Comparação entre a associação de cobimetinibe e vemurafenibe e outras opções terapêuticas para o tratamento de melanoma metastático com mutação BRAF^{V600}: número necessário para tratar (NNT)

Number needed to treat (NNT) comparison between the association of cobimetinib and vemurafenib among other treatment options for metastatic melanoma with braf^{V600} mutation

Rodrigo Shimabukuro Ho¹, Camila Rufino Souza¹, Jairo Amorim Simões¹,
Marcia Regina Dias Alves¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.n2.p159-63

Palavras-chave:

cobimetinibe, vemurafenibe,
melanoma, número
necessário para tratar

Keywords:

cobimetinib, vemurafenib,
melanoma, number needed to treat

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo foi estimar e comparar o número necessário para tratar (NNT) entre a associação de cobimetinibe + vemurafenibe e outras opções terapêuticas no tratamento de melanoma metastático BRAF^{V600} mutado em primeira linha. **Métodos:** O NNT foi calculado como o inverso do risco absoluto de um medicamento em um ponto específico de tempo (12 meses). Os comparadores considerados foram o vemurafenibe monoterapia, dabrafenibe monoterapia, dabrafenibe + trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. O desfecho considerado foi a sobrevida livre de progressão (SLP), cujas curvas foram obtidas dos estudos coBRIM, BRIM-3, Robert, 2015, BREAK-3 e Checkmate 67. **Resultados:** Em 12 meses, os resultados de NNT foram: cobimetinibe + vemurafenibe = 1,92, vemurafenibe = 3,33; dabrafenibe = 4,67; dabrafenibe + trametinibe = 2,04; nivolumabe = 4,39 e ipilimumabe = 7,84. **Conclusão:** A associação de cobimetinibe e vemurafenibe no tratamento de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, positivo para mutação BRAF^{V600} sem tratamento sistêmico prévio para a doença, apresenta resultados favoráveis em termos de NNT quando comparada a todas as outras opções terapêuticas disponíveis no mercado brasileiro para essa mesma indicação.

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to estimate and compare the number needed to treat (NNT) between the association of cobimetinib + vemurafenib and other therapeutic options in the first line treatment of metastatic melanoma with BRAF^{V600} mutation. **Methods:** The NNT was calculated as the inverse of absolute risk of a drug in a specific time point (12 months). The considered comparators were vemurafenib (monotherapy), dabrafenib (monotherapy), dabrafenib + trametinib, nivolumab and ipilimumab. Progression free survival (PFS) was the defined outcome, and its curves were obtained from coBRIM, BRIM-3, BREAK-3, Robert, 2015 and Checkmate 67 studies. **Results:** In 12 months, the NNT results were: cobimetinib + vemurafenib = 1.92; vemurafenib = 3.33; dabrafenib = 4.67; dabrafenib + trametinib = 2.04; nivolumab = 4.39 and ipilimumab = 7.84. **Conclusion:** The association of cobimetinib and vemurafenib in the treatment of patients with unresectable or metastatic melanoma, BRAF^{V600} mutated without previous systemic treatment, showed favorable results in terms of NNT when compared to the other therapeutic options available in the Brazilian market for the same indication.

Recebido em: 23/06/2017. Aprovado para publicação em: 01/08/2017

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd., São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: F. Hoffmann-La Roche Ltd. e SENSE Company.

Financiamento: O estudo foi financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Autor correspondente: Marcia Regina Dias Alves. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05321-900. E-mail: marcia.alves@roche.com

Introdução

O melanoma, carcinoma de células escamosas e carcinoma basocelular são as três formas mais frequentes de câncer de pele existentes. Dentre eles, o melanoma, apesar de ser o menos comum, é o tipo mais agressivo (Bucheit & Davies, 2014).

A incidência de melanoma apresentou um aumento de 6% nas últimas décadas entre a população caucasiana (Liu & Sheikh, 2014). No Brasil, o número estimado de novos casos de câncer de pele melanoma para o ano de 2016 foi de 3.000 entre homens e de 2.670 entre mulheres, de acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), sendo a região Sul do país a que apresenta maior incidência do câncer (Ministério da Saúde, 2015).

O melanoma apresenta letalidade elevada (Liu & Sheikh, 2014; Ministério da Saúde, 2015). No Brasil, segundo registros do INCA baseados no Sistema de Informações sobre Mortalidade, o número de mortes em 2013 foi de 1.547, no qual 903 foram indivíduos do sexo masculino e 644 do sexo feminino (Ministério da Saúde, 2017). Enquanto o desfecho para os tumores superficiais prontamente diagnosticados é bom, no contexto metastático, o melanoma se desenvolve como uma forma potencialmente letal. A taxa relativa de sobrevida em cinco anos é maior que 90%, caso o melanoma seja diagnosticado em um estágio clínico inicial (Howlader *et al.*, 2011). Por outro lado, o prognóstico é ruim para pacientes que apresentam melanoma metastático (estágio IV), com uma taxa relativa de sobrevida em cinco anos inferior a 16% e mediana da sobrevida global de cerca de seis meses (Slingluff *et al.*, 2008; Thompson *et al.*, 2005).

O gene humano BRAF codifica uma proteína que está envolvida no crescimento celular. Estima-se que 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 a distância (Hall & Kudchadkar, 2014; Brown & Long, 2014).

Entre os pacientes com melanoma metastático em estágio IV, a quimioterapia não tem se mostrado efetiva no aumento da sobrevida global (SG) (Ministério da Saúde, 2013). A dacarbazina foi considerada o tratamento sistêmico padrão durante um longo período, porém apresenta baixa taxa de resposta (15 a 25%), com taxa de resposta completa inferior a 5% e tempo mediano de duração da resposta que varia entre cinco e seis meses (Ministério da Saúde, 2013; Blue Cross and Blue Shield Association, 2015).

Os inibidores de BRAF, como vemurafenibe e dabrafenibe, são medicamentos desenvolvidos para o tratamento do melanoma avançado com uma mutação somática no gene BRAF. A inibição direta e específica da quinase mutada mostrou uma redução significativa no crescimento do tumor e aumento na sobrevida do paciente (Blue Cross and Blue Shield

Association, 2015). O vemurafenibe (GDC-0941) é um inibidor competitivo do domínio quinase do oncogene BRAF, disponível para administração oral (Baudy *et al.*, 2012). Esse medicamento suprime o fluxo de sinalização por meio da inibição da quinase serina-treonina BRAF, inibindo a proliferação celular em células tumorais que possuem gene BRAF com mutações V600 (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2014). Além disso, o vemurafenibe demonstrou resultados positivos em pacientes portadores da mutação BRAF^{V600E}, resultando em regressão quase total do tumor e sobrevida livre de progressão (SLP) de sete meses (Baudy *et al.*, 2012).

Contudo, dois problemas permanecem: os tumores podem desenvolver resistência ao medicamento, voltando a crescer após um período de tempo. Além disso, os queratinócitos predispostos com HRAS mutado podem se tornar altamente proliferativos devido à ativação paradoxal da via MAP-quinase, resultando no desenvolvimento de carcinoma de células escamosas em alguns pacientes (Baudy *et al.*, 2012). Essa resistência adquirida se deve na maioria dos casos à reativação da via MAP-quinase pela proteína MEK. Adicionalmente, um evento adverso (EA) comum da terapia com vemurafenibe é o carcinoma secundário cutâneo de células escamosas e queratoacantoma, os quais ocorrem em cerca de 14% a 26% dos pacientes tratados com inibidores BRAF, geralmente nos primeiros dois a três meses de terapia (Larkin *et al.*, 2014).

Por esse motivo, as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (National Comprehensive Cancer Network, 2016) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (Dummer *et al.*, 2015) recomendam a combinação de inibidores BRAF e MEK para o tratamento de melanoma metastático ou irresssecável com mutação positiva BRAF^{V600} em primeira linha, uma vez que a administração concomitante de inibidores BRAF e MEK demonstrou ser eficaz mesmo em linhagens de células com resistência adquirida aos inibidores BRAF, promovendo resposta em pacientes portadores de melanoma com o BRAF^{V600} mutado. Adicionalmente, evidências obtidas a partir de modelos animais sugerem que o tratamento combinado com os dois inibidores (MEK e BRAF) pode atenuar o desenvolvimento dos carcinomas cutâneos escamocelulares e queratoacantomas através do bloqueio paradoxal da ativação da via MAP-quinase induzida por inibidores BRAF (Ribas *et al.*, 2014).

Dessa maneira, 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 a uma atividade antitumoral inicial maior e prevenir ou adiar mecanismos de resistência adquirida conduzidos pela MAP-quinase, além de culminar no benefício adicional de diminuir a frequência de EAs cutâneos nos pacientes (Ribas *et al.*, 2014).

O objetivo desta análise foi de avaliar o número necessário para tratar (NNT) de cobimetinibe, um inibidor de MEK,

em associação com vemurafenibe, inibidor de BRAF, no tratamento do melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutações BRAF^{V600}.

Métodos

A população-alvo analisada foi de pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade) com diagnóstico confirmado de melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutação BRAF^{V600}, que não receberam uma terapia sistemática prévia para a doença.

Os comparadores avaliados foram todas as terapias biológicas disponíveis no Brasil, com indicação em bula para o tratamento de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutações BRAF^{V600}: vemurafenibe, dabrafenibe, trametinibe, nivolumabe e ipilimumabe. Para os cálculos, apenas os medicamentos que apresentaram informações específicas nos estudos pivotais para a população de pacientes semelhantes com mutação BRAF foram considerados nesse estudo.

No estudo foram realizadas análises de NNT para avaliação e comparação dos tratamentos disponíveis atualmente para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático, positivos para mutação BRAF^{V600}, sem tratamento prévio para a doença.

Por meio do NNT é possível estimar o número de pacientes necessários a serem tratados para a obtenção de um caso de sucesso em relação ao desfecho avaliado. O NNT é definido pelo inverso da taxa de resposta da tecnologia de interesse ou do comparador, em um período de tempo fechado, assim como demonstrado na Equação 1 (Maharaj, 2008). Para fins deste estudo, o desfecho clínico selecionado foi a sobrevida livre de progressão (SLP). Dessa forma, o NNT representa o número necessário de pacientes tratados para que se obtenha um paciente livre de progressão em um período de tempo predeterminado.

Equação 1. Cálculo de número necessário a tratar (NNT).

$$\text{NNT} = 1/\text{SLP}_{\text{medicamento}}$$

As taxas de pacientes livres de progressão foram obtidas diretamente dos estudos clínicos pivotais dos comparadores avaliados (cobimetinibe + vemurafenibe, vemurafenibe, trametinibe + dabrafenibe, dabrafenibe, nivolumabe e ipilimumabe), no horizonte de tempo de 12 meses (Ascierto *et al.*, 2016; McArthur *et al.*, 2014; Hauschild *et al.*, 2012; Larkin *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2015). A Tabela 1 apresenta os dados clínicos utilizados no modelo.

O NNT é um tipo de análise útil em casos em que não existem estudos de comparação direta entre as intervenções avaliadas, além de ser uma metodologia de avaliação de interpretação mais direta (Maharaj, 2008).

Tabela 1. Dados de SLP em 12 meses

	SLP	Referência
Cobimetinibe + Vemurafenibe	52%	coBRIM (Ascierto <i>et al.</i> , 2016)
Vemurafenibe	30%	coBRIM (Ascierto <i>et al.</i> , 2016) e BRIM 3 (McArthur <i>et al.</i> , 2014)
Trametinibe + Dabrafenibe	49%	Robert <i>et al.</i> , 2015
Dabrafenibe	21%	BREAK-3 (Hauschild <i>et al.</i> , 2012)
Nivolumabe	23%	Checkmate 67* (Larkin <i>et al.</i> , 2015)
Ipilimumabe	13%	Checkmate 67* (Larkin <i>et al.</i> , 2015)

SLP = sobrevida livre de progressão.

* Os dados foram ajustados para 12 meses a partir do tempo mediano de SLP, com base em um modelo de riscos proporcionais. Foram avaliados apenas os pacientes com mutação BRAF positivo.

Resultados

Os resultados comparativos das intervenções para o tratamento de melanoma irresssecável ou metastático foram medidos em NNT, considerando o horizonte de tempo de 12 meses. Os valores de NNT obtidos estão apresentados na Tabela 2.

Os resultados demonstraram que a associação de cobimetinibe e vemurafenibe proporcionou menor valor de NNT em relação a seus comparadores (redução de aproximadamente 6% em relação ao comparador com segundo menor NNT – trametinibe + dabrafenibe). O menor valor de NNT sugere que a associação de cobimetinibe e vemurafenibe apresenta uma menor necessidade de pacientes serem tratados para se observar um caso de sucesso com a terapia, quando comparada aos outros regimes de tratamento que resultaram em valores superiores de NNT. Os pacientes que apresentam maior NNT irão, em teoria, desperdiçar um maior número de recursos para a obtenção de um caso de sucesso no tratamento.

Tabela 2. Resultados de NNT (a partir da SLP de cada comparador)

	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.

Discussão

O estudo teve o objetivo de avaliar e comparar a eficiência clínica, medida por meio do NNT da associação de cobimetinibe e vemurafenibe em comparação a outras opções terapêuticas para melanoma irresssecável ou metastático, positivo para mutação BRAF^{V600}, sem tratamento sistêmico prévio para a doença. Por meio dos resultados, foi possível observar que o NNT da associação de cobimetinibe e vemurafenibe foi o menor quando comparado aos outros valores, concluindo a menor necessidade de pacientes tratados para se observar um caso de sucesso com a terapia. Esse resultado é reflexo de melhores valores clínicos de eficácia em relação a NNT no horizonte de tempo de 12 meses.

Vale ressaltar que este estudo é o primeiro com uma análise em NNT para comparação desses medicamentos. Como limitações e pontos de possíveis críticas, existem alguns fatores que devem ser descritos. A utilização da SLP como o desfecho clínico selecionado para a análise foi justificada pela ausência de dados de SG para todos os comparadores avaliados. Além disso, de um ponto de vista clínico, a SLP foi o desfecho primário avaliado em todos os estudos cujos dados foram coletados para os medicamentos biológicos analisados (Ascierto *et al.*, 2016; McArthur *et al.*, 2014; Hauschild *et al.*, 2012; Larkin *et al.*, 2015; Robert *et al.*, 2015), sendo, portanto, o desfecho mais adequado e selecionado para essa metodologia.

Além disso, é importante destacar que todos os valores e cálculos realizados nesta análise foram baseados em dados obtidos de estudos clínicos e não necessariamente refletem a realidade terapêutica e clínica de pacientes na prática. Portanto, a dimensão dos resultados não deve ser interpretada em valores absolutos.

Adicionalmente, como descrito na metodologia, foram considerados apenas os medicamentos cujos estudos clínicos pivotais apresentaram dados de eficácia específicos para a população de pacientes com mutação BRAF positivo. O estudo pivotal do pembrolizumabe, apesar de ter pacientes BRAF mutado, tinha critérios de inclusão diferentes do restante das terapias aqui analisadas, o que ocasionou uma subpopulação com BRAF mutado em tratamento na primeira linha diferente das demais (no estudo Keynote006 os pacientes BRAF mutado só poderiam utilizar pembrolizumabe como tratamento de primeira linha se não tivessem fatores de mau prognóstico, como DHL aumentado e doença sintomática ou de rápida progressão). Além disso, o estudo não apresentou resultados de mediana de SLP para população BRAF mutada (Robert *et al.*, 2015) – informação necessária para o cálculo do NNT com a mesma metodologia realizada para os demais comparadores. Assim, o pembrolizumabe, apesar de apresentar indicação ampla para tratamento de melanoma irresssecável ou metastático, foi excluído do estudo,

sendo considerado com uma outra limitação apontada nesta análise de comparação.

Entretanto, como mencionado anteriormente, na ausência de dados farmacoeconômicos de NNT, este estudo apresenta valor e peso como pioneiro para novas análises para o tratamento de pacientes com melanoma irresssecável ou metastático com mutação BRAF^{V600}, em primeira linha de tratamento. Portanto, apesar de algumas limitações em questões metodológicas, essa análise permite uma avaliação geral para o âmbito oncológico de melanoma metastático ou irresssecável com mutação BRAF, sendo uma possível ferramenta durante o processo de tomada de decisão de gestores para adoção de novas tecnologias aos sistemas de saúde brasileiros.

Conclusão

O câncer de pele é o mais frequente no Brasil e corresponde a 25% de todos os tumores malignos registrados no País. O melanoma representa 4% das neoplasias malignas do órgão, sendo a mais grave delas devido à sua alta possibilidade de metástase (Ministério da Saúde, 2015).

Quanto ao ônus econômico da 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 (Ministério da Saúde, 2015) dos medicamentos utilizados nessa etapa do tratamento (Paulo *et al.*, 2011).

Nesse sentido e considerando ainda que os sistemas de saúde enfrentam desafios em suas gestões decorrentes do aumento crescente da utilização de recursos e gastos, a adoção de opções terapêuticas economicamente favoráveis é o mais recomendado no contexto de saúde atual. Dessa forma, são necessárias alternativas terapêuticas que visem à integralidade da assistência farmacêutica de pacientes com melanoma BRAF com mutações V600 e, sobretudo, à sustentabilidade do sistema.

A associação de cobimetinibe e vemurafenibe no tratamento de paciente com melanoma irresssecável ou metastático, positivo para mutação BRAF^{V600} sem tratamento sistêmico prévio para a doença, apresenta resultados favoráveis em termos de NNT quando comparados às outras opções terapêuticas incluídas nessa análise disponíveis no mercado brasileiro para essa mesma indicação.

Referências bibliográficas

- 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):1248-60.

- 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.
- 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.
- Brown MP, Long GV. 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.
- Bucheit AD, Davies MA. Emerging insights into resistance to BRAF inhibitors in melanoma. *Biochem Pharmacol.* 2014;87(3):381-9.
- 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.
- Hall RD, Kudchadkar RR. Braf mutations: Signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control.* 2014;21:221-30.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, 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.
- 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. Disponível em: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2008/.
- Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(20):1867-76.
- 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.
- Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: Molecular Pathogenesis and Therapeutic Management. *Mol Cell Pharmacol.* 2014;6(3):228.
- Maharaj R. Adding cost to NNT: the COPE statistics. *ACP J Club.* 2008;148(1):pA8.
- 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.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016 – Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015. 122 p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Pele – Melanoma [Internet]. 2017. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma.
- 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.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Melanoma – NCCN Practice Guidelines in Oncology v. 2.2016. 2016.
- Paulo S, Reynaldo B, Sant J, Pereira De Souza A, Mattedi AP, Corrêa MP, et al. An estimate of the cost of treating non-melanoma skin cancer in the state of. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2011 [cited 2017 Jun 19];86(4):657-62. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n4/v86n4a05.pdf>.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Zelboraf (vemurafenibe) [Bula]. 2014. p. 1-20.
- 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.
- 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* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 Jan [cited 2017 May 11];372(1):30-9. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1412690>.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2015 Jun 25 [cited 2016 Dec 5];372(26):2521-32. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1503093>.
- 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; 2008:1897-951.
- Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet.* 2005;365(9460):687-701.