor e maior SUCRA representam, respectivamente, as piores e melhores alternativas terapêuticas.

Nove tratamentos foram incluídos na análise de SG, avaliados em 13 ECRs (n=5.361). Os inibidores BRAF/MEK, seguido pelo inibidor PD-1, foram associados ao maior benefício de SG quando comparado com todas as outras intervenções, exceto pelo inibidor CTLA-4/GM-CSF. Comparações chave incluem inibidor BRAF/MEK *versus* BRAF (HR: 0,58; intervalo de credibilidade [ICr] 95%: 0,59 a 0,82) e inibidor PD-1 *versus* CTLA-4 (HR: 0,58; ICr 95%: 0,72 a 1,45). BRAF/MEK obteve a melhor colocação no rank SUCRA, seguido por PD-1 (92% e 90%, respectivamente), sugerindo que as duas alternativas apresentaram as maiores chances de aumentar a SG em indivíduos com melanoma avançado.

Dez tratamentos foram incluídos na análise de SLP, avaliados em 14 ECRs (n=6.738). Os inibidores BRAF/MEK apresentaram benefício significativamente maior de SLP em relação a todas as outras intervenções. Adicionalmente, os inibidores PD-1/CTLA-4 foram associados à SLP significativamente maior quando comparado com inibidor PD-1 em monoterapia (HR: 0,75; ICr 95%: 0,62 a 0,91) e todos os outros tratamentos, exceto inibidores BRAF/MEK (HR: 1,49; ICr 95%: 0,62 a 0,91). No rank SUCRA, as melhores terapias em relação ao benefício de SLP foram inibidores BRAF/MEK (SUCRA: 100%), PD-1/CTLA-4 (SUCRA: 87%) e BRAF (SUCRA: 78%).

Nove tratamentos foram incluídos na análise da taxa de resposta objetiva, avaliados em 13 ECRs (n=5.580). O tratamento com inibidores BRAF/MEK apresentou taxa de resposta objetiva significativamente maior em comparação ao inibidor BRAF em monoterapia (*odds ratio* [OR] 2,00; ICr 95%: 1,64 a 2,45), e ambos os tratamentos foram associados a taxas significativamente superiores a todas as outras intervenções. O resultado também se refletiu no rank SUCRA: inibidores BRAF/MEK apresentaram a melhor colocação (SUCRA: 100%), seguido por inibidor BRAF em monoterapia (SUCRA: 87%) e PD-1/CTLA-4 (SUCRA: 75%).

Na análise de segurança, EAs de grau ≥ 3 (EAS) associados a 8 tratamentos foram avaliados por 8 ECRs (n=4.395). Quimioterapia e inibidor PD-1 apresentaram os menores riscos de EAS quando comparados a todas as outras intervenções, e não houve diferença significativa entre ambas (OR: 1,00; ICr 95%: 0,74 a 1,34). Entre as terapias alvo, inibidores BRAF/MEK foram associados com menor risco de ocorrência de EAS em relação ao inibidor BRAF em monoterapia (OR: 0,84; ICr 95%: 0,66 a 1,06). Na análise SUCRA, quimioterapia e inibidor PD-1 foram associados ao menor risco de EAS (SUCRA: 93%).

Tabela 16. Rank dos tratamentos de primeira linha de melanoma avançado de acordo com os valores SUCRA (%) para desfechos de eficácia e segurança. Adaptado de Devji, 2017.

Rank	SG	SLP	TRO	EAS
1.	BRAF/MEK (91,6%)	BRAF/MEK (99,8%)	BRAF/MEK (100%)	QT (92,9%)
2.	PD-1 (90,5%)	PD-1/CTLA-4 (68,6%)	BRAF (87,3%)	PD-1 (92,6%)
3.	CTLA-4/GM-CSF (67,1%)	BRAF (78,3%)	PD-1/CTLA-4 (75,1%)	CTLA-4 (68,9%)
4.	CTLA/QT (60,4%)	PD-1 (68,4%)	PD-1 (61,6%)	BRAF/MEK (38,0%)
5.	BRAF (59,5%)	MEK/QT (46,2%)	MEK/QT (47,5%)	MEK/QT (34,0%)
6.	CTLA-4 (38,0%)	CTLA-4/QT (38,1%)	CTLA-4/QT (36,5%)	PD-1/CTLA-4 (33,8%)
7.	MEK/QT (20,8%)	CTLA-4 (34,4%)	CTLA-4 (23,5%)	CTLA-4/QT (23,8%)
8.	QT (19,5%)	CTLA-4/GM-CSF (30,4%)	QT (14,1%)	BRAF (16,1%)
9.	MEK (2,6%)	QT (10,3%)	MEK (4,5%)	-
10.	-	MEK (7,5%)	-	-

SUCRA: superfície sob a curva de classificação cumulativa; SG: sobrevida geral; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; EAS: evento adverso sério; QT: quimioterapia.

O estudo concluiu que os maiores benefícios de SG, SLP e taxa de resposta objetiva foram associados ao tratamento com inibidores BRAF/MEK (vemurafenibe + cobimetinibe ou dabrafenibe + trametinibe), enquanto o inibidor PD-1 demonstrou um perfil de segurança mais favorável.

Pike 2017

Pike *et al.*, 2017 (82), realizaram uma revisão sistemática sobre dados de eficácia e segurança, e uma análise de custo-utilidade abordando os medicamentos cobimetinibe, dabrafenibe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, trametinibe e vemurafenibe, tendo como comparador comum a dacarbazina, no panorama do sistema de saúde da Noruega.¹

Para a revisão sistemática, foram realizadas buscas nas plataformas Ovid MEDLINE® *In-Process and Other Non-Indexed Citations* e Ovid MEDLINE® *version 1946 to Present*, EMBASE *version 1974 to present*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Web of Science*, PubMed e *Google Scholar*, além de estudos em andamento em ClinicalTrials.gov e WHO *International Clinical Trials Registry Platform*. Foram incluídos estudos clínicos randomizados que tivessem como desfecho a SG, SLP e EAs sérios (EAS) em pacientes ≥ 18 anos com melanoma maligno avançado.

Foram identificadas 704 citações na busca, mais 2 por busca manual e 75 recebidas dos fabricantes. Quarenta publicações foram incluídas para análise, envolvendo 17 estudos independentes e totalizando 7482 pacientes.

Em relação à SG, vemurafenibe + cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe foram superiores à dacarbazina, além de maior probabilidade de bom desempenho comparadas às outras estratégias de tratamento. Não foi possível estabelecer diferenças entre as estratégias de tratamentos disponíveis com base nos resultados da metanálise de rede. Os resultados dos desfechos de SLP, EAS e SG encontram-se descritos na Tabela 17.

¹ Nesta seção, o enfoque será dado apenas aos desfechos de eficácia e segurança comparando os tratamentos com cobimetinibe, vemurafenibe e dabrafenibe desta revisão sistemática.

Tabela 17. Desfechos de eficácia e segurança. Pike 2017. (82)

Intervenção	SLP (IC 95%)	Probabilidade de de EAS/ciclo	HR de SG relativo à dacarbazina (IC 95%)	SUCRA	Qualidade da evidência
Dabrafenibe	0,37 (0,22 a 0,63)	0,0167	0,73 (0,49 a 1,10)	0,35	Moderada
Dabrafenibe + Trametinibe	0,21 (0,12 a 0,37)	0,0167	0,55 (0,37 a 0,84)	0,68	Baixa
Vemurafenibe	0,38 (0,24 a 0,62)	0,0166	0,77 (0,54 a 1,10)	0,29	Moderada
Vemurafenibe + Cobimetinibe	0,22 (0,11 a 0,48)	0,0178	0,50 (0,26 a 0,96)	0,73	Moderada
Ipilimumabe	0,84 (0,54 a 1,52)	0,0141	0,69 (0,44 a 1,26)	0,40	Muito baixa
Nivolumabe	0,50 (0,36 a 0,82)	0,0099	0,45 (0,30 a 0,71)	0,85	Moderada
Ipilimumabe + nivolumabe	0,35 (0,21 a 0,66)	0,0207	0,48 (0,28 a 0,90)	0,78	Baixa
Pembrolizumabe	0,47 (0,30 a 0,76)	0,0080	0,46 (0,26 a 0,99)	0,81	Muito baixa

SLP: sobrevida livre de progressão; EAS: eventos adversos sérios; HR: *hazard Ratio*; SG: sobrevida global; SUCRA: *surface under the cumulative ranking curve*.

A revisão concluiu que os tratamentos combinados com dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe tiveram eficácia similar em todos os níveis comparados aos inibidores de checkpoint imunológico PD-1, e demonstraram boa performance em SG comparados às outras estratégias de tratamento.

Xie 2017

Xie *et al.*, 2017 (83), conduziram uma revisão sistemática e metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia à curto e longo prazo de terapias direcionadas com regimes de um ou dois fármacos no tratamento de pacientes com melanoma maligno de estágio III e IV.

Para este fim, foram pesquisadas as bases de dados virtuais PubMed e Cochrane Library em busca de estudos clínicos randomizados, que investigassem a eficácia de terapia direcionada com um ou dois medicamentos no tratamento de melanoma maligno de estágio III ou IV, avaliando pelo menos um dos desfechos de resposta completa, resposta parcial, taxa de resposta global, doença estável, doença progressiva, taxa de controle da doença, SLP e SG. A população elegível foi restrita a pacientes entre 17 e 93 anos, que apresentassem melanoma maligno de estágio III ou IV, sem dificuldades para andar, funções renal, hepática, pulmonar e cardíaca normais, não previamente tratados com medicamentos antitumorais e sem tumor ressecável.

De 1.542 publicações encontradas, foram incluídos 16 estudos clínicos randomizados comparando os medicamentos ipilimumabe, vemurafenibe, dabrafenibe, nivolumabe, intetumumabe, pembrolizumabe, e combinações dabrafenibe + trametinibe, nivolumabe + ipilimumabe, vemurafenibe + cobimetinibe, selumetinibe + dacarbazina, endostar + dacarbazina, ipilimumabe + dacarbazina, intetumumabe + dacarbazina e sorafenibe + dacarbazina.

Na metanálise pareada de eficácia em curto e longo prazo, as taxas de resposta global de vemurafenibe e dabrafenibe foram maiores comparadas à dacarbazina. A taxa de resposta parcial e a taxa de controle da doença com o uso de dabrafenibe foram maiores, mas os casos de doença progressiva foram menores.

Adicionalmente, as taxas de resposta global, resposta parcial, resposta completa e de controle da doença com o uso de vemurafenibe foram relativamente menores e foram relatados mais casos de doença progressiva em comparação com as terapias combinadas dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe.

Na metanálise em rede de eficácia em curto e longo prazo, as taxas de resposta global das terapias combinadas dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe foram relativamente maiores, quando comparados a comparados a dacarbazina. De maneira similar, as taxas de controle da doença com o uso de vemurafenibe, dabrafenibe e dabrafenibe + trametinibe foram maiores considerando a mesma comparação. Em termos de eficácia em longo prazo, não foram observadas diferenças significativas entre os medicamentos quanto a SLP, SG, taxa de SLP em 6 meses e SG em 12 meses.

Comparado ao ipilimumabe, a taxa de resposta global e a taxa de resposta parcial do vemurafenibe e dabrafenibe foram maiores. Casos de doença progressiva com o

tratamento com dabrafenibe foi relativamente menor, além disso a taxa de controle da doença foi maior. Em relação à taxa de resposta global, o uso de vemurafenibe e dabrafenibe foi associado a uma maior resposta global, quando comparado com o uso selumetinibe + dacarbazina, ipilimumabe + dacarbazina e intetumumabe + dacarbazina. Já a taxa de resposta parcial com vemurafenibe e dabrafenibe foi maior, quando comparada à selumetinibe + dacarbazina, ipilimumabe + dacarbazina, itetumumabe + dacarbazina e sorafenibe + dacarbazina. Todos os dados referentes aos desfechos do estudo foram consistentes de acordo com o teste de inconsistência pelo método *node-splitting* ($p < 0,05$).

Os valores de eficácia de SUCRA entre os regimes de tratamento analisados demonstraram que vemurafenibe obteve as maiores probabilidades cumulativas em termos de taxa de resposta global (82,47%), resposta parcial (83,87%), taxa de doença progressiva (81,71%), taxa de controle da doença (83,14%), SLP (76,44%) e SG (76,33%). Em relação às terapias combinadas, dabrafenibe + trametinibe obteve as maiores probabilidades cumulativas de doença progressiva (93,93%) e taxa de controle da doença (96,14%), e vemurafenibe + cobimetinibe obteve as maiores probabilidades cumulativas em taxa de resposta global (97,27%), resposta parcial (97,07%) e doença estável (93,00%).

A análise agrupada baseada nos valores de SUCRA indicaram que a eficácia à curto prazo foi maior com vemurafenibe e dabrafenibe em monoterapia e dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe em terapia combinada. Em termos de eficácia a longo prazo, nenhuma das 15 alternativas mostrou diferença significativa sobre a outra.

O estudo concluiu que dentre as terapias alvo analisadas nesta metanálise, dabrafenibe + trametinibe e vemurafenibe + cobimetinibe são os mais indicados em terapia combinada em termos de eficácia a curto prazo. Além disso, vemurafenibe e dabrafenibe são os mais indicados para o tratamento de pacientes com melanoma maligno de estágio III e IV em monoterapia.

ANEXO 4. ENSAIOS CLÍNICOS

Larkin 2014 (coBRIM)²

Larkin *et al.*, 2014 (45), realizaram um ECR de fase III, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a combinação do inibidor BRAF (vemurafenibe) com o inibidor MEK (cobimetinibe) no tratamento de pacientes com melanoma positivo para mutação BRAF^{V600} localmente avançado, irresssecável ou metastático, e sem tratamento prévio.

Foram selecionados 495 pacientes nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Europa, Rússia, Turquia e Israel de janeiro de 2013 a janeiro de 2014. Os pacientes foram randomizados e alocados em uma proporção de 1:1, e os grupos receberam tratamento com vemurafenibe + cobimetinibe (grupo combinação; n=247) ou vemurafenibe + placebo (grupo controle; n=248). A idade mediana dos pacientes foi de 55 (intervalo: 25-85) e 56 (intervalo: 23-88) anos para os pacientes do grupo controle e grupo combinação, respectivamente.

Os pacientes elegíveis apresentavam idade superior a 18 anos, confirmação histológica de melanoma irresssecável localmente avançado ou metastático em estágio IV ou IIIC, com mutação BRAF^{V600} detectada com o uso de ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR). Os pacientes deveriam apresentar, ainda, doença mensurável de acordo com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) avaliada por tomografia computadorizada, escore de performance status ECOG 0 ou 1 e apresentar funções cardíaca, hepática, renal e hematológica adequadas.

Como desfecho primário, foi considerada a SLP avaliada pelo investigador, de acordo com os critérios de RECIST versão 1.1. Os desfechos secundários foram SG, taxa de resposta objetiva confirmada de acordo com o critério de RECIST, duração da resposta, SLP avaliada por um revisor independente e segurança. As avaliações foram feitas no início do estudo e a cada 8 semanas.

A mediana da SLP foi de 9,9 meses (IC 95%: 9,0 a não alcançado) no grupo combinação e 6,2 meses (IC 95%: 5,6 a 7,4) no grupo controle (*hazard ratio* para morte ou progressão da doença: 0,51; IC 95%: 0,39-0,68; p<0,001) (Figura 9).

² Na seção “Outras evidências” deste dossiê encontram-se descritos os *abstracts* e pôsteres referentes a períodos de acompanhamentos em longo prazo deste estudo.

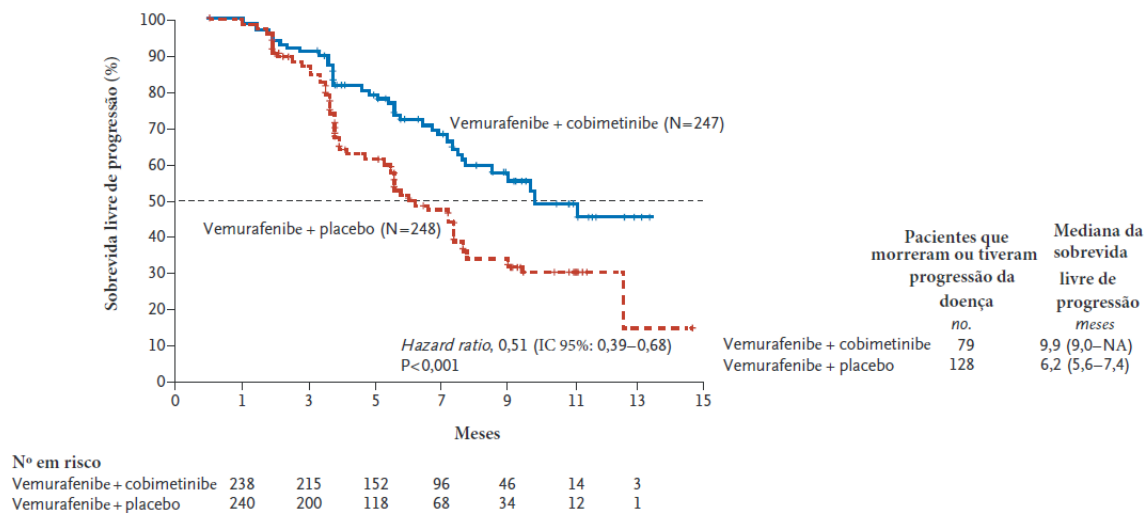


Figura 9. Sobrevida livre de progressão. Larkin, 2014. (45)

NA: não alcançado; IC: intervalo de confiança.

Análises interinas da SG mostraram uma taxa de sobrevida em nove meses de 81% (IC 95%: 75-87) no grupo combinação e 73% (IC 95%: 65-80) no grupo controle. O número absoluto de mortes foi 34 no grupo combinação e 51 no grupo controle, e a mediana da SG não foi alcançada em nenhum dos grupos de estudo (Figura 10; Tabela 18).

Recentemente, Atkinson *et al.*, 2015 (84), apresentaram dados atualizados deste estudo que demonstrou que a SG mediana também foi estatisticamente significativo favorecendo a associação de cobimetinibe e vemurafenibe (17,4m *versus* 22,3m – HR: 0,70 – 0,55-0,90 - p= 0,005). Tal publicação indica SG de 74,5% para cobimetinibe + vemurafenibe *versus* 63,8% para placebo + vemurafenibe em 12 meses e 48,3% *versus* 38,0% em 24 meses, respectivamente. Os resultados são apresentados à frente (Item 5.6). (84)

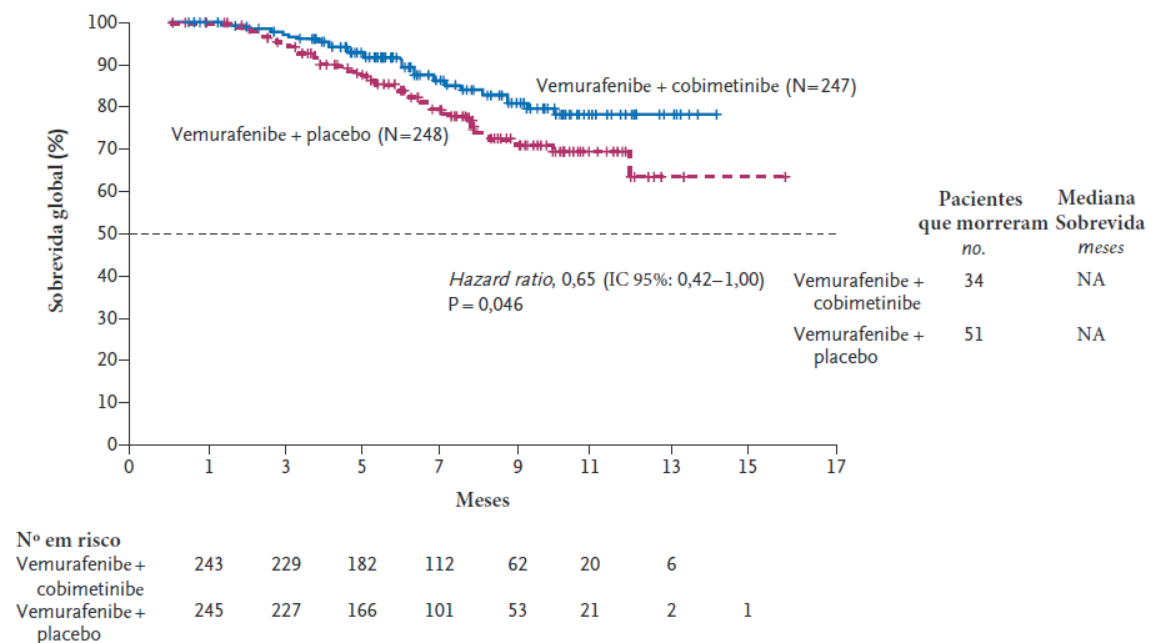


Figura 10. Estimativas Kaplan-Meier da sobrevida global na população avaliada através de análise por intenção de tratamento. Larkin, 2014. (45)

*As marcas de escala indicam os dados censurados e a linha pontilhada indica sobrevida de 50%. NA: não alcançado; IC: intervalo de confiança.

A taxa de resposta avaliada pelo investigador demonstrou ser significativamente maior no grupo combinação que no grupo controle. As taxas de respostas objetivas no grupo combinação e no grupo controle foram 68% e 45% ($p < 0,001$), respectivamente, incluindo taxas de resposta completa de 10% no grupo combinação e 4% no grupo controle. A maioria das respostas foi vista na primeira semana de avaliação, com 8 semanas de tratamento. (45)

Tabela 18. Sumário dos resultados de eficácia*. Larkin, 2014. (45)

Desfecho	Vemurafenibe + Placebo (n=248)	Vemurafenibe + Cobimetinibe (n=247)
Sobrevida livre de progressão		
De acordo com a avaliação do investigador†		
Mediana da duração – meses (IC 95%)	6,2 (5,6 – 7,4)	9,9 (9,0 – NA)
<i>Hazard ratio</i> para morte ou progressão da doença (IC 95%)	Referência	0,51 (0,39 – 0,68)
Valor de p	Referência	<0,001
De acordo com avaliação por revisor independente‡		
Mediana da duração – meses (IC 95%)	6,0 (5,6 – 7,5)	11,3 (8,5 – NA)
<i>Hazard ratio</i> para morte ou progressão da doença (IC 95%)	Referência	0,60 (0,45 – 0,79)
Valor de p	Referência	<0,001
Melhores respostas – nº (%)		
Resposta completa	11 (4)	25 (10)
Resposta parcial	100 (40)	142 (57)
Doença estável	105 (42)	49 (20)
Doença progressiva	25 (10)	19 (8)
Ausência de resposta completa ou doença progressiva	1 (<1)	0
Não pode ser avaliado‡	6 (2)	12 (5)
Resposta completa ou parcial		

Desfecho	Vemurafenibe + Placebo (n=248)	Vemurafenibe + Cobimetinibe (n=247)
Nº de pacientes	111	167
Percentagem de pacientes (IC 95%)	45 (38 – 51)	68 (61 – 73)
Valor de p	Referência	<0,001
Mediana de duração da resposta – meses (IC 95%)	7,3 (5,8 – NA)	NA (9,3 – NA)
Sobrevida global no mês 9 – % (IC 95%)	73 (65 – 80)	81 (75 – 87)
Sobrevida global†		
Mediana de duração – meses (IC 95%)	NA	NA
Hazard ratio para morte (IC 95%)	Referência	0,65 (0,42 – 1,00)
Valor de p	Referência	0,046

NA: não alcançado. IC: intervalo de confiança.

†: Pacientes foram divididos de acordo com a região geográfica e a classificação de metástase.

‡: Respostas não puderam ser avaliadas nos pacientes que retiraram o consentimento, foram removidos pelo investigador local, morreram ou começaram o tratamento com outra terapia anticâncer antes da primeira avaliação do tumor.

Aproximadamente 99% dos pacientes receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo e foram incluídos na análise de segurança. EAs foram reportados em, aproximadamente, 20% dos pacientes em cada grupo (Tabela 19). (45)

A combinação de vemurafenibe e cobimetinibe foi associada a uma maior frequência de alguns EAs do que a terapia com agente único, incluindo retinopatia serosa central, eventos gastrintestinais (diarreia, náuseas ou vômitos), fotossensibilidade, níveis de transaminases elevados e aumento no nível de creatinoquinase. A maioria (> 50%) destes eventos individuais foi classificada como grau 1 ou 2. (45)

Foram observadas taxas equivalentes de EAs grau 3 (49%) nos dois grupos de estudo. Os EAs classificados como grau 4 ocorreram em 9% no grupo controle versus 13% no grupo combinação (em cerca de metade dos pacientes no grupo combinação os EAs foram alterações laboratoriais - elevações da ALT , AST e creatinoquinase - sem sintomas). (45)

A elevação dos níveis de creatinoquinase, um efeito conhecido dos inibidores MEK, foi o único evento grau 4 mais comumente observado no grupo combinação, em 4% dos pacientes. A maioria dos eventos relacionados à creatinoquinase (66%) foi classificada como grau 1 ou 2. Alguns eventos tóxicos foram observados com uma frequência menor no grupo da combinação do que no grupo controle, incluindo queratoacantomas, carcinoma de células escamosas, alopecia e artralgias. As taxas de eventos cardíacos clinicamente significativos (prolongamento do intervalo QT e diminuição da fração de ejeção) foram baixas e semelhantes nos dois grupos. (45)

Seis mortes foram atribuídas a EAs no grupo combinação e três no grupo controle. Apesar das diferenças observadas entre os dois grupos, as incidências de EAs que levaram à descontinuação do tratamento foram semelhantes entre eles (12% no grupo controle e 13% no grupo combinação). (45)

O estudo concluiu que a adição de cobimetinibe ao vemurafenibe foi associada a uma melhora estatisticamente significativa na SLP e na taxa de resposta entre os pacientes com melanoma irresssecável localmente avançado ou metastático e mutação BRAF^{V600}. Com relação ao perfil de segurança, embora o grupo em uso de cobimetinibe tenha apresentado maior frequência de alguns EAs, a maioria foi classificada como graus 1 ou 2 e não foram observadas diferenças nas taxas de descontinuação por EAs entre os grupos. (45)

Tabela 19. Eventos adversos mais comumente relacionados aos tratamentos do estudo. Larkin, 2014. (45)

Evento adverso	Vemurafenibe + Placebo (n=239)				Vemurafenibe + Cobimetinibe (n=254)			
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
<i>Número de pacientes (porcentagem)</i>								
Qualquer evento adverso	21 (9)	70 (29)	117 (49)	22 (9)	19 (7)	66 (26)	125 (49)	34 (13)
Eventos adversos mais comuns†								
Diarreia	51 (21)	16 (7)	0	0	99 (39)	29 (11)	16 (6)	0
Náusea	43 (18)	12 (5)	2 (1)	0	75 (30)	22 (9)	2 (1)	0
Vômito	21 (9)	6 (3)	2 (1)	0	41 (16)	10 (4)	3 (1)	0
<i>Rash</i>	46 (19)	27 (11)	12 (5)	0	55 (22)	29 (11)	13 (5)	2 (1)
Fotossensibilidade	25 (10)	12 (5)	0	0	48 (19)	18 (7)	6 (2)	0
Hiperqueratose	49 (21)	14 (6)	5 (2)	0	23 (9)	3 (1)	0	0
Fadiga	42 (18)	24 (10)	7 (3)	0	48 (19)	24 (9)	9 (4)	0
Pirexia	43 (18)	10 (4)	0	0	49 (19)	13 (5)	4 (2)	0

Evento adverso				Vemurafenibe + Placebo (n=239)				Vemurafenibe + Cobimetinibe (n=254)			
Artralgia				53 (22)	31 (13)	12 (5)	0	54 (21)	23 (9)	6 (2)	0
Alopecia				55 (23)	14 (6)	1 (<1)	0	33 (13)	1 (<1)	1 (<1)	0
Alanina aminotransferase aumentada				17 (7)	11 (5)	14 (6)	1 (<1)	16 (6)	15 (6)	28 (11)	1 (<1)
Aspartato aminotransferase aumentada				15 (6)	10 (4)	4 (2)	1 (<1)	17 (7)	18 (7)	21 (8)	0
Creatinoquinase aumentada				6 (3)	1 (<1)	0	0	23 (9)	27 (11)	17 (7)	9 (4)
Eventos adversos seletivos											
Carcinoma cutâneo de células escamosas				0	0	27 (11)	0	0	1 (<1)	6 (2)	0
Queratoacantoma				1 (<1)	1 (<1)	18 (8)	0	0	0	2 (1)	0
Coriorretinopatia				1 (<1)	0	0	0	17 (7)	12 (5)	1 (<1)	0
Descolamento de retina				0	0	0	0	9 (4)	6 (2)	5 (2)	1 (<1)
Fração de ejeção diminuída				0	4 (2)	3 (1)	0	2 (1)	14 (6)	3 (1)	0
Prolongamento do intervalo QT				8 (3)	2 (1)	3 (1)	0	6 (2)	2 (1)	1 (<1)	0

*A população para análise de segurança foi avaliada de acordo com o tratamento recebido no estudo. Oito pacientes alocados para o grupo controle receberam cobimetinibe como resultado de erros de dispensação. Dois pacientes (um em cada grupo) não receberam o medicamento designado do estudo e foram, desta forma, excluídos da análise de segurança. Ocorrências múltiplas de eventos adversos específicos para um paciente foram contados uma vez no maior grau de ocorrência, de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, versão 4.0. Por exemplo, se um paciente apresentasse dois episódios de um evento específico, um de grau 3 e um de grau 4, o paciente era contado apenas uma vez, na coluna de grau 4. Similarmente, na linha de “qualquer evento adverso”, se um paciente apresentasse 3 eventos separados de grau 1, 3 e 4, o paciente era contado apenas na coluna de grau 4.

† Eventos adversos mais comuns foram aqueles que ocorreram em, pelo menos, 20% dos pacientes em cada grupo de estudo.

Ascierto 2016 (atualização coBRIM)

Ascierto *et al.*, 2016 (85), realizaram um estudo com o objetivo de reportar os resultados mais atualizados da análise da SLP e da última análise da SG, ambas realizadas para o estudo coBRIM. (45) A metodologia do estudo coBRIM foi descrita previamente nesse relatório. Dessa forma, a descrição do estudo a seguir terá como intuito a atualização dos resultados.

Entre 8 de janeiro de 2013 e 31 de janeiro de 2014, 1.045 pacientes foram avaliados e 495 pacientes com melanoma metastático com mutação no gene *BRAF*^{V600} foram randomicamente alocados para os grupos de tratamento com cobimetinibe e vemurafenibe (n=247) ou placebo e vemurafenibe (n=248). As características basais dos pacientes foram, no geral, bem balanceadas entre os dois grupos de estudo.

Uma análise atualizada (data de *cutoff*: 16 janeiro de 2015) da SLP e dados de resposta foi realizada após uma mediana de acompanhamento de 14,2 meses (intervalo interquartil [IQR]: 8,5 – 17,3). A mediana de duração do tratamento com cobimetinibe para os pacientes no grupo cobimetinibe e vemurafenibe foi de 9,0 meses (IC 95%: 8,1 – 10,2) e a mediana de duração de tratamento para vemurafenibe para pacientes neste grupo foi de 9,2 meses (IC 95%: 8,4 – 11,0). A mediana de duração do tratamento com vemurafenibe para pacientes no grupo vemurafenibe e placebo foi de 5,8 meses (IC 95: 5,5 – 7,4).

A mediana da SLP, avaliada pelo investigador, foi significativamente maior em pacientes tratados com cobimetinibe e vemurafenibe do que naqueles tratados com vemurafenibe e placebo (Figura 11).

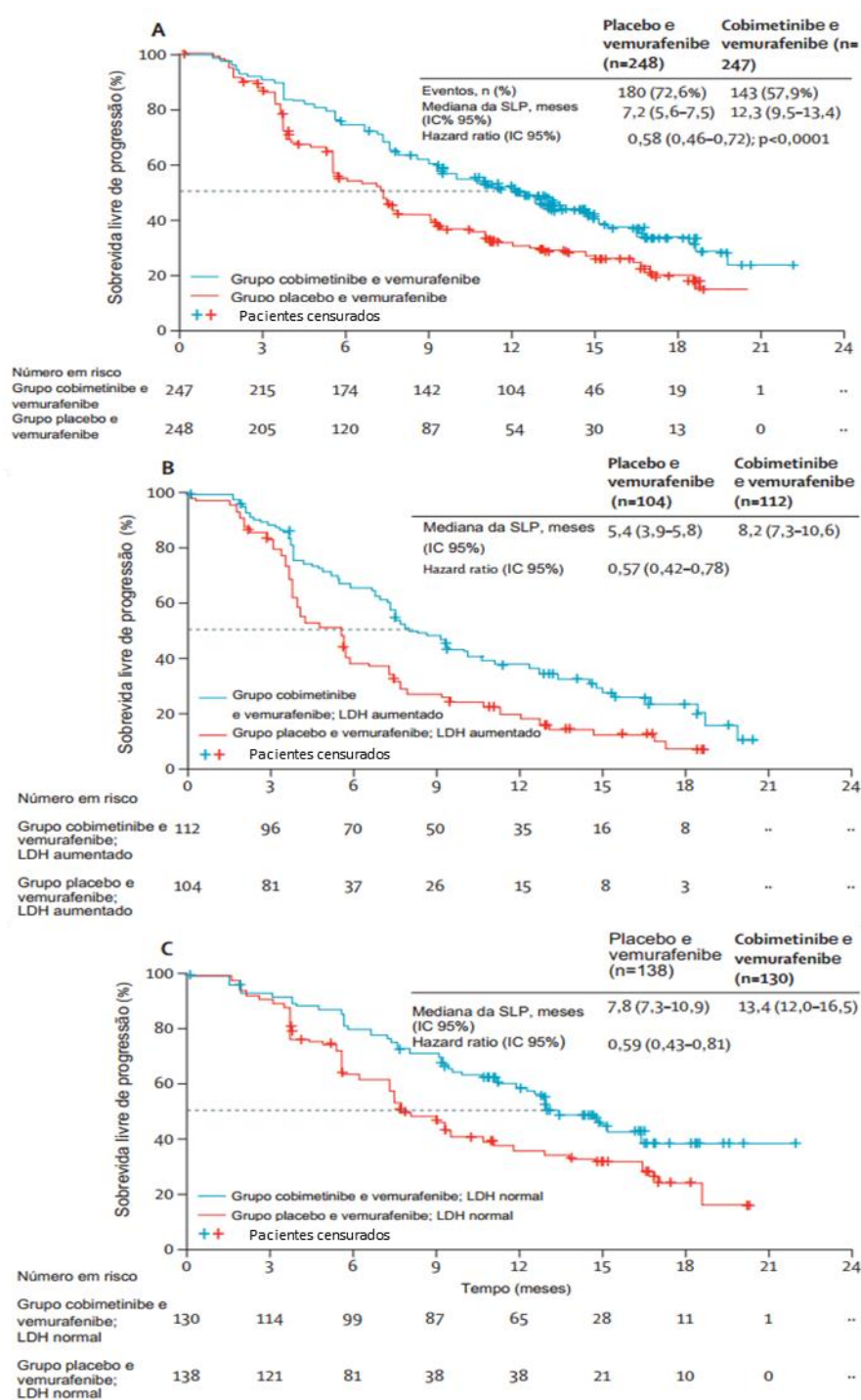


Figura 11. Sobrevida livre de progressão. (A) Curva de *Kaplan-Meier* da SLP em todos os pacientes; (B) SLP em pacientes com LDH aumentada (maior que o limite institucional superior considerado normal); (C) níveis normais de LDH. Análise não estratificada. Ascierto, 2016. (85)

HR: *hazard ratio*, LDH: lactato desidrogenase; SLP: sobrevida livre de progressão.

Na data de *cutoff* de janeiro de 2015, 172 (70%) dos 247 pacientes do grupo tratado com cobimetinibe e vemurafenibe apresentaram resposta objetiva, comparados com 124 (50%) dos 248 do grupo vemurafenibe. A mediana de duração da resposta foi de 13,0 meses (IC 95%: 11,1 – 16,6) no grupo cobimetinibe e vemurafenibe e 9,2 meses (IC 95%: 7,5 – 12,8) no grupo vemurafenibe e placebo. No total, 84 (49%) dos 172 pacientes do grupo cobimetinibe e vemurafenibe que alcançaram resposta progrediram *versus* 73 (59%) dos 124 pacientes em tratamento com vemurafenibe e placebo). A mediana da duração da resposta para pacientes que alcançaram resposta completa foi de 18,1 meses (IC 95%: 14,8 – não estimado) no grupo cobimetinibe e vemurafenibe e 16,9 meses (16,9 – não estimado) no grupo vemurafenibe e placebo.

No momento da última análise da SG, a mediana de acompanhamento era de 18,5 meses (IQR: 8,5 – 23,5). A combinação de cobimetinibe com vemurafenibe prolongou significativamente a SG (Figura 12).

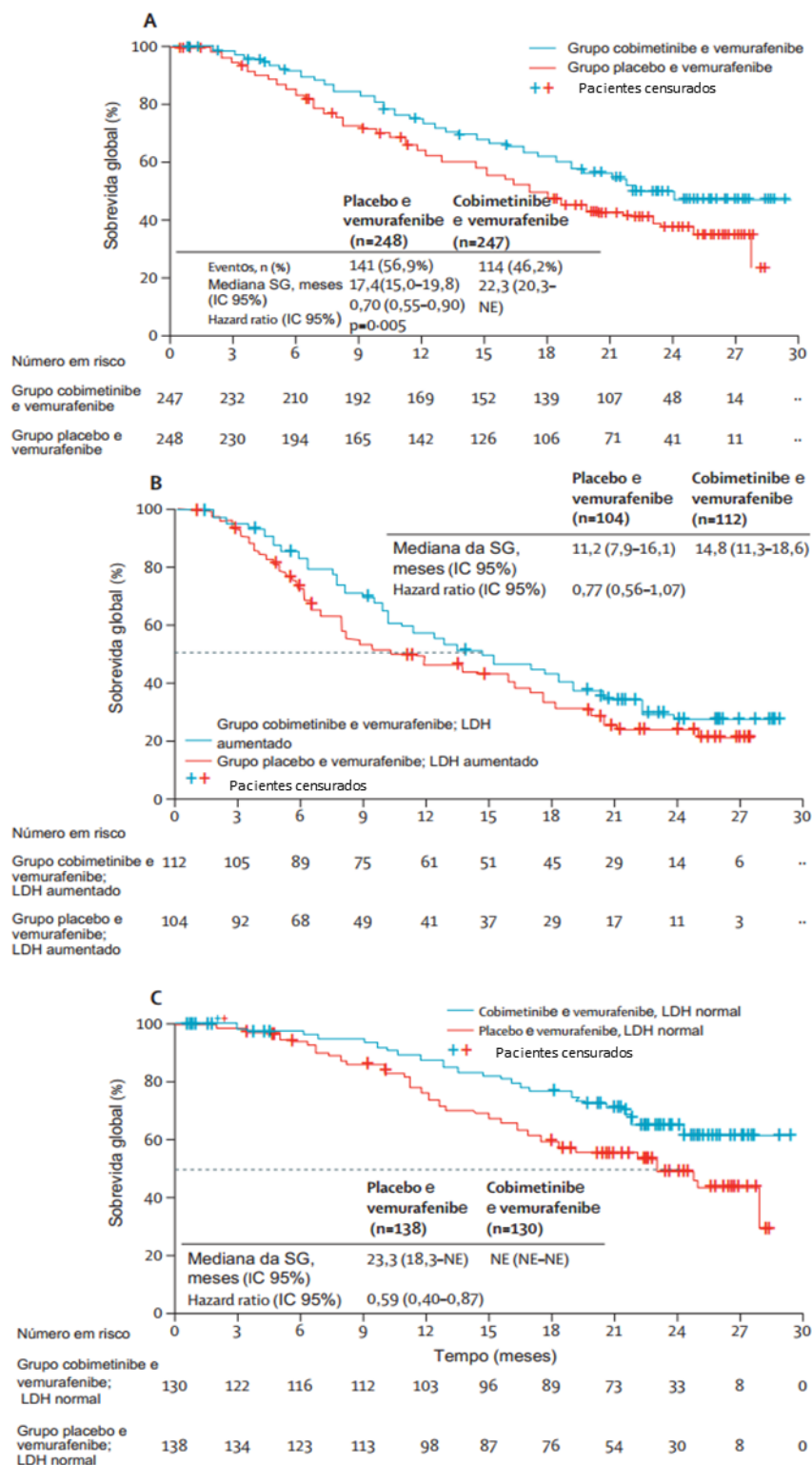


Figura 12. Sobrevida global. (A) Curva de *Kaplan-Meier* da SG em todos os pacientes; (B) SG em pacientes com LDH aumentada (maior que o limite institucional superior considerado normal); (C) níveis normais de LDH. Data de *cutoff*: agosto, 2015. Ascierto, 2016. (85)

HR: *hazard ratio*, LDH: lactato desidrogenase; SG: sobrevida global; NE: não estimado.

A mediana da SG para pacientes tratados com cobimetinibe e vemurafenibe foi de 22,3 meses (IC 95%: 20,3 – não estimado) comparado com 17,4 meses (IC 95%: 15,0 – 19,8) para pacientes tratados com vemurafenibe (HR: 0,70; IC 95%: 0,55 – 0,90; $p=0,005$). A SG em um ano foi de 74,5% (IC 95%: 68,9 – 80,2) no grupo cobimetinibe e vemurafenibe e de 63,8% (IC 95%: 57,6 – 70,0) no grupo vemurafenibe. A SG em 2 anos foi de 48,3% (IC 95%: 41,4 – 55,2) e 38,0% (IC 95%: 31,3 – 44,7), respectivamente.

Um total de 211 (85%) dos 247 pacientes do grupo cobimetinibe e vemurafenibe e 209 (85%) dos 248 pacientes no grupo vemurafenibe e placebo foram elegíveis para a análise de qualidade de vida (QV). Pacientes do grupo cobimetinibe e vemurafenibe apresentaram QV similares quando comparados aos pacientes do grupo vemurafenibe ao longo do período de avaliação (ciclos 1 – 8; Figura 12).

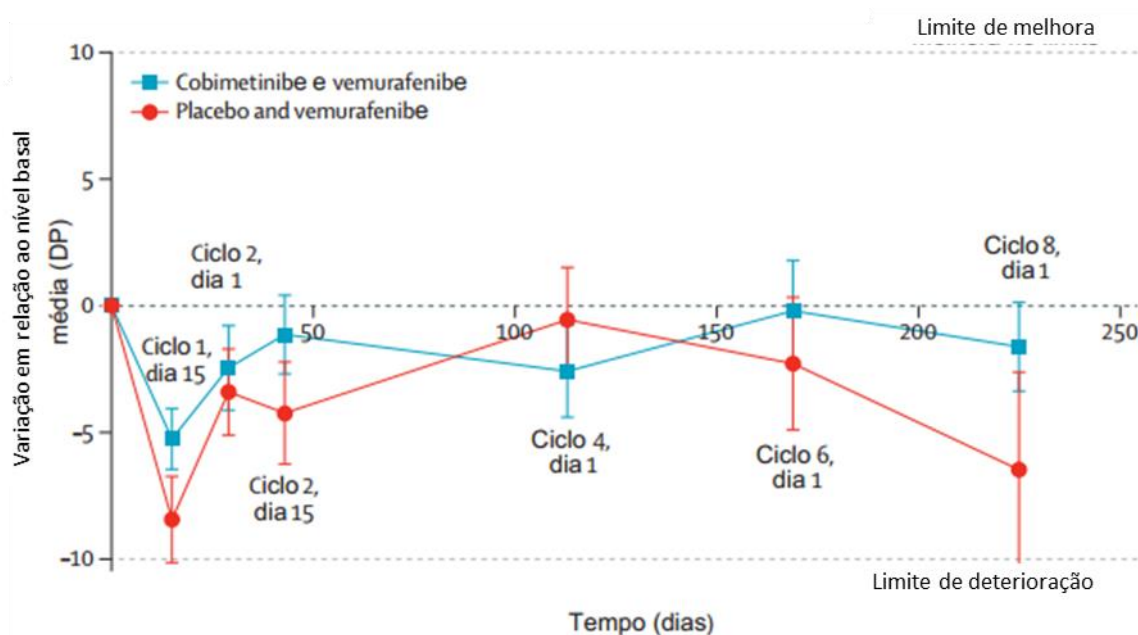


Figura 13. *Status* de saúde global pelo EORTC QLQ-C30. As linhas horizontais tracejadas representam alterações significativas (≥ 10 pontos de variação a partir do nível basal) para melhora ou deterioração no *status* da saúde global. As barras de erro são erros padrões da média. Ascierto, 2016. (85)

EORTC: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*; DP: desvio padrão.

Os dados de segurança atualizados (data de *cutoff*: setembro, 2015) foram consistentes com aqueles reportados previamente. No momento do *cutoff* dos dados de segurança, a mediana de acompanhamento foi de 18,5 meses (IQR: 8,5 – 23,5) para pacientes do grupo cobimetinibe e vemurafenibe, com mediana de duração do tratamento com cobimetinibe de 9,0 meses (variação: 0,1 – 30,1) e mediana de duração do tratamento com vemurafenibe de 9,2 meses (variação: 0,3 – 30,3); para pacientes do grupo placebo e vemurafenibe, a mediana de duração do tratamento com vemurafenibe foi de 5,8 meses (variação: 0,2 – 29,3).

A maioria dos pacientes em ambos os grupos apresentaram ao menos um evento adverso (EA), independente da associação com o tratamento. EA sérios (EASs) ocorreram em 92 pacientes (37%) do grupo cobimetinibe e vemurafenibe e em 69 pacientes (28%) no grupo vemurafenibe. Pirexia (2%; n=6 pacientes) e desidratação (2%; n=5 pacientes) foram os EASs mais comumente reportados no grupo cobimetinibe e vemurafenibe.

Os EAs associados ao tratamento do estudo foram encontrados em 241 de 247 pacientes no grupo cobimetinibe e vemurafenibe, com 147 (60%) dos 247 pacientes reportando eventos relacionados ao tratamento de grau 3 ou pior. No grupo vemurafenibe, 233 (95%) dos 246 pacientes apresentaram EAs relacionados ao tratamento, com 128 (52%) reportando EAs relacionado ao tratamento de grau 3 ou pior.

Essa análise do estudo coBRIM, incluindo mais de um ano de acompanhamento, demonstra uma melhora clínica e estatística significativamente importante na mediana da SG, SLP e resposta global nos pacientes tratados com a combinação de cobimetinibe e vemurafenibe *versus* pacientes tratados com vemurafenibe e placebo.

A proporção de pacientes que alcançaram uma resposta global na análise atualizada foi similar àquela da análise primária, entretanto a proporção de pacientes que alcançaram uma resposta completa foi mais elevada na análise atualizada do que na análise primária.

O estudo conclui que pacientes tratados com a combinação de cobimetinibe e vemurafenibe apresentam maiores respostas objetivas e SLP e SG mais longas,

quando comparados aos pacientes do grupo vemurafenibe e placebo. A segurança foi consistente com os dados previamente reportados.

Cruz-Merino 2017

Cruz-Merino et al., 2017 (86), realizaram uma subanálise do estudo coBRIM com o objetivo de avaliar as características clínicas do EA de retinopatia serosa associado ao tratamento com cobimetinibe em pacientes com melanoma metastático.

A população, critérios de elegibilidade e metodologia se encontram previamente descritas neste dossiê, relativas ao estudo clínico coBRIM (45).

O desfecho avaliado pela subanálise foi a incidência de EAs de retinopatia serosa nos pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe versus placebo + vemurafenibe. Os pacientes foram submetidos a exame oftalmológico na triagem, no dia 1 do ciclo 2, a cada três ciclos até o ciclo 11, a cada quatro ciclos até o ciclo 23, a cada seis ciclos daí em diante ou quando clinicamente indicado durante o estudo, e na visita de tratamento ao fim do estudo.

Retinopatia serosa foi observado em 63 de 247 (26%, 79 eventos) pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe, comparado com 7 de 246 (3%, 7 eventos) pacientes tratados apenas com vemurafenibe. No braço de tratamento cobimetinibe + vemurafenibe, esses eventos foram comumente reportados como coriorretinopatia (49%) e descolamento da retina (33%). A maioria dos eventos foi bilateral e identificado durante os exames oftalmológicos. Retinopatia serosa de graus 3 e 4 foram identificados em 7 (11%) pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe. Estes 7 pacientes apresentavam sintomas de acuidade visual reduzida, visão turva, daltonismo e fotofobia. A incidência de retinopatia serosa observada no grupo tratado com cobimetinibe + vemurafenibe foi maior nos homens (59%) do que nas mulheres (41%).

O tempo mediano para a primeira ocorrência de retinopatia serosa no braço cobimetinibe + vemurafenibe foi de 1,0 mês (0,1 a 9,3 meses). A maior parte dos eventos de grau ≥ 2 ocorreu durante o ciclo 1. A maioria dos pacientes (72%) com primeiro evento de retinopatia serosa de grau 1 prosseguiu com o tratamento com cobimetinibe sem redução de dose, sendo o EA resolvido em 38% dos pacientes. Nos pacientes com retinopatia serosa de grau 2 (65%), as doses foram frequentemente reduzidas, ocorrendo resolução do EA em 92% dos casos. Já os pacientes com

retinopatia serosa de grau 3 ou 4 sofreram interrupção temporária ou até completa do tratamento, e os eventos foram considerados resolvidos ao fim do estudo. Apenas um paciente necessitou de intervenção cirúrgica. De modo geral, 52% dos eventos de retinopatia serosa no braço de tratamento cobimetinibe + vemurafenibe foram resolvidos até o fim da análise de dados, e o tempo mediano para resolução foi de 1,2 meses (0,2 a 10,3 meses).

Em conclusão, o tratamento com cobimetinibe + vemurafenibe foi associado a ocorrência de retinopatia serosa em 26% dos pacientes com melanoma BRAFV600 mutado.

Dréno 2018

Uma subanálise do estudo coBRIM foi realizada por Dréno *et al.*, 2018 (87), com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento com cobimetinibe + vemurafenibe *versus* placebo + vemurafenibe na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com melanoma avançado ou metastático positivo para mutação BRAFV600.

A população, critérios de elegibilidade e metodologia se encontram previamente descritas neste dossiê, relativas ao estudo clínico coBRIM (45).

O desfecho de qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliado mediante o preenchimento do *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30)* no baseline, dias 1 e 15 nos ciclos 1 e 2, e todo segundo ciclo daí em diante até retirada do tratamento do paciente ou fim do estudo. Mudanças ≥ 10 pontos em comparação com baseline foram consideradas clinicamente significativas.

Ao fim da análise, 96,7% dos pacientes do grupo placebo + vemurafenibe e 97,2% dos pacientes do grupo cobimetinibe + vemurafenibe completaram o questionário de baseline. A proporção de pacientes respondentes foi $> 88\%$ em todos os questionários subsequentes. As respostas aos questionários de baseline foram comparáveis entre os dois braços de estudo, sem diferenças que excedessem 5 pontos. Os pacientes de ambos os grupos relataram atividade e QVRA moderada a elevada, com fardo mínimo dos sintomas no baseline.

Todos os domínios de função, a maioria dos sintomas reportados pelos pacientes e QVRS avaliados pelo QLQ-C30 foram comparáveis entre os dois braços de estudo. Dentre os domínios de função, o único valor significativo foi observado no braço

placebo + vemurafenibe, quanto a função (média de -14,7 pontos comparado ao baseline).

Quanto aos domínios sintomáticos, foi observada uma melhora clínica significativa na insônia dos pacientes tratados com cobimetinibe + vemurafenibe nas avaliações do dia 15 do ciclo 2 (média de -12,4 pontos comparado ao baseline) e dia 1 do ciclo 4 (média de -10,6 pontos comparado ao baseline). No entanto, o sintoma de diarreia apresentou piora clínica significativa neste mesmo grupo de tratamento nas avaliações do dia 15 do ciclo 1 (média de +26,2 pontos comparado ao baseline) e dia 15 do ciclo 2 (média de +12,4 pontos comparado ao baseline). Pacientes que receberam placebo + vemurafenibe reportaram piora clínica quanto à fadiga na avaliação do dia 15 do ciclo 1 (média de +13,1 pontos comparado ao baseline).

Houve uma melhora clínica significativa quanto a dor no grupo tratado com cobimetinibe + vemurafenibe comparado ao grupo placebo + vemurafenibe (diferença na média comparada ao baseline entre os grupos de -10,63 pontos [IC 95%: -15,32 a -5,95; $p < 0,0001$ no dia 15 do ciclo 1]). O único item favorável ao grupo placebo + vemurafenibe foi o sintoma de diarreia (diferença na média comparada ao baseline entre os grupos de +23,24 pontos no dia 15 do ciclo 1 [IC 95%: +18,87 a +27,61; $p < 0,0001$] e +11,75 pontos no dia 15 do ciclo 2 [IC 95%: +7,29 a +16,21; $p < 0,0001$]).

O estudo concluiu que o tratamento com a combinação cobimetinibe + vemurafenibe promove sintomas reportados pelos pacientes, função e QVRS (com exceção da diarreia) similares aos observados no braço placebo + vemurafenibe. Estes resultados somados aos reportes prévios de aumento da SLP, taxa de resposta e SG (45,84) sugerem que a combinação cobimetinibe + vemurafenibe é um tratamento superior para pacientes com melanoma avançado ou metastático positivo para a mutação *BRAF*^{V600}, comparado ao vemurafenibe isoladamente.

Ribas 2014 (BRIM7)³

Ribas *et al.*, 2014 (57), realizaram um estudo aberto, multicêntrico de fase 1b e escalonamento de dose, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da combinação de um inibidor BRAF (vemurafenibe) com um inibidor MEK (cobimetinibe) em pacientes com melanoma irresssecável metastático ou localmente avançado e

³ Na seção “Outras evidências” deste dossiê encontram-se descritos os *abstracts* e pôsteres referentes a períodos de acompanhamentos em longo prazo deste estudo.

mutação BRAF^{V600}. O estudo foi realizado em 10 centros localizados nos EUA e Austrália.

Foram incluídos pacientes com idade superior a 18 anos, com mutação BRAF^{V600} detectada com o uso de ensaio de reação em cadeia da polimerase (PCR), doença mensurável de acordo com *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) avaliada por tomografia computadorizada, escore de performance status ECOG 0 ou 1, estimativa de expectativa de vida de pelo menos 12 semanas e funções hepática, renal e hematológica adequadas. Foi permitida a inclusão de pacientes com história de metástase cerebral, desde que estivessem há pelo menos 3 semanas com doença estável. Inicialmente, foram incluídos apenas pacientes com progressão recente em tratamento com vemurafenibe. Posteriormente, houve alteração no protocolo e foram permitidos também indivíduos *naïve* para inibidor no gene BRAF. (57)

Na fase de escalonamento de dose, pacientes receberam 720 mg ou 960 mg de vemurafenibe duas vezes ao dia continuamente, e 60 mg, 80 mg ou 100 mg de cobimetinibe, uma vez ao dia durante 14 dias, seguidos por 14 dias *off* (14/14), 21 dias seguidos por 7 dias *off* (21/7), ou 28 dias continuamente (28/0). (57)

O desfecho primário avaliado foi segurança da combinação do medicamento e a identificação do limite da dose, para que não ocorram eventos tóxicos, e a dose máxima tolerada. Como desfecho secundário, foi avaliada a eficácia do tratamento combinado de acordo com as respostas objetivas, SLP, duração da resposta e SG. (57)

Todos os pacientes tratados com vemurafenibe e cobimetinibe foram incluídos nas análises de segurança e eficácia (intenção de tratar). (57)

Ao todo, 129 pacientes foram tratados em 10 diferentes regimes combinando vemurafenibe e cobimetinibe: 66 apresentaram recente progressão com o uso de vemurafenibe e 63 nunca receberam inibidores do gene BRAF. A idade mediana foi de 52,5 (19-88) e 56,0 (21-74) anos nos grupos progressão recente no tratamento com vemurafenibe (n=66) ou indivíduos *naïve* para inibidor no gene BRAF (n=63). (57)

Os níveis de toxicidade da dose limitante surgiram em 4 pacientes. Um paciente no tratamento com vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia e cobimetinibe 80 mg uma vez ao dia no esquema 14/14 apresentaram fadiga de grau 3 por mais de 7 dias. Um paciente em tratamento com vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia e cobimetinibe 60 mg uma vez ao dia no esquema 21/7 apresentou prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc) de grau 3, e dois pacientes em tratamento com vemurafenibe 960 mg

duas vezes ao dia e cobimetinibe 60 mg no esquema de 28 consecutivos (28/0) apresentaram efeito tóxico de dose-limitante, sendo um com estomatite e fadiga de grau 3 e um, artralgia e mialgia. (57)

A dose máxima tolerada foi estabelecida como vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia em combinação com cobimetinibe 60 mg no esquema 21/7. (57)

De forma geral, EAs foram mais comuns em pacientes que nunca haviam sido tratados com inibidor BRAF do que naqueles recrutados após progressão em uso de vemurafenibe. EAs mais comuns foram diarreia (n=83 pacientes, 64%), *rash* não acneiforme (n=77 pacientes, 60%), anormalidade nas enzimas hepáticas (n=64 pacientes, 50%), fadiga (n=62 pacientes, 48%), náusea (n=58 pacientes, 45%) e fotossensibilidade (n=52 pacientes, 40%). A maioria dos EAs foram de gravidade leve a moderada. EAs de grau 3 ou 4 mais comuns foram carcinoma cutâneo de células escamosas (n=12 pacientes, 9% todos de grau 3), elevação de fosfatase alcalina (n=11 pacientes, 9%) e anemia (n=9 pacientes, 7%). (57)

Respostas objetivas confirmadas foram registradas em 10 (15%) pacientes que apresentaram progressão recente com vemurafenibe, com mediana da SLP de 2,8 meses (IC 95%: 2,6-3,4). Respostas objetivas confirmadas foram observadas em 55 (87%) pacientes que nunca haviam recebido inibidores de BRAF, incluindo 6 pacientes (10%) que apresentaram resposta completa. Os resultados de resposta ao tratamento estão apresentados na

Tabela 20.

Dos 63 pacientes que nunca tinham recebido um inibidor BRAF, 33 (52%) progrediram ou morreram durante o período do estudo, com uma mediana da SLP mediana de 13,7 meses (IC 95%: 10,1-17,5). Cerca de 68% (n=45) dos 66 pacientes que e apresentaram progressão recente com vemurafenibe evoluíram ao óbito. A mediana da SG foi 8,3 meses (IC 95% 5,95-10,87). A Figura 14 e a Figura 15 apresentam as curvas de SLP e SG para as duas subpopulações de interesse. (57)

Tabela 20. Melhor resposta ao tratamento com vemurafenibe + cobimetinibe, para pacientes em progressão após uso de vemurafenibe e para pacientes que nunca receberam tratamento com inibidor BRAF. Ribas 2014. (57)

	Progressão após uso de vemurafenibe (n=66), n (%)	Naïve para inibidor BRAF (n=63), n (%)
Resposta completa	0	6 (10)
Resposta parcial	10 (15)	49 (78)
Doença estável	28 (42)	6 (10)
Doença progressiva	24 (36)	2 (3)
Não avaliado	4 (6)	0

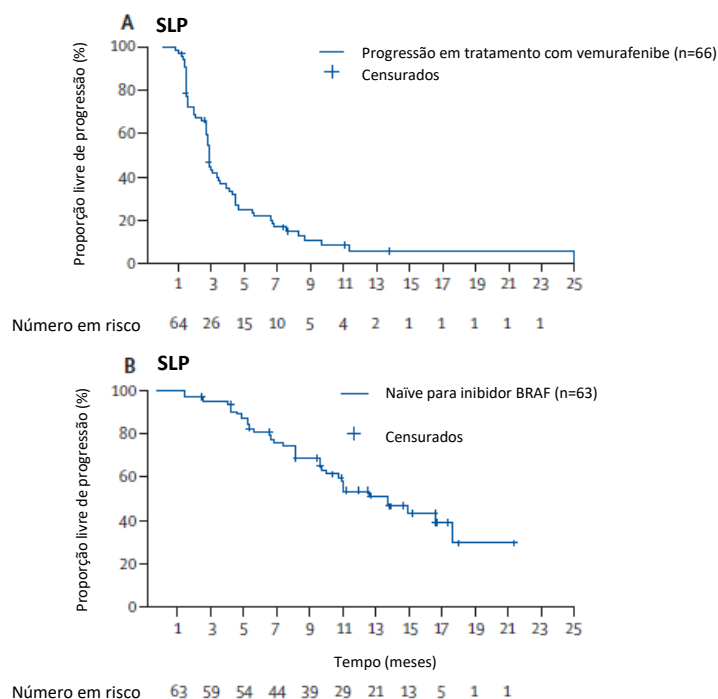


Figura 14. Sobrevida livre de progressão para pacientes em progressão após uso de vemurafenibe (A) e para pacientes que nunca receberam tratamento com inibidor BRAF (B). Ribas 2014. (57)

A: Pacientes em progressão após uso de vemurafenibe; B: Pacientes naïve para inibidor BRAF.

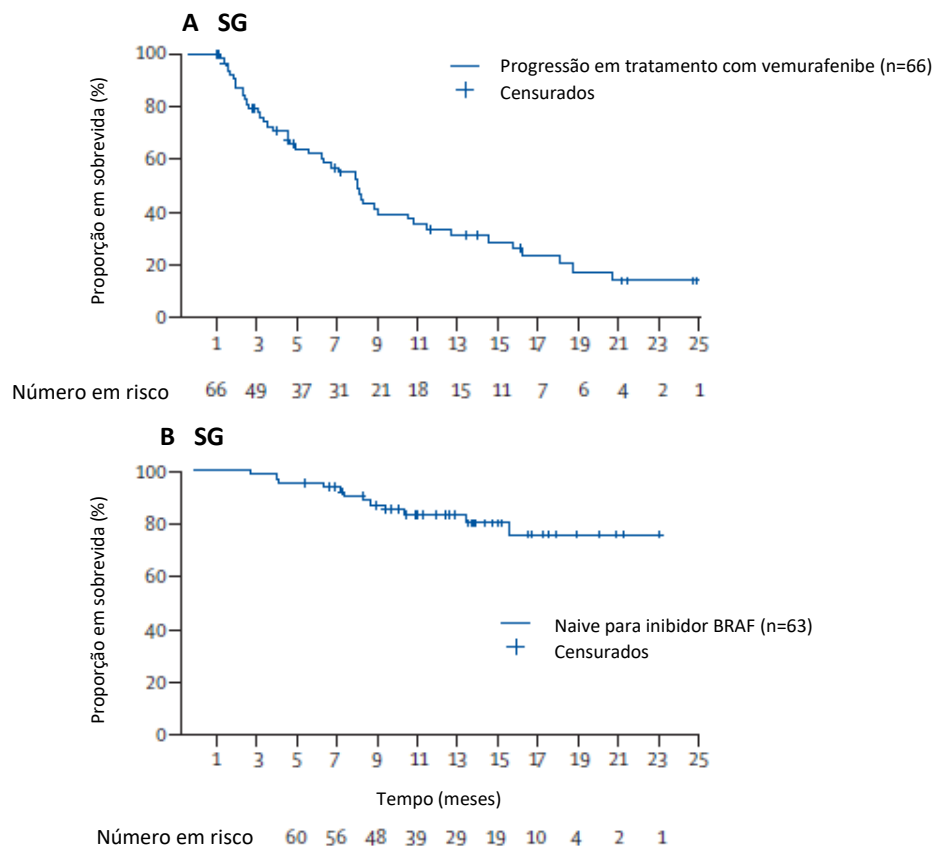


Figura 15. Sobrevida global para pacientes em progressão após uso de vemurafenibe (A) e para pacientes que nunca receberam tratamento com inibidor BRAF (B). Ribas 2014. (57)

A: Pacientes em progressão após uso de vemurafenibe; B: Pacientes naïve para inibidor BRAF.

O estudo concluiu que a combinação de vemurafenibe e cobimetinibe foi segura quando administrada nas doses máximas toleráveis. A combinação mostrou atividade antitumoral promissora. (57)

ANEXO 5. ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Teuma 2017

Teuma *et al.*, 2017 (88), conduziram um estudo retrospectivo observacional, monocêntrico, com o objetivo de avaliar a incidência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com melanoma metastático BRAFV600 positivo tratados da combinação de cobimetinibe + vemurafenibe, após tratamento prévio com vemurafenibe em monoterapia.

Para isso, foram analisados dados referentes a 46 pacientes com melanoma metastático positivo para a mutação BRAFV600, que tenham sido tratados com vemurafenibe isoladamente. Após exclusão dos pacientes com LRA não atribuível ao tratamento, restaram 38 pacientes para compor a população do estudo.

O desfecho primário do estudo foi o desenvolvimento de LRA, definido pelo aumento de 1,5x na creatinina sérica (CS) em relação ao baseline. A CS foi medida pré tratamento, mensalmente durante o decorrer do tratamento e um mês após o seu fim. A classificação da LRA dos pacientes foi realizada com base no Common Terminology Criteria for Adverse Events do National Cancer Institute (NIC-CTCAE): pacientes com aumento de 1,5x a 2,0x, 2x a 3x e >3x ou >4,0 mg/dL comparado ao baseline foram classificados como LRA de estágio 1, estágio 2 e estágio 3, respectivamente. Pacientes com risco de morte ou em recuperação de diálise foram considerados estágio 4, enquanto o estágio 5 foi definido como a morte do paciente. Foi considerada como recuperação completa a redução da CS na proporção de 1,1x comparado ao baseline, no período de um mês após descontinuidade do tratamento.

Os pacientes receberam vemurafenibe na dosagem de 960 mg duas vezes ao dia, em combinação com 60 mg de cobimetinibe uma vez ao dia. Cobimetinibe foi administrado nos primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias.

Durante o tratamento, um quarto dos pacientes desenvolveu LRA (n = 9, 24%). A severidade da LRA foi predominantemente moderada, já que em 8/9 pacientes o EA foi de estágio 1, e apenas um paciente de estágio 2. Não houve casos de LRA de estágios 3, 4 e 5. De 4 pacientes que apresentaram LRA e descontinuaram o tratamento, 3 tiveram seus níveis de CS reduzidos de volta ao valor de baseline ($\pm 10\%$) no período de um mês após descontinuidade do tratamento.

Foi realizada uma comparação com um estudo anterior (89), no qual foi avaliada a incidência de LRA em pacientes tratados com vemurafenibe. A redução na incidência de LRA com o uso da terapia combinada vemurafenibe + cobimetinibe versus vemurafenibe em monoterapia foi de 60% ($p < 0,001$).

Após análise dos resultados, os autores concluíram que ocorreu uma redução da incidência e severidade da nefrotoxicidade no tratamento com associação de inibidores de BRAF e MEK em comparação à monoterapia com inibidor de BRAF. A terapia combinada com inibidor de MEK também melhorou a resposta tumoral e reduziu a ocorrência de EAs associados ao tratamento com inibidores de BRAF, mediados pela ativação paradoxal de MEK. Assim, afim de reduzir a nefrotoxicidade associada ao vemurafenibe, é recomendado o tratamento combinado com cobimetinibe.

Sanlorenzo 2014

Sanlorenzo *et al.*, 2014 (90), realizaram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar o perfil de segurança cutâneo de inibidores BRAF (vemurafenibe ou dabrafenibe) *versus* a combinação de inibidores MEK e BRAF (vemurafenibe + cobimetinibe ou dabrafenibe + trametinibe) em pacientes com melanoma em estágio IV ou em estágio III irresssecável.

Foram analisados 32 pacientes tratados com inibidor BRAF e 23 pacientes tratados com a combinação de inibidores MEK + BRAF. Onze pacientes receberam ambos os tratamentos, em diferentes períodos durante a terapia. Entre os pacientes tratados com inibidores BRAF, 27 foram tratados com vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia e 5 receberam dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia. No grupo combinação de regimes de inibidores BRAF e MEK, 15 pacientes receberam diariamente a combinação de dabrafenibe 150 mg duas vezes ao dia + trametinibe 2 mg ao dia, e 8 pacientes receberam a combinação de vemurafenibe 960 mg duas vezes ao dia nos dias 1 ao 28 de cada ciclo, e cobimetinibe 60 mg administrado diariamente no dia 1 ao 21 de cada ciclo. Todos os pacientes foram tratados e acompanhados no Hospital da Califórnia – São Francisco (EUA) entre novembro de 2009 e agosto de 2013. (90)

No total, 33 pacientes receberam um único regime de tratamento (ou seja, tanto inibidor BRAF ou a combinação de inibidores BRAF mais MEK, mas não ambos os regimes) durante a evolução da doença. (90)

O desenvolvimento de EAs cutâneos foi significativamente menos frequente ($p=0,012$) e ocorreu após maior período de tratamento ($p=0,025$) em pacientes tratados com regimes de combinação de inibidores BRAF e MEK quando comparados com pacientes recebendo tratamento monoterápico com inibidor BRAF. Entre os pacientes que receberam ambos braços de tratamento em diferentes períodos ao longo do tratamento, o desenvolvimento de carcinoma de células escamosas ou queratoacantoma foi menos frequente de forma estatisticamente significativa ($p=0,008$). Pacientes tratados com vemurafenibe apresentaram mais EAs cutâneos ($p=0,001$) e, particularmente, uma maior fotossensibilidade ($p=0,010$), quando comparados aos pacientes que não receberam. (90)

A combinação de regimes com inibidores BRAF e MEK mostrou uma redução dos EAs cutâneos, e maiores intervalos sem a presença de EAs cutâneos, quando comparado com o uso de inibidores de BRAF em monoterapia. (90)

ANEXO 6. ESTUDOS ECONÔMICOS

Souza 2017

Souza *et al.*, 2017 (91), conduziram uma avaliação de custo por evento evitado (COPE) em relação ao uso de cobimetinibe em associação com vemurafenibe no tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutações BRAF^{V600}, pela perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Foram analisados pacientes adultos com diagnóstico confirmado de melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutação BRAF^{V600}, que não haviam recebido terapia prévia. Foram avaliadas todas as terapias disponíveis no Brasil para esta indicação: vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. A comparação foi feita por meio do COPE, ou seja, o produto do NNT e do custo de tratamento. O NNT utilizado teve como base o reportado por Ho *et al.*, 2017 (92), e o custo dos medicamentos foi baseado nos preços publicados na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – PF 18%). Os autores incluíram no modelo EAs de grau ≥ 3 , com incidência superior a 1% dos estudos avaliados, e consideraram o horizonte temporal de 12 meses.

Os resultados obtidos demonstraram que a associação de cobimetinibe + vemurafenibe resultou no menor COPE, sugerindo melhor eficiência clínica em relação aos outros comparadores.

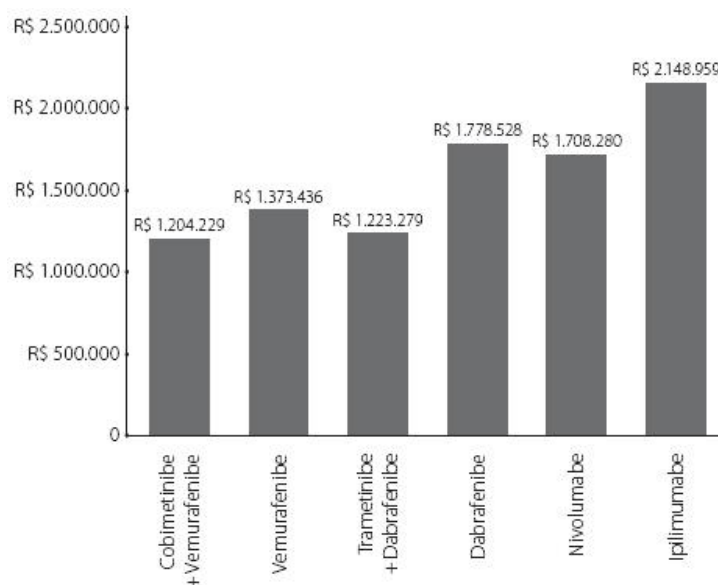


Figura 16. Resultados de COPE. Souza, 2017. (91)

COPE: custo por evento evitado.

O estudo concluiu que, para o tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma irressecável ou metastático, positivo para mutações BRAF^{V600}, a associação de cobimetinibe + vemurafenibe apresentou o menor COPE, sendo capaz de compensar o maior custo anual de tratamento entre todas as alternativas terapêuticas disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Ho 2017

Ho *et al.*, 2017 (92), realizaram um estudo com o objetivo de identificar o número necessário para tratar (NNT) de cobimetinibe em associação com vemurafenibe em comparação a outras opções terapêuticas no tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutações BRAF^{V600}. É possível estimar, por meio do NNT, o número de pacientes necessários a serem tratados para a obtenção de um caso de sucesso em relação ao desfecho avaliado, sendo uma análise útil em situações onde não existem estudos de comparação direta entre as intervenções.

Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico confirmado de melanoma irressecável ou metastático, positivos para mutações BRAF^{V600}, que não receberam terapia prévia. Todas as terapias disponíveis no Brasil para esta indicação foram avaliadas: vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. Foi considerado o horizonte temporal de 12 meses.

Os valores obtidos demonstram que a associação de cobimetinibe + vemurafenibe resultou em menor valor de NNT em relação aos comparadores, com redução de aproximadamente 6% em relação ao segundo menor NNT (trametinibe + dabrafenibe).

Tabela 21. Resultados de NNT a partir da SLP de cada comparador. Ho, 2017. (92)

Intervenção	NNT
Cobimetinibe + vemurafenibe	1,92
Vemurafenibe	3,33
Trametinibe + dabrafenibe	2,04
Dabrafenibe	4,67
Nivolumabe	4,39
Ipilimumabe	7,84

NNT: número necessário a tratar; SLP: sobrevida livre de progressão.

O estudo concluiu que a associação cobimetinibe + vemurafenibe apresentou resultados favoráveis em termos de NNT em comparação às outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro para a mesma indicação. Isso significa que, de acordo com a análise, houve uma menor necessidade de pacientes serem tratados com cobimetinibe + vemurafenibe para se observar um caso de sucesso com a terapia. Comparativamente, os pacientes que apresentaram maior NNT irão, em teoria, desperdiçar um maior número de recursos para a obtenção de um caso de sucesso no tratamento de primeira linha de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, positivo para mutações BRAF^{V600}.

Pike 2017

Pike *et al.*, 2017 (82), realizaram uma revisão sistemática sobre dados de eficácia e segurança, e uma análise de custo-utilidade abordando os medicamentos cobimetinibe, dabrafenibe, ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe, trametinibe e vemurafenibe, tendo como comparador comum a dacarbazina, no panorama do sistema de saúde da Noruega.⁴

A metodologia, critérios de elegibilidade e população encontram-se previamente descritas neste dossiê, relativas à revisão sistemática Pike *et al.*, 2017 (82).

Na análise de custo-efetividade, os desfechos analisados foram custo total, custo incremental, efetividade (por QALYs, anos de vida ajustados à qualidade), efeito incremental e custo por QALY em euros.

O peso dos QALYs para as monoterapias com alvo em BRAF ou MEK foi de 0,72 para SG e 0,67 para SLP. Já para as terapias combinadas com alvos em BRAF e MEK, foi de 0,75 para SG e SLP. Todos os custos avaliados no estudo foram expressos em coroas norueguesas na cotação de 2015 e convertidas para o valor em euros baseado na média de taxa de câmbio de coroas norueguesas para euros do mesmo ano (€1,00≡Kr8,9530). Vemurafenibe + cobimetinibe obtiveram uma taxa de custo-efetividade incremental (RCEI) *versus* nivolumabe de €2.000.000,00/QALY ganho. Dabrafenibe obteve um efeito incremental de 0,35 QALYs e RCEI comparado à dacarbazina de aproximadamente €250.000,00/QALY ganho. Já em vemurafenibe + cobimetinibe, foi observado efeito incremental de 0,54 QALYs e RCEI comparado ao dabrafenibe de aproximadamente €320.000,00/QALY ganho.

⁴ Nesta seção, o enfoque será dado apenas aos desfechos relativos à análise de custo-utilidade comparando os tratamentos de interesse desta revisão sistemática.

Em relação às imunoterapias, nivolumabe foi a estratégia não dominada e apresentou um efeito incremental de 0,82 QALYs e uma RCEI comparada com dacarbazina de aproximadamente €123.000 por QALY ganho. Quando a dacarbazina é excluída da comparação, nivolumabe e pembrolizumabe apresentam custos e eficácia similares. A terapia combinada de nivolumabe com ipilimumabe apresentou custos mais elevados e o mesmo valor de eficácia que nivolumabe e pembrolizumabe em monoterapia.

Tabela 22. Resultados de custo-efetividade incremental referente à dacarbazina em uma perspectiva de 10 anos. Pike 2017. (82)

Intervenção	Custo total	Custo incremental	Efetividade (QALYs)	Efeito incremental	€/QALY
Dabrafenibe*	€105.329,00	€87.334,00	1,23	0,35	249.526,00
Vemurafenibe**	€105.394,00	€87.399,00	1,19	0,31	281.932,00
Vemurafenibe + Cobimetinibe*	€276.455,00	€258.460,00	1,77	0,89	290.405,00
Dabrafenibe + Trametinibe**	€277.648,00	€259.654,00	1,71	0,83	312.836,00
Ipilimumabe**	€106.788,00	€88.793,00	1,36	0,48	184.985,00
Nivolumabe*	€118.792,00	€100.798,00	1,70	0,82	122.924,00
Ipilimumabe + nivolumabe**	€168.531,00	€150.537,00	1,69	0,81	185.848,00
Pembrolizumabe**	€121.3325,00	€103.330,00	1,68	0,80	129.162,00

QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

*: não dominado; **: dominado (incluindo dominância estendida).

As especificações necessárias para alcançar a custo-efetividade de cada medicamento estão descritas na Tabela 23.

Tabela 23. Resultados de preço dos medicamentos no cenário de taxa custo-efetividade incremental relativo à dacarbazina de €55.850,00/QALY ganho. Pike 2017. (82)

Intervenção		Preço do medicamento para que seja custo-efetivo	Custo mensal do medicamento no modelo	Desconto requerido para alcançar custo-efetividade
Dabrafenibe		€1.899,00	€9.040,00	79%
Vemurafenibe		€1.787,00	€9.331,00	81%
Vemurafenibe	+	€3.127,00	€19.270,00	84%
Cobimetinibe				
Dabrafenibe	+	€3.127,00	€18.982,00	84%
Trametinibe				
Ipilimumabe		€20.328,00	€82.750,00	75%
Nivolumabe		€3.574,00	€9.656,00	63%
Ipilimumabe	+	€33.508,00	€138.473,00	76%
nivolumabe				
Pembrolizumabe		€3.686,00	€10.377,00	64%

QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

O estudo concluiu que nenhum dos medicamentos investigados foi custo-efetivo no período da análise, e que para alcançar este patamar, seriam necessárias reduções de custo de 63% a 84% neste panorama. As terapias combinadas vemurafenibe +

cobimetinibe e dabrafenibe + trametinibe tem mais chance de um ganho maior de QALYs em comparação com monoterapias com inibidores de BRAF e MEK, porém com um custo maior associado.

Daud 2017

Adicionalmente, houve incidência significativamente maior de alguns EAs específicos em pacientes tratados com vemurafenibe + cobimetinibe em relação aos indivíduos tratados com dabrafenibe + trametinibe: alopecia, artralgia, visão embaçada, aumento de creatinina sanguínea, diarreia, pele ressecada, disgeusia, aumento de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), queratose pilar, náusea, fotossensibilidade, *rash* cutâneo, *rash* maculopapular, papiloma cutâneo e queimadura solar. No entanto, outros EAs ocorreram em maior frequência no grupo dabrafenibe + trametinibe, incluindo calafrios, constipação, tosse e pirexia.

A incidência de EAs de grau ≥ 3 foi equilibrada entre os grupos tratados com as duas combinações medicamentosas, com exceção da elevação de ALT e AST, *rash* maculopapular e *rash* cutâneo, cuja incidência foi maior nos pacientes tratados com vemurafenibe + cobimetinibe.

ANEXO 7. OUTRAS EVIDÊNCIAS

Análises adicionais dos estudos coBRIM e BRIM7 foram, com maior tempo de seguimento, foram publicadas em mídia não recomendável pela Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (93) As publicações estão descritas na Tabela abaixo.

Tabela 24. Evidências adicionais

Ensaio Clínico	Publicação	Tempo de seguimento	Referência
coBRIM	Atkison <i>et al.</i> (2015)	14,2 meses	(84)
coBRIM	Dréno <i>et al.</i> (2018)	4 anos	(70,94)
BRIM7	Pavlick <i>et al.</i> (2015)	3 anos	(95)
BRIM7	Daud <i>et al.</i> (2016)	4 anos	(96)
BRIM7	Daud <i>et al.</i> (2017)	5 anos	(97)

ANEXO 8. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Galván-Banqueri	2016	(112)	Intervenção do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Inclui como intervenção dabrafenibe + trametinibe.
2. Amaral	2016	(113)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Revisão narrativa.
3. Abdel-Wahab	2014	(114)	População do estudo não está de acordo com a pergunta PICO.
4. Infante	2014	(115)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Comentário do autor.
5. National Institute for Health Research	2014	(116)	Desenho do estudo não está de acordo com a pergunta PICO – Protocolo.

ANEXO 9. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 10. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

ANEXO 11. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (67)

Formulário de avaliação de qualidade de revisões sistemáticas da literatura (com ou sem metanálise).

Parâmetros	Pasquali, 2018 (68)	Daud, 2017 (69)	Devji, 2017 (70)	Pike, 2017 (82)	Xie, 2017 (83)
1. Um projeto foi definido a priori?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
2. Foi possível replicar a seleção e a extração de dados do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
3. Foi realizada uma pesquisa abrangente na	(X) Sim () Não () Sem	(X) Sim () Não () Sem	(X) Sim () Não () Sem	(X) Sim () Não () Sem	(X) Sim () Não () Sem

literatura?	informações que permitam avaliação () Não se aplica	informações que permitam avaliação () Não se aplica	informações que permitam avaliação () Não se aplica	informações que permitam avaliação () Não se aplica	informações que permitam avaliação () Não se aplica
4. O status de publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi usado como um dos critérios de inclusão?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
5. Foi apresentada uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	() Sim (X) Não (apenas incluídos) () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sim (X) Não (apenas incluídos) () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sim (X) Não (apenas incluídos) () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sim (X) Não (apenas incluídos) () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Sim (X) Não (apenas incluídos) () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
6. Foram apresentadas as características dos estudos incluídos?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

7. A qualidade dos estudos incluídos foi utilizada adequadamente na formulação das conclusões?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
8. Os métodos utilizados para combinar os resultados de estudos foram apropriados?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
9. A possibilidade de vieses de publicação foi avaliada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Foram declarados os conflitos de interesses?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação

() Não se aplica () Não se aplica () Não se aplica () Não se aplica () Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.h@l> > (111)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Larkin, 2014 (45)	Ribas, 2014 (57)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação	() Sim () Não (X) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam	(X) Sim () Não (X) Sem informações que permitam

Parâmetros	Larkin, 2014 (45)	Ribas, 2014 (57)
	avaliação	avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	ND	ND
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação	<input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação

Parâmetros	Larkin, 2014 (45)	Ribas, 2014 (57)
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica
	<input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Sim
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Não
	<input checked="" type="checkbox"/> Sem	<input checked="" type="checkbox"/> Sem
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	informações que permitam avaliação	informações que permitam avaliação
	<input type="checkbox"/> Não se aplica	<input type="checkbox"/> Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.h@l> > (111) ND: não disponível.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros

Sanlorenzo, 2014 (90)

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ()	No ()
-----	--	--------------------------	--------

SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()
1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No () Does not apply ()
1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes () Can't say ()	No (x) Does not apply ()
1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	32 pacientes tratados com BRAFi e 23 com BRAFi + MEKi	
1.6	<u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()

ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ()	No ()
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x) Can't say ()	No ()

Parâmetros		Sanlorenzo, 2014 (90)	
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ()	No ()
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)

CONFOUNDING			
1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () Can't say ()	No (x)
STATISTICAL ANALYSIS			
1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ()

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()	
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ()
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. A combinação de regimes com inibidores BRAF e MEK mostrou uma redução dos EAs cutâneos, e		

Parâmetros**Sanlorenzo, 2014 (90)**

maiores intervalos sem a presença de EAs cutâneos, quando comparado com o uso de inibidores de BRAF em monoterapia.

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.h@l> > (111)

Parâmetros**Teuma, 2017 (88)**

1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)	No ()
		Can't say ()	

SELECTION OF SUBJECTS

1.2	The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes (x)	No ()
		Can't say ()	Does not apply ()

1.3	The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes (x)	No ()
			Does not apply ()

1.4	The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ()	No (x)
		Can't say ()	Does not apply ()

1.5	What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	32 pacientes tratados com BRAFi e 23 com BRAFi + MEKi	
-----	---	---	--

1.6	<u>Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.</u>	Yes (x)	No ()
		Can't say ()	Does not apply ()

ASSESSMENT

1.7	The outcomes are clearly defined.	Yes (x)	No ()
		Can't say ()	

Parâmetros		Teuma, 2017 (88)	
1.8	The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)
1.9	Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x) Can't say ()	No ()
1.10	The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ()	No ()
1.11	Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ()	No () Does not apply ()
1.12	Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes () Can't say ()	No () Does not apply (x)

CONFOUNDING

1.13	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes () Can't say ()	No (x)
------	--	--------------------------	--------

STATISTICAL ANALYSIS

1.14	Have confidence intervals been provided?	Yes (x)	No ()
------	--	---------	--------

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) () Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ()
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Não são calculadas medidas de associações entre os eventos.

Parâmetros		Teuma, 2017 (88)	
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ()
2.4	Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. Os autores concluíram que ocorreu uma redução da incidência e severidade da nefrotoxicidade no tratamento com associação de inibidores de BRAF e MEK em comparação à monoterapia com inibidor de BRAF. A terapia combinada com inibidor de MEK também melhorou a resposta tumoral e reduziu a ocorrência de EAs associados ao tratamento com inibidores de BRAF, mediados pela ativação paradoxal de MEK. Assim, afim de reduzir a nefrotoxicidade associada ao vemurafenibe, é recomendado o tratamento combinado com cobimetinibe.		
Fonte: SIGN – < http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.h@l > (111)			