



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Carolina Maia dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inibidores PD-1/PD-L1 no tratamento do cancro” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Fátima Canedo, da Dra. Rosa Cartaxo e do Professor Doutor Jorge Salvador e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Carolina Maia dos Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inibidores PD-I/PD-L1 no tratamento do cancro” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Fátima Canedo, da Dra. Rosa Cartaxo e do Professor Doutor Jorge Salvador apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Ana Carolina Maia dos Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015233530, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Inibidores PD-I/PD-L1 no tratamento do cancro” apresentados à Faculdade de Farmácia de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer informação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de setembro de 2020.

Ana Carolina Maia dos Santos

(Ana Carolina Maia dos Santos)

Agradecimentos

Ao meu Pai, sei que teria muito orgulho em mim neste momento.

À minha Mãe, pelo apoio incondicional e por todo o esforço realizado para que pudesse concretizar os meus objetivos.

A toda a minha família, por acreditarem sempre em mim.

Aos amigos de sempre e àqueles que tive a oportunidade de conhecer durante este percurso.

Ao Professor Doutor Jorge Salvador, pela orientação na realização da monografia e por todos os conselhos.

À Dra. Fátima Canedo e a toda a equipa da Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do Infarmed, pela amabilidade, pelos 3 meses de aprendizagem e por todas as oportunidades.

À Dra. Rosa Cartaxo, pelo carinho com que me recebeu, por todos os ensinamentos transmitidos e pela confiança que depositou em mim.

À Dra. Luzia e ao Dr. Vítor pela simpatia, disponibilidade e paciência demonstradas.

A Coimbra, a minha cidade, e a todas as memórias aqui vividas.

Obrigada!

Índice

Capítulo I – Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Lista de Abreviaturas	6
1. Introdução.....	7
2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	7
2.1. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos	8
3. Análise SWOT	9
3.1. Pontos Fortes	10
3.1.1. Acolhimento/Integração.....	10
3.1.2. Sistema de gestão da qualidade (SGQ).....	10
3.1.3. Autonomia e responsabilidade	11
3.1.4. Competências desenvolvidas	11
3.2. Pontos Fracos	12
3.2.1. Fluxo de trabalho irregular.....	12
3.2.2. Duração do estágio	12
3.3. Oportunidades	13
3.3.1. Boletim de Farmacovigilância.....	13
3.3.2. Participação em eventos do Infarmed.....	13
3.3.3. Reunião de articulação PRAC/CHMP/CMDh	14
3.4. Ameaças.....	14
3.4.1. Submissão de pedidos de avaliação de forma incompleta pelos TAIM	14
3.4.2. Défice de Recursos Humanos.....	15
3.4.3. Pandemia COVID-19	15
4. Considerações Finais	16
Bibliografia	17
Anexo	18

Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	20
1. Introdução.....	21
2. Farmácia Cortesão	22
3. Análise SWOT	23
3.1. Pontos Fortes	23
3.1.1. A Equipa.....	23
3.1.2. Diversidade das funções desempenhadas.....	24
3.1.3. Heterogeneidade dos utentes.....	25
3.1.4. Relação Farmacêutico-Utente.....	25
3.2. Pontos Fracos	26
3.2.1. Preparação de Medicamentos Manipulados.....	26
3.2.2. Participação em Formações	26
3.3. Oportunidades	27
3.3.1. Estágio de Verão	27
3.3.2. Prestação de serviços	27

3.4. Ameaças.....	28
3.4.1. Medicamentos esgotados.....	28
3.4.2. Problemas nas prescrições.....	28
4. Casos Clínicos.....	29
5. Considerações Finais.....	31
Bibliografia.....	32

Capítulo III – Monografia "Inibidores PD-I/PD-LI no tratamento do cancro"

Lista de Abreviaturas.....	34
Resumo.....	36
Abstract.....	37
1. Introdução.....	38
2. PD-I e o seu ligando PD-LI.....	39
2.1. Estrutura e função.....	39
2.2. Mecanismo PD-I/PD-LI.....	41
3. Inibidores PD-I e PD-LI.....	42
3.1. Inibição da via PD-I/PD-LI.....	42
3.2. Fármacos aprovados pela FDA.....	43
3.2.1. Cemiplimab (Libtayo [®] , Regeneron Pharmaceuticals).....	43
3.2.2. Nivolumab (Opdivo [®] , Bristol-Myers Squibb).....	44
3.2.3. Pembrolizumab (Keytruda [®] , Merck & Co/MSD).....	47
3.2.4. Atezolizumab (Tecentriq [®] , Genetech/Roche).....	50
3.2.5. Avelumab (Bavencio [®] , Merck/KGaA/Pfizer).....	51
3.2.6. Durvalumab (Imfinzi [®] , Medimmune/AstraZeneca).....	52
3.3. Combinação com outras estratégias terapêuticas.....	52
3.3.1. Quimioterapia.....	53
3.3.2. Radioterapia.....	53
3.3.3. Outros inibidores dos <i>immune checkpoints</i>	54
3.3.4. Terapias alvo.....	54
3.4. Problemas de segurança na sua utilização.....	57
4. PD-LI como biomarcador.....	59
5. Conclusões e Perspetivas Futuras.....	61
Bibliografia.....	63

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.



Lista de Abreviaturas

CHMP	Comité dos Medicamentos de Uso Humano
CMDh	Grupo de Coordenação para Procedimentos por Reconhecimento Mútuo e Descentralizados
DGRM	Direção de Gestão de Risco do Medicamento
DHPC	Comunicação Dirigida a Profissionais de Saúde
DRHFP	Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
ME	Material Educacional
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MMR	Medidas de Minimização do Risco
OMS	Organização Mundial de Saúde
PGR	Plano de Gestão de Risco
PRAC	Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância
RAM	Reação Adversa a Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão da Qualidade
SIGQ	Sistemas de Informação da Gestão da Qualidade
SWOT	do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>
TAIM	Titular de Autorização de Introdução no Mercado

I. Introdução

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) distingue-se das restantes faculdades de farmácia por permitir aos alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) a realização de um segundo estágio curricular noutros setores do mercado farmacêutico, para além de Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Farmacovigilância é definida como a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, conhecimento e prevenção de reações adversas ou de outros problemas relacionado com os medicamentos (WHO, [s.d.]). Esta foi uma das áreas mais recentemente abordadas no MICF, na unidade curricular de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, despertando a minha curiosidade e interesse em aprofundar os meus conhecimentos, razão pela qual optei pela realização do estágio na Direção de Gestão de Risco do Medicamento (DGRM).

O presente relatório tem como objetivo descrever o meu estágio, que decorreu de 6 de janeiro de 2020 a 11 de março de 2020, na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), sob orientação da Dra. Fátima Canedo, recorrendo a uma análise crítica através de um modelo SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) (Figura 2). Esta análise engloba uma dimensão interna da qual fazem parte os Pontos Fortes e Pontos Fracos, e uma dimensão externa representada pelas Oportunidades e Ameaças.

2. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Fundada em 1993, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. localiza-se no Parque da Saúde, em Lisboa. O Infarmed é um instituto público cuja missão é a regulação e supervisão dos setores de medicamentos de uso humano e produtos de saúde (dispositivos médicos, produtos de higiene corporal e cosméticos), de forma a garantir o acesso, por parte dos profissionais de saúde e cidadãos, de medicamentos e produtos de saúde com qualidade, eficácia e segurança. É um organismo com autonomia administrativa, financeira e património próprio, integrado na administração indireta do Estado Português, sob a tutela do Ministério da Saúde (INFARMED, 2013).

Relativamente à organização, o Infarmed é constituído por 5 Órgãos e 14 Unidades Orgânicas, agrupadas consoante desempenhem funções de negócio ou de suporte, como se apresenta na Figura I (INFARMED, 2019).

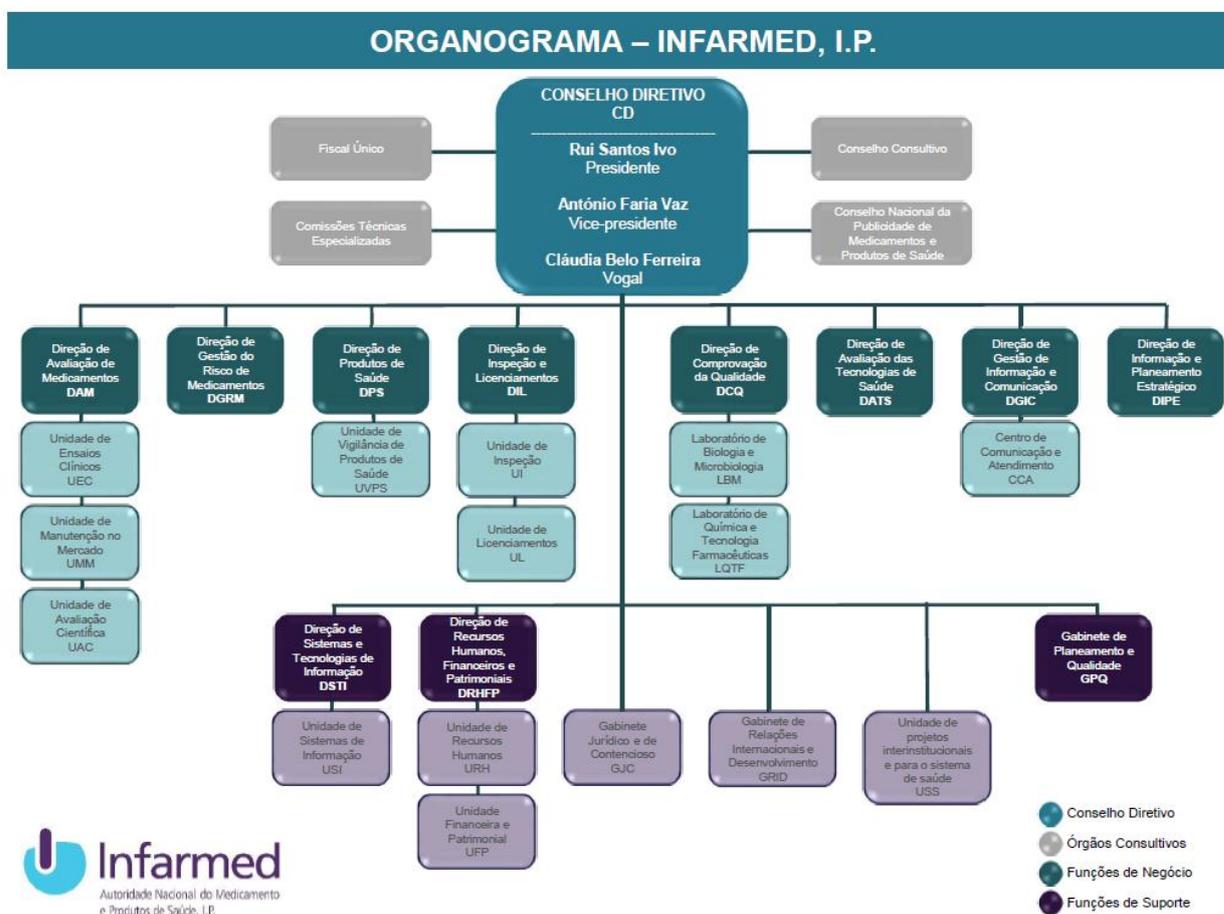


Figura I. Organograma do INFARMED, I.P. [Acedido a 4 de maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>.

2.1. Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

A DGRM está incluída na lista de Unidades Orgânicas com funções de negócio (INFARMED, 2019) e é constituída por duas equipas coordenadas pela Dra. Fátima Canedo: a Equipa de Gestão de Risco e Implementação de Medidas de Minimização de Risco e a Equipa de Gestão do Sistema Nacional de Farmacovigilância e Gestão do Sinal.

Compete à DGRM assegurar a coordenação e funcionamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância, assegurar a monitorização do perfil de segurança de medicamentos, proporcionar a divulgação da informação de segurança, quer a profissionais de saúde, quer ao público em geral, entre muitas outras funções (INFARMED, 2019).

No meu estágio na DGRM, fui inserida na primeira equipa, com foco nas medidas de minimização do risco (MMR). As MMR têm como objetivo a prevenção/redução da ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) ou a redução da gravidade/impacto da ocorrência destes efeitos indesejáveis (EMA, 2017). Existem as MMR de rotina que incluem, entre outras, alteração ao Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI), tamanho da embalagem e estatuto legal do medicamento, que têm como objetivo reduzir os riscos na prescrição, dispensa e utilização dos medicamentos. Por vezes, podem existir riscos que, para serem eficazmente reduzidos, necessitam de medidas adicionais. Nestas medidas adicionais de minimização do risco incluem-se os Materiais Educacionais (ME), que podem ter como público alvo tanto profissionais de saúde como doentes, e as Comunicações Dirigidas a Profissionais de Saúde (DHPCs) (EMA, 2017, PÊGO *et al.*, 2019).

3. Análise SWOT

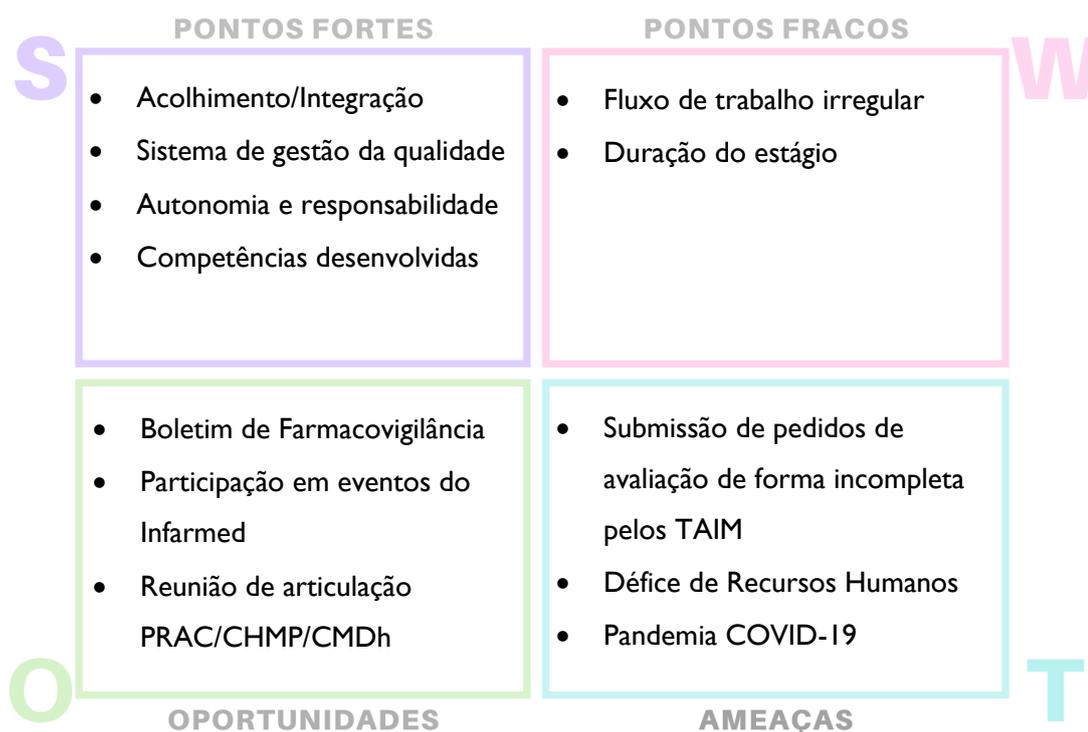


Figura 2. Representação esquemática da análise SWOT referente ao Estágio Curricular realizado no INFARMED I.P.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Acolhimento/Integração

A integração inicial dos estagiários no INFARMED, I.P. foi realizada pelo Dr. José Viana, em representação da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), que conduziu uma sessão de acolhimento onde foi apresentada a história da instituição, a sua organização estrutural, as áreas de atuação bem como as instalações. Foi elucidado o funcionamento do estágio, nomeadamente as normas a cumprir e as regras na utilização das plataformas a que temos acesso. Toda a informação referida na sessão encontra-se no Manual de Acolhimento fornecido aos estagiários, que se revelou muito útil, principalmente nesta fase inicial, em que tudo é novo e há muito a assimilar. A manhã terminou com o encaminhamento dos estudantes para o respetivo departamento.

Na DGRM, o acolhimento inicial, pela orientadora Dra. Fátima Canedo, e a integração na equipa foram igualmente um ponto forte do estágio. Durante a primeira semana, tive acesso a uma formação inicial (Anexo I), no qual contactei diretamente com cada um dos membros das diferentes equipas da DGRM, tendo sido posteriormente colocada na Equipa de Gestão de Risco e Implementação de Medidas de Minimização do Risco. Deste modo, a formação permitiu-me conhecer as funções da DGRM no seu todo, assim como toda a equipa, facilitando a integração na mesma, e foi essencial na aquisição dos conceitos que viria a aplicar no meu trabalho. Adicionalmente, a minha receção na DGRM incluiu a atribuição de uma zona de trabalho (secretária equipada com computador e telefone), de um número mecanográfico institucional e respetiva *password* que permitem o acesso às bases de dados e às variadas plataformas do Infarmed e de um endereço de correio eletrónico e extensão telefónica.

Todos estes fatores fazem deste ponto, um ponto forte, na medida em que me foram concedidas todas as condições para que o estágio decorresse da melhor maneira.

3.1.2. Sistema de gestão da qualidade (SGQ)

Um SGQ funcional é uma mais valia em qualquer organização e está na base do processo de melhoria contínua. Ao longo dos 3 meses de estágio, a plataforma Sistemas de Informação da Gestão da Qualidade (SIGQ) foi essencial no desempenho das minhas funções, pois era nesta plataforma que se encontravam descritos os procedimentos, as instruções de trabalho e os modelos de resposta a enviar por e-mail ao diretor da DGRM e aos titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM). Faz também parte do SGQ o registo dos

vários passos realizados na avaliação dos ME e validação de DHPCs, bem como o registo de não conformidades, permitindo melhor gestão do tempo e possibilitando, com a análise destes dados, uma reflexão do que pode ou não estar a falhar, contribuindo assim para constante melhoria.

Todos os documentos que fazem parte do SIGQ são periodicamente revistos. Inclusive, uma das tarefas que desempenhei consistiu na atualização de um documento que contém os acessos a *guidelines*, circulares, decretos de lei, entre outros. A revisão dos documentos, que devem estar na sua forma mais completa e perceptível, é preponderante pois tem um impacto direto na realização das atividades, aplicando-se assim, novamente, o conceito de melhoria contínua.

3.1.3. Autonomia e responsabilidade

Desde o início do estágio que me foi dada autonomia na realização das atividades, o que por um lado aumenta a responsabilidade na execução das tarefas e por outro representa um voto de confiança nas competências dos estagiários. A atribuição do endereço de correio eletrónico contribuiu para a minha autonomia, uma vez que me permitia estar a par dos mesmos assuntos que toda a equipa e comunicar com a mesma. Era também através deste endereço que comunicava com os TAIM, o que representa uma responsabilidade acrescida, pois muitas vezes eram colocadas questões e pedidos de esclarecimento que devem ser respondidos de forma clara, assim como as propostas de alteração devem estar devidamente fundamentadas. Paralelamente, era necessária gestão consciente do tempo e a priorização de tarefas, de forma a cumprir os prazos estabelecidos.

Acredito que este sentido de responsabilidade e autonomia concedidos contribuíram para a evolução do meu desempenho.

3.1.4. Competências desenvolvidas

Por último, mas não menos importante, considero como um ponto forte deste estágio o fortalecimento de competências que contribuíram para o meu desenvolvimento enquanto profissional. As mais evidentes englobam a utilização de aplicações informáticas, incluindo as mais simples como o *Microsoft Word* ou *Excel*.

Destaco o apuramento das minhas capacidades de comunicação e a adequação do discurso a diferentes públicos-alvo. No trabalho que desenvolvi, uma das componentes sob avaliação incluía a linguagem utilizada, que deve ter um carácter científico nos documentos destinados a profissionais de saúde, e conter termos mais simples e acessíveis nos destinados aos doentes, tal como se verifica nas diferenças entre o RCM e o FI.

Foi também possível explorar a utilização da língua inglesa no contexto de trabalho, nomeadamente com a comunicação através de *e-mail* com TAIM internacionais. Adicionalmente, uma grande parte dos documentos de suporte eram em inglês, contribuindo para o enriquecimento do meu vocabulário com termos mais específicos da área da saúde.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Fluxo de trabalho irregular

Apesar de estar envolvida na avaliação/validação de diversos ME e DHPCs, devido aos períodos de espera de resposta do TAIM a pedido de elementos ou a propostas de alterações, surgem momentos em que a carga de trabalho se torna reduzida e que se podem prolongar durante alguns dias. Por outro lado, essas respostas podem chegar em simultâneo, surgindo a necessidade da priorização de tarefas de modo a cumprir os prazos, como referido anteriormente.

Gostaria de salientar que, durante os dias com reduzido fluxo de trabalho, os membros da equipa sempre se mostraram disponíveis a introduzir-me a novas temáticas e a discutir situações mais particulares, o que sem dúvida contribui para o enriquecimento desta experiência.

3.2.2. Duração do estágio

A duração do estágio surge como um ponto fraco por não ser totalmente compatível com o trabalho desenvolvido, na medida em que, salvo um ou outro caso, não foi possível acompanhar uma tarefa desde o início até ao fim, que consiste no envio do e-mail de concordância ao TAIM e posterior migração do ME ou DHPC no sítio do Infarmed – Infomed. Na maioria dos casos com que contactei, a data de implementação definida no Plano de Gestão de Risco (PGR) não é uma data em concreto, mas sim definida após um determinado período desde a aprovação da entidade reguladora (p.ex. 3 meses após aprovação). Este facto, aliado

ao tempo despendido pelos TAIM na resposta ao Infarmed, resulta no prolongamento de todo o processo. Por outro lado, dado todo o período de aprendizagem e familiarização com as tarefas, o término de estágio coincide com o momento em que o estagiário apresenta superior destreza no desenvolvimento das atividades.

Adicionalmente, a curta duração do estágio não permitiu explorar, de forma mais aprofundada, outras áreas de atuação da DGRM.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Boletim de Farmacovigilância

O Boletim de Farmacovigilância é uma publicação mensal do Infarmed, destinada a profissionais de saúde, que contém informação acerca dos efeitos adversos de medicamentos autorizados, tanto a nível nacional como europeu, e onde é comunicada informação detalhada sobre alertas de segurança emitidos pelo Infarmed (INFARMED, 2020). A elaboração do boletim faz parte das responsabilidades da DGRM e assim surgiu a oportunidade de escrever um artigo, em conjunto com a minha colega estagiária. Na edição de janeiro de 2020, podemos encontrar o artigo, denominado “Tofacitinib (Xeljanz[®]) – novas recomendações de utilização” (Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3591914/Boletim+de+Farmacovigil%C3%A2ncia/f725ecc3-0e8e-06f4-aa2d-3fe2ffed7bf?version=1.1>), que tem como objetivo alertar os profissionais para um novo risco da utilização deste medicamento e consequentes alterações nas recomendações de utilização. A participação no Boletim de Farmacovigilância permitiu-me deixar a minha marca como estagiária da DGRM.

3.3.2. Participação em eventos do Infarmed

No Infarmed, decorrem eventos de diversas naturezas e, enquanto estagiária, foi possível assistir a alguns deles. A celebração do aniversário dos 27 anos do Infarmed, decorrida a 15 de janeiro de 2020, foi marcada pela presença e intervenção de grandes personalidades da saúde e incluiu também palestras onde foram abordados temas como a Medicina de Precisão e o papel da Inteligência Artificial na Medicina.

Surgiu também a oportunidade de assistir a uma sessão de esclarecimento para jovens médicos, onde lhes foi dado a conhecer o Infarmed e explorado o papel de cada direção, o que me permitiu também a mim conhecer com maior profundidade os vários departamentos.

Na exposição proporcionada pela DGRM, destaco a sensibilização para a importância da notificação de reações adversas a medicamentos (RAM), com a demonstração da utilização do Novo Portal RAM.

A manhã informativa é um evento que tem como objetivo o esclarecimento de determinadas temáticas e estava programada a realização de uma destas sessões, promovida pela DGRM, durante o período de estágio. Infelizmente foi adiada por implicar um grande ajuntamento de pessoas, o que se tornou desaconselhado devido à situação que vivemos atualmente. Ainda assim, foi possível participar na sua organização ao colaborar na preparação de apresentações *PowerPoint*, o que permitiu não só a aquisição de conhecimentos como também um contacto mais próximo com outros membros da DGRM.

3.3.3. Reunião de articulação PRAC/CHMP/CMDh

O Comité de Avaliação de Risco em Farmacovigilância (PRAC) foi criado com o objetivo de conferir um papel central à Farmacovigilância a nível europeu e é responsável por providenciar recomendações a questões relacionadas com atividades de farmacovigilância e sistemas de gestão de risco (PÊGO *et al.*, 2019).

Na DGRM, duas das colaboradoras são representantes de Portugal no PRAC, com as funções de membro e *alternate*, e concederam-me a oportunidade de assistir à reunião de articulação com o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) e o Grupo de coordenação para procedimentos por reconhecimento mútuo e descentralizados (CMDh), onde foram abordadas temáticas que seriam posteriormente discutidas a nível do PRAC. A participação nesta reunião permitiu-me contactar com outros profissionais do Infarmed e abordar uma outra vertente da Farmacovigilância que não fazia diretamente parte do plano de estágio.

3.4. Ameaças

3.4.1. Submissão de pedidos de avaliação de forma incompleta pelos TAIM

Na submissão de pedidos de avaliação de DHPCs e ME, há um conjunto de informações que devem constar no *e-mail*, bem como documentos de apoio necessários para avaliação dos mesmos. Apesar das instruções fornecidas, grande parte dos pedidos submetidos apresentam-

se incompletos, surgindo a necessidade de solicitar a informação em falta. Estas falhas tornam o todo o processo muito mais moroso. Este ponto surge como uma ameaça na medida em que o tempo entre o pedido de elementos e a resposta do TAIM pode significar a impossibilidade do acompanhamento do processo até ao fim, considerando a duração do estágio.

3.4.2. Défice de Recursos Humanos

Durante o estágio na DGRM, foi notória a escassez de recursos humanos relativamente à elevada carga de trabalho. Na base desta ameaça, está a limitada abertura de concursos públicos para a contratação de novos colaboradores, dadas as restrições orçamentais, consequência da situação económica do país. Apesar do esforço notório das colaboradoras para a realização das inúmeras tarefas por que são responsáveis, torna-se quase impossível o cumprimento de todos os prazos estabelecidos.

3.4.3. Pandemia COVID-19

A 2 de março de 2020 registaram-se os primeiros casos do novo coronavírus em Portugal. Com o número de infetados a aumentar, por questões de segurança, o Conselho Diretivo proclamou o término antecipado do estágio, no dia 11 de março de 2020, a duas semanas da data inicialmente estabelecida. Desta forma, não foi possível continuar a acompanhar os processos em que estava envolvida. Inclusivamente, no dia anterior, tinha recebido a resposta de dois TAIM, uma relativa a um pedido de elementos e outra à proposta de avaliação de ME. Ficou também comprometida a visita às instalações do Laboratório do Infarmed, um laboratório de referência para a comprovação da qualidade de medicamentos.

4. Considerações Finais

Sem dúvida, é de louvar a oportunidade de estagiar no INFARMED, I.P., uma das melhores agências regulamentares a nível europeu. Nesta experiência, fui orientada por profissionais altamente competentes, que me transmitiram conhecimentos e valores que certamente farão a diferença no meu futuro como profissional de saúde.

Gostaria de realçar a preparação dos alunos durante estes 5 anos de curso, que se reflete no momento da aplicação dos conhecimentos em contexto real. As unidades curriculares de Farmacovigilância e Farmacoepidemiologia, Assuntos Regulamentares do Medicamento, Gestão e Garantia de Qualidade, Farmacologia I e II foram algumas das que coloquei em prática durante o estágio e que facilitaram a minha integração no trabalho.

Termino o estágio em Farmacovigilância com maior sensibilidade para a importância da notificação de RAMs que, por contribuírem para a determinação do perfil de segurança de medicamentos, têm um impacto direto na segurança da utilização dos mesmos. Há também que enfatizar o papel essencial dos ME e DHPCs que, por vezes, infelizmente, por motivos externos ao Infarmed, não chegam ao seu destinatário ou não são analisados com a importância que merecem, diminuindo a eficácia destas medidas adicionais de minimização do risco.

Bibliografia

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 2)**. (2017). [Acedido a 28 maio de 2020]. Disponível na Internet: www.ema.europa.eu

INFARMED, I. P. - **Sobre o Infarmed**. (2013). [Acedido a 4 maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>

INFARMED, I. P. - **Estrutura e organização - INFARMED, I.P.**. (2019). [Acedido a 4 maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>

INFARMED, I. P. - **Boletim de Farmacovigilância - INFARMED, I.P.** (2020). [Acedido a 28 junho de 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/boletim-de-farmacovigilancia

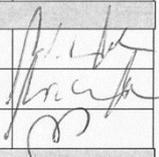
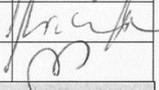
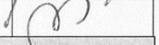
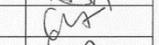
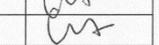
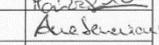
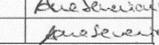
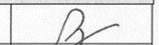
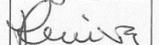
PÊGO, A., COSTA PEREIRA, A. DA, ARAÚJO, A., SEVERIANO, A. I., MACEDO, A., ANES, A. M., SILVA, A. M., MOREIRA, A., PARÓLA, A., DUARTE, A. P., MARTINS, A. P., MARTINS, A. S., FARIA VAZ, A., LOURENÇO, A., GOUVEIA, A. M., VILA REAL DE ARAÚJO, A., TORRE, C., RIBEIRO, C. F., MONTEIRO, C., MOUSINHO, C., COSTA, E. F., PAULINO, E., SANTOS, E., BRAGANÇA, F., CANEDO, F., HERGY, F., VAZ, F., BATEL MARQUES, F., TEIXEIRA, F., FARINHA, H., COUTO, H., MELO, H., RIBEIRO, I. V., SANTOS, I. F., SEVES, I., MARQUES, J. I., NABAIS, J. M. V., POLÓNIA, J., RODRIGUES, J. A., CARVALHAL, J., GUERRA, L. N., MATOS, L., PINHEIRO, L., BARATA, L. T., FERREIRA, L., MELO, M., PEDRO, M., SILVA, M., GUIMARÃES, M., SOARES, M. A., MACHADO, M. C., ROSA, M. R. P., FONSECA, M., ROSA, M. M., ANTUNES, M., MARQUES, N., SOUSA-FERREIRA, P. B., SILVA, P. M., CARMONA, R., ALVES, R. C. M., POMBAL, R., SANTOS IVO, R., MADALENO, S., DUARTE, S., MARTINS, S. O., RAMOS, S., ARAÚJO, V., MARIA, V. A. - **Farmacovigilância em Portugal: 25 anos**. 1ª edição. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., 2019. ISBN 978-989-8369-16-1.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Pharmacovigilance**. [Acedido a 1 maio de 2020]. Disponível na Internet: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/.

Anexo

Anexo I – Plano de Formação

FORMAÇÃO INICIAL – 06/01/2020 – 31/03/2020
Ana Carolina Santos

COMPONENTE TEÓRICA				
Área de Formação	Formador	Data/Período		Rubrica do formador
GERAL				
Acolhimento e apresentação do Serviço	Fátima Canedo	06/01	Tarde	
Regulamentação e legislação	Fátima Canedo	06/01	Tarde	
Sistema de Gestão da Qualidade	Magda Pedro	07/01	Manhã	
Gestão de Risco e Implementação de MMR				
Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)	Ana Sofia Martins	07/01	Tarde	
Plano de gestão do Risco (PGR)	Sílvia Duarte	08/01	Manhã	
Estudos de Segurança Pós Autorização (PASS)	Sílvia Duarte	08/01	Manhã	
PRAC	Márcia Silva	07/01	Tarde	
Comunicações aos Profissionais de Saúde (dhpc)	Ana Severiano	08/01	Tarde	
Materiais educacionais	Ana Severiano	08/01	Tarde	
Gestão do SNF e Gestão Sinal				
Gestão do Sinal (EPITT)	Fátima Bragança	10/01	Tarde	
Receção e análise de notificações de RAM enviadas por PS e Utentes - Portal RAM	Cristina Mousinho	09/01	Manhã	
Pesquisa de RAM	Fatima Herjy	09/01	Tarde	
Receção de XML G/NG - Verificação duplicados	Sandra Queiroz Alice Moedas	10/01	Tarde	
NUI/RA	Cristina Mousinho	09/01	Manhã	
Comunicações aos Profissionais de Saúde / Utentes – Circulares Informativas	Adriana Gamboa	10/01	Manhã	
COMPONENTE PRÁTICA – Equipa Gestão do Risco e implementação de MMR				

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Farmácia Cortesão

Lista de Abreviaturas

ANF	Associação Nacional das Farmácias
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FC	Farmácia Cortesão
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MMR	Medidas de Minimização do Risco
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
PNV	Plano Nacional de Vacinação
SWOT	do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>

I. Introdução

A Farmácia Comunitária é, frequentemente, o primeiro local procurado pelo utente, por questões de saúde. Esta proximidade deve-se à confiança depositada nos farmacêuticos, cujo papel como profissional de saúde se encontra centrado na saúde e bem-estar do utente, assegurando a qualidade, efetividade e segurança do tratamento. Enquanto agente de saúde pública, faz parte das responsabilidades do farmacêutico a consciencialização para o uso racional do medicamento, o aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico, bem como a advertência para possíveis reações adversas e interações medicamentosas (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2015).

Após quatro anos e meio de aprendizagem teórica, no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), o estágio em farmácia comunitária representa o momento em que os estudantes podem colocar em prática todos os conhecimentos adquiridos durante o seu percurso académico. Muitas vezes, o estágio contempla o primeiro contacto com o quotidiano do farmacêutico. Neste período, são aprimoradas as competências que transformam o aluno num profissional competente.

No presente relatório, é realizada uma análise crítica do meu percurso como estagiária na Farmácia Cortesão (FC). O estágio decorreu sob a orientação da Dra. Rosa Cartaxo, entre os meses de maio e setembro de 2020, perfazendo um total de 640h. A análise é elaborada, recorrendo ao modelo SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), que engloba uma dimensão interna da qual fazem parte os Pontos Fortes e Pontos Fracos, e uma dimensão externa representada pelas Oportunidades concedidas e Ameaças verificadas (Figura 2).

2. Farmácia Cortesão

Fundada em 1904, a Farmácia Cortesão tem como principal missão a prestação de serviços de saúde de excelência, com foco na melhoria da qualidade de vida dos seus utentes. Localiza-se em São Silvestre, uma localidade nos arredores de Coimbra, estando inserida numa zona estratégica pela proximidade a um restaurante, pastelaria, supermercado e hotel, o que se reflete em maior afluência de pessoas.

A área de atendimento ao público é composta por quatro balcões, encontrando-se, atualmente, apenas três em funcionamento de forma a limitar o número de utentes na farmácia, em simultâneo. O gabinete de atendimento personalizado é utilizado para a realização da medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, consultas de podologia e nutrição, assim como para a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e injetáveis, ao abrigo do protocolo da Associação Nacional das Farmácias (ANF).

A equipa técnica da FC é constituída pela Dra. Rosa Cartaxo, diretora técnica e proprietária, pela Dra. Teresa Nunes e Dra. Luzia Tavares, farmacêuticas, e por dois técnicos de farmácia, Dr. Vítor Silva e Dra. Cátia Silva.



Figura 1. Fotografia do exterior da Farmácia Cortesão.

3. Análise SWOT



Figura 2. Representação esquemática da análise SWOT referente ao Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Cortesão.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. A Equipa

O estágio curricular na FC iniciou-se a 5 de maio de 2020, poucos dias após a declaração do término do estado de emergência, devido à Pandemia COVID-19. Dada a situação atual, a FC encontra-se dividida em dois turnos, de forma a diminuir o risco numa possível contaminação, que teria como consequência o comprometimento dos serviços da farmácia. Desta forma, fui inserida na equipa constituída pela Dra. Rosa, Dra. Luzia e o Dr. Vítor.

Desde logo, fui informada do plano de contingência da farmácia e foi fornecido todo o equipamento de proteção individual (EPI) (máscara cirúrgica, luvas, desinfetantes), de forma a estar protegida e a proteger os outros.

É notável o ambiente acolhedor e repleto de boa disposição que se vive na FC e que, sem dúvida, facilitou a minha integração na equipa. Destaco, também, a disponibilidade demonstrada na resposta às minhas questões, no auxílio, sempre que necessário, e na

transmissão de conhecimentos, assim como o interesse na minha aprendizagem, ao ser envolvida em diferentes tarefas.

As relações de trabalho estabelecidas entre a equipa e o estagiário têm grande impacto na aprendizagem. Assim, o acompanhamento diário foi essencial para a minha evolução e aumento de confiança no desenvolvimento das tarefas. Uma excelente equipa, aliada a um bom ambiente, faz deste um dos pontos fortes do meu estágio em farmácia comunitária.

3.1.2. Diversidade das funções desempenhadas

Ao longo de quatro meses de estágio, considero que fui exposta ao verdadeiro ritmo de trabalho de um farmacêutico comunitário, desempenhando uma série de atividades distintas, entre elas:

- Realização e receção de encomendas e arrumação de produtos. Estas são atividades basilares e que condicionam o funcionamento de toda a farmácia. O estágio na FC inicia-se com a execução destas tarefas, permitindo a familiarização com os medicamentos e com o seu local próprio, facilitando posteriormente na fase do atendimento.
- Atendimento ao público. É, certamente, a função mais desafiante e diversificada. Inicialmente de forma observacional, ao longo do tempo fui adquirindo autonomia e realizando cada vez mais atendimentos. Com esta experiência, desenvolvi muitas competências que incluem a adaptação do discurso ao tipo de doente, a capacidade de simplificação da linguagem técnica, espírito crítico, destreza informática, entre muitas outras.
- Gestão de *stocks* e controlo de prazos de validade. Mensalmente, é gerada uma lista dos produtos com validade a expirar nos dois meses seguintes. Estes produtos devem ser retirados para posterior devolução aos laboratórios ou, no pior cenário, declarados como quebras. Aquando a recolha, são contabilizados os produtos, verificando se as validades e os *stocks* se encontram em conformidade com a informação do sistema informático.
- Conferência do Receituário. Ao participar desta atividade, adquiri uma maior sensibilidade relativamente aos requisitos das receitas materializadas, facilitando a análise e validação das prescrições médicas no momento do atendimento. Aprofundei, ainda, os meus conhecimentos acerca dos diferentes organismos de participação, uma área não abordada durante o percurso académico.

3.1.3. Heterogeneidade dos utentes

No decorrer do estágio, foi possível verificar uma elevada heterogeneidade de utentes que frequentam a FC. Observam-se diferenças a vários níveis como a faixa etária, a literacia e/ou mais especificamente literacia em saúde e ainda a nível do poder económico.

Deste modo, deparei-me com diversificadas situações, por um lado pessoas que conhecem bem a sua medicação e a respetiva posologia. Por outro, utentes com dificuldade na identificação da mesma através do guia de tratamento/receita, apenas reconhecendo, por exemplo, através da embalagem. Este último exemplo reflete a importância da Ficha do Utente, no *software* Sifarma 2000[®], que contém o histórico de compras bem como outros detalhes importantes no atendimento de cada utente.

O período em que decorreu o estágio coincide, em parte, com a época balnear, o que pode implicar diminuição na afluência das pessoas já fidelizadas, por motivos de férias, contudo, verifica-se um aumento no número de atendimentos a utentes não fidelizados, com a chegada de emigrantes e pela presença de um hotel nas redondezas.

A diversidade de utentes exige a adequação do atendimento às necessidades de cada um, bem como a adaptação do discurso. Assim, este constitui um dos pontos fortes do meu estágio pelas diferentes situações a que fui exposta e às quais fui solicitada a dar resposta, e que me permitiram desenvolver várias competências como futura profissional de saúde.

3.1.4. Relação Farmacêutico-Utente

A relação Farmacêutico-Utente é um dos mais evidentes pontos fortes. É louvável a dedicação da equipa no momento do atendimento que, para muitos não se trata de uma simples ida a farmácia, mas sim de um momento do dia em que têm alguém com quem podem falar dos seus problemas ou dar a conhecer as suas conquistas. Esta relação torna-se ainda mais evidente quando os utentes são tratados pelo nome, lhes é perguntado como está a família, ou, por exemplo, questionados sobre a evolução do seu estado de saúde. Estes pormenores permitem diferenciar o atendimento e levam o utente a procurar novamente pelos serviços, fidelizando-se.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Preparação de Medicamentos Manipulados

De acordo com a Portaria n.º 594/2004, o medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). Com a massificação da produção de medicamentos a nível industrial, a prescrição de medicamentos manipulados tem vindo a cair em desuso. Dadas as reduzidas requisições que surgem na FC, a preparação de medicamentos manipulados torna-se uma atividade associada a baixa rentabilidade, por motivos como a dificuldade na gestão dos *stocks* das matérias primas. Apesar de, na sua maioria, ser recomendada a ida a farmácias que concretizem a preparação destes medicamentos com maior regularidade, preparações como pomada de enxofre a 10% e solução alcoólica saturada de ácido bórico são exemplos dos quais a FC tem a possibilidade de providenciar.

Infelizmente, durante o período de estágio não surgiu nenhuma das prescrições passíveis de serem preparadas na FC, razão pela qual identifiquei este como um ponto fraco. Todo o processo de preparação destes medicamentos, que envolve a preparação em si, o preenchimento da ficha de preparação, a rotulagem e o cálculo do preço, seria uma atividade desafiante, que permitiria colocar em prática diferentes conhecimentos adquiridos no MICEF, nomeadamente na unidade curricular de Farmácia Galénica.

3.2.2. Participação em Formações

Como consequência da pandemia COVID-19, as ações de formação promovidas pelos laboratórios, quer na própria farmácia pelos delegados de informação médica, quer em eventos externos, ficaram comprometidas. Nestas formações, são apresentadas novas gamas de produtos, as suas características e o que os distingue dos restantes produtos do mercado. Assim, a principal dificuldade sentida consistiu no aconselhamento de produtos, nomeadamente a nível da Dermocosmética, Dietética e Suplementação, demonstrando pouca confiança decorrente da falta de conhecimentos nestas áreas.

A aprendizagem contínua, através da atualização dos conhecimentos tanto a nível do desenvolvimento científico e tecnológico, como a nível da legislação, são essenciais para o desempenho de excelência da profissão.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Estágio de Verão

A possibilidade de realizar um estágio de verão em farmácia comunitária, ao abrigo do programa de estágios extracurriculares da Universidade de Coimbra, é uma excelente oportunidade, permitindo-nos começar o estágio curricular já com algumas competências, nomeadamente na utilização do *software* Sifarma 2000[®]. Durante o mês de agosto de 2019, a FC acolheu-me como estagiária, acabando por ser a minha escolha como local do estágio curricular. A familiarização com o espaço da farmácia e com a equipa e as noções de organização e gestão facilitaram a execução das tarefas, permitindo uma evolução mais rápida. Foi possível usufruir do tempo de adaptação inicial à farmácia na aquisição de novos conhecimentos e consolidação dos já adquiridos.

3.3.2. Prestação de serviços

A FC dispõe de uma variedade de serviços farmacêuticos e a sua prestação tem lugar no gabinete de atendimento personalizado. As medições de parâmetros antropométricos como a altura, peso, índice de massa corporal (IMC) e índice de gordura corporal são realizadas através de um equipamento que tem também a funcionalidade da determinação da pressão arterial e ritmo cardíaco. É possível, ainda, a determinação de parâmetros bioquímicos como a glicémia e o colesterol total e a administração de vacinas e outros injetáveis. Embora inicialmente suspensos, por serem atividades que exigem um contacto mais próximo, posteriormente foram retomados e tive a oportunidade de os realizar. Este é um momento que permite maior proximidade do utente e surge como uma oportunidade para o educar, auxiliando na interpretação dos resultados, para verificar a adesão à terapêutica e para aconselhar a nível de medidas não farmacológicas ou na necessidade de consultar um médico. Para além destes serviços, a farmácia oferece serviços de saúde e bem-estar prestados por outros profissionais, nomeadamente Consultas de Nutrição e Serviço de Podologia.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados

Durante o período de estágio, deparei-me frequentemente com a impossibilidade de dispensar determinados medicamentos por se encontrarem esgotados. Na base deste problema, podem estar motivos como a quebra na produção, falhas na distribuição grossista e a exportação paralela. Este ponto surge, assim, como uma ameaça, na medida em que somos colocados numa posição de impotência, pois não há nada ao nosso alcance que permita reverter a situação, não sendo possível, sequer, dar uma previsão de quando o medicamento voltará a estar disponível.

No momento do atendimento surge sempre algum constrangimento perante a impossibilidade de dispensar ao utente o medicamento que deseja. Embora, frequentemente, seja possível propor a substituição por outro laboratório, surgem casos em que não existe alternativa e é necessária a alteração da terapêutica por parte do médico. Alguns utentes mais resistentes à mudança, por estarem habituados a determinado laboratório, preferem aguardar, na esperança de que o medicamento volte a estar disponível. Como consequência deste cenário, verifica-se um aumento da falta de adesão à terapêutica.

Gostaria de salientar a importância do trabalho de *back-office*, no momento da receção da encomenda. Através da análise da lista dos medicamentos não disponibilizados pelo armazenista, é possível identificar produtos rateados que, por esse motivo, não são incluídos na encomenda, e encomendá-los, ainda que numa reduzida quantidade. Deste modo, asseguramos o acesso ao medicamento por um período superior.

3.4.2. Problemas nas prescrições

Tem sido possível verificar, por parte do médico e, conseqüentemente, por parte do utente, aquilo que considero desvalorização do estatuto de Medicamento sujeito a receita médica (MSRM) quando este não é abrangido pelo regime de comparticipação. Na farmácia, regularmente, é escutada a seguinte expressão: “o médico disse que não é preciso receita porque o medicamento não é comparticipado”.

O exemplo mais comum engloba a substância ativa ácido acetilsalicílico, na dosagem de 100 mg, utilizado pela maioria da população da FC na prevenção primária ou secundária de acidentes vasculares cerebrais trombóticos e acidentes vasculares isquémicos transitórios

(INFARMED, 2012). Testemunhei a mesma situação, relativamente ao Adalgur[®] N, um MSRM, igualmente não abrangido pelo regime de comparticipação. Este medicamento é constituído pela combinação entre paracetamol e tiocolquicosido e utilizado no tratamento adjuvante de contraturas musculares dolorosas. Em adição, possui medidas de minimização de risco (MMR) adicionais (INFARMED, 2020), intensificando ainda mais a importância da utilização controlada deste medicamento.

Outra das problemáticas consiste na prescrição do medicamento mesmo quando este se encontra esgotado. Quando medicamentos estão esgotados durante um período significativo e essa informação é reportada à Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED, I.P.), eventualmente, alcançará o médico, não sendo possível a prescrição do medicamento no sistema. No momento da seleção do medicamento, não é possível inserir o código do mesmo. Para contornar a situação, alguns médicos inserem o nome do medicamento manualmente, gerando uma receita inutilizável. É na farmácia que o doente vai ser confrontado com o medicamento esgotado e a possibilidade de ter de recorrer novamente ao médico. Como consequência, surge o compreensível descontentamento do utente.

4. Casos Clínicos

Caso I

Utente do sexo feminino dirige-se à farmácia e expõe a situação do seu filho, um jovem de 25 anos que sente alguma dificuldade em adormecer. Refere que o filho se encontra em teletrabalho há dois meses, como consequência da quarentena, e que brevemente retomará o trabalho de forma presencial. Em adição à dificuldade em adormecer, sente alguns enjoos e mal-estar, associado a alguma ansiedade. Estes são sintomas que a utente indica serem habituais desde criança em momentos de mudança, como por exemplo, o início de um novo ano letivo.

Face à situação descrita, aconselhei a toma de Valdispertstress[®], na seguinte posologia: um comprimido, três vezes por dia. Valdispertstress[®] é um medicamento não sujeito a receita médica (MNSRM) indicado em situações de *stress* mental, nomeadamente a nível profissional, familiar ou *stress* do estudante. Trata-se de medicamento tradicional à base de plantas, constituído por 200 mg de extrato de raiz de valeriana em associação a 68 mg de extrato de

estróbilo de lúpulo. A valeriana tem como principal efeito o relaxamento e sensação de calma e o lúpulo, através da sua ação calmante, atua no alívio dos sintomas de stress e ansiedade mental (VEMEDIA, 2019).

Caso 2

Utente do sexo feminino, com cerca de 55 anos, apresenta-se na farmácia solicitando Gino-Canesten[®]. Refere que sente alguma “comichão” e vermelhidão na zona íntima e como já ouviu falar deste produto, questiona se será realmente o mais indicado para a situação. Adicionalmente, questionei a utente se manifesta corrimento vaginal esbranquiçado, ao que me responde que não.

Efetivamente, o prurido e vermelhidão são sintomas de Candidíase, uma infeção causada pelo fungo *Candida albicans*. Este, encontra-se naturalmente na flora vaginal, porém, devido a uma alteração do pH vaginal, pode proliferar, atingindo quantidades anormais e originando uma infeção. Desta forma, a utilização de Gino-Canesten[®] será de facto o produto indicado. Gino-Canesten[®] é um creme vaginal, constituído pela substância ativa Clotrimazol, classificado como antifúngico de amplo espectro de atividade (INFARMED, 2014).

Aconselhei a utilização de Gino-Canesten[®], externamente, duas a três vezes por dia, durante aproximadamente uma semana. Como complemento à dispensa do antifúngico, alertei a utente quanto às possíveis causas de infeção fúngica, salientando a importância da utilização de um gel de limpeza específico da zona íntima, para a manutenção do pH vaginal, que deve ser um pH de 4. Sugeri, assim, a compra de Durex Íntima Protect Gel Higiene Calmante 2 em 1, um gel que ajuda a equilibrar o pH e através da sua função calmante ajuda a reduzir os sintomas (prurido e vermelhidão) (DUREX, 2020).

5. Considerações Finais

O estágio em farmácia comunitária é o culminar do meu percurso académico, surgindo como a grande oportunidade de colocar em prática, em contexto real, os conhecimentos científicos adquiridos. Tal como mencionado anteriormente, neste relatório, a diversidade de tarefas desempenhadas, aliadas às especificidades da Farmácia Cortesão, foram preponderantes no meu desenvolvimento a nível técnico e pessoal.

Apesar de, numa fase inicial, sentir algum preconceito por parte dos utentes na prestação de serviços pelo estagiário, foi notória a evolução dessa mentalidade, ao longo do tempo. A confiança nos meus conhecimentos foi aumentando, com a experiência adquirida, e com ela aumentou, igualmente, a confiança dos utentes no meu trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia Cortesão, que me acompanhou diariamente durante estes quatro meses. A disponibilidade e paciência demonstrada e os ensinamentos e valores transmitidos foram essenciais para o sucesso do estágio.

Bibliografia

DUREX - **Durex Intima Protect Gel Higiene Íntima Calmante – Durex Portugal.** (2020). [Acedido a 20 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.durex.pt/products/durex-intima-protect-gel-higiene-intima-calmante>

INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento: Aspirina GR 100mg Comprimidos Gastrorresistentes.** (2012). [Acedido a 27 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento: Gino-Canesten 10 mg/g creme vaginal.** (2014). [Acedido a 20 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED, I. P. - **Resumo das Características do Medicamento: Adalpur N. 2020.** [Acedido a 27 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria N.º 509/2004, de 2 de junho.** [Acedido a 27 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/261875/details/maximized>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio.** (2015). [Acedido a 4 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_o_farmaceutico_e_o_pessoal_de_apoio_5695580485ab147f4836e5.pdf

VEMEDIA - **Folheto Informativo: Informação para o utilizador - ValdispertStress.** (2019). [Acedido a 10 de agosto de 2020]. Disponível na Internet: http://valdispert.pt/media/filer_public/56/46/5646cd21-06c5-4531-93316836dbb2e5fd/stress734093_12_13.pdf

CAPÍTULO III

Monografia

**“Inibidores PD-1/PD-L1 no tratamento do
Cancro”**

Lista de Abreviaturas

Ag	Antigénio
AKT	Proteína Quinase B
APCs	Células Apresentadoras de Antígenos
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guerin</i>
CCECP	Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e do Pescoço
CCM	Carcinoma de Células de Merkel
CCR	Carcinoma de Células Renais
CPCNP	Cancro do Pulmão de Células Não-Pequeñas
CPCP	Cancro do Pulmão de Células Pequenas
CPS	Marcação Combinada Positiva
CSCC	Carcinoma Espinocelular Cutâneo
CTLA-4	do inglês <i>Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4</i>
CU	Carcinoma Urotelial
DCs	Células Dendríticas
dMMR	do inglês <i>Mismatch Repair Deficiency</i>
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
Ig	Imunoglobulina
IHC	Imunohistoquímica
IL-2	Interleucina-2
INF-γ	Interferão- γ
irAEs	do inglês <i>Immune Related Adverse Events</i>
ITIM	do inglês <i>Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif</i>
ITSM	do inglês <i>Immunoreceptor Tyrosine-based Switch Motif</i>
LHc	Linfoma de Hodgkin clássico
LPMGC	Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B
MDSCs	Células Mielóides Supressoras
MHC I	Complexo Major de Histocompatibilidade
MSI-H	Alta Instabilidade Microsatélite

NK	do inglês <i>Natural Killer</i>
PD-I	do inglês <i>Programmed Cell Death I</i>
PD-L1/2	do inglês <i>Programmed Death Ligand 1/2</i>
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
SHP-1/2	Tirosinafosfatase 1/2
SI	Sistema Imunitário
TAPH	Transplante Autólogo de Progenitores Hematopoiéticos
TCR	Recetor da Célula T
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral- α
TPS	Proporção de Marcação de Células Tumorais
trAEs	Efeitos Adversos Relacionados com o Tratamento
T_{regs}	Linfócitos T Reguladores
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

Resumo

O cancro é considerado a segunda principal causa de morte a nível mundial. A compreensão do envolvimento do Sistema Imunitário no processo de crescimento e progressão do tumor, com a descoberta de mecanismos utilizados para escapar à vigilância imunitária, veio revolucionar o tratamento de muitos cancros que se apresentam refratários às terapêuticas convencionais e que, frequentemente, possuem reduzidas alternativas terapêuticas. Uma das possíveis abordagens que permite a restauração da resposta imunitária antitumoral consiste na inibição de *immune checkpoints*. A *Programmed cell death 1* (PD-1) e *Programmed death ligand 1* (PD-L1), recetor e ligando respetivamente, pertencem a esta classe de moléculas, e são responsáveis pela emissão de sinais negativos que culminam na supressão da resposta imunitária antitumoral. Por conseguinte, surgem os inibidores PD-1 e PD-L1 que, em relativamente pouco tempo, conseguiram conquistar o seu território no tratamento do cancro, com eficácia comprovada que se reflete em inúmeras aprovações, em diferentes indicações terapêuticas, inclusive em primeira linha.

Neste trabalho é detalhado o papel da via PD-1/PD-L1 na sobrevivência do tumor e é realizada uma revisão da utilização dos inibidores PD-1 e PD-L1 na prática clínica, nos diferentes tipos de cancro, quer em monoterapia, quer em combinação com outras estratégias terapêuticas. Adicionalmente, são abordadas as questões de segurança associadas à sua utilização bem como o papel da PD-L1 como biomarcador preditivo.

Palavras-chave: *immune checkpoint*, PD-1, PD-L1, resposta imunitária antitumoral, sobreexpressão de PD-L1, tratamento do cancro.

Abstract

Cancer is the second leading cause of death worldwide. The comprehension of the Immune System involvement in the growing process and progression of the tumor, with the discovery of mechanisms by which tumors evade immune control, changed the cancer treatment paradigm where a variety of cancers are refractory to conventional treatments and frequently have reduced therapeutic options. A possible approach for the antitumoral immune response reactivation is the blockade of immune checkpoints. *Programmed cell death 1* (PD-1) and *Programmed death ligand 1* (PD-L1), respectively receptor and ligand, are part of this class of molecules and are responsible for the transmission of negative signals that end up suppressing the antitumoral immune response. Thus, PD-1 and PD-L1 inhibitors emerged and, in a short period of time, gained significant awareness in the cancer treatment field, with a great amount of approvals, including in first line treatment.

The present work explains the role of the PD-1/PD-L1 pathway in the tumor survival mechanism and reviews the application of PD-1 and PD-L1 inhibitors, alone or combined with other therapeutic strategies, in clinical practice, regarding different types of cancer. Additionally, safety concerns are presented and the use of PD-L1 as a predictive biomarker is discussed.

Keywords: immune checkpoint, PD-1, PD-L1, antitumor immune response, PD-L1 overexpression, cancer treatment.

I. Introdução

O Sistema imunitário (SI) consiste numa rede organizada com o objetivo de defender o organismo de agentes estranhos ao montar uma resposta imunitária contra estes, bem como impedir reações contra as próprias células (autoimunidade), através de mecanismos de tolerância imunitária. Este balanço é regulado através de moléculas estimuladoras e inibidoras designadas por *immune checkpoints*, que enviam sinais que vão determinar a atividade da célula T quando esta encontra o antígeno (Ag) (PARDOLL, 2012).

O papel do SI no controlo do desenvolvimento do cancro é descrito pela teoria de *Immunoediting* que propõe a existência de três fases: Eliminação, Equilíbrio e Escape. Na fase de eliminação, o SI destrói as células tumorais que expressam antígenos específicos do tumor. Contudo, se as células não forem completamente eliminadas, devido a menor especificidade dos Ag ou por não serem capazes de os expressar, podem entrar na fase de equilíbrio. Nesta fase, a ação do SI impede a proliferação das células tumorais, mantendo-as num estado de latência que pode durar anos. Como consequência da disfunção do SI ou do desenvolvimento de mecanismos de resistência pelas células tumorais, estas podem escapar ao SI e crescer descontroladamente (fase de escape) (MUENST *et al.*, 2016; SCHUMACHER e SCHREIBER, 2015). A alteração do padrão de expressão dos *immune checkpoints* representa uma das estratégias utilizada pelos tumores para evitar a sua eliminação pelo SI (PARDOLL, 2012).

A molécula *Programmed cell death 1*, descoberta em 1992, é assim designada por ter sido inicialmente considerada um possível indutor da morte celular (ISHIDA *et al.*, 1992). A sua função inibitória foi descrita mais tarde, em 1999, e os seus ligandos PD-L1 e *Programmed death ligand 2* (PD-L2) identificados nos dois anos seguintes (KEIR *et al.*, 2008). Ao observar a expressão de PD-L1 à superfície de células tumorais, em diversos tipos de cancro, chegou-se à conclusão de que este é um mecanismo utilizado para escapar à eliminação por células do SI. O efeito da via PD-1/PD-L1 nos linfócitos T, que por um lado impede reações de autoimunidade, no caso do tumor, permite a sua sobrevivência (PARDOLL, 2012).

O tratamento do cancro com inibidores de *immune checkpoints* tem evoluído de forma promissora, sendo estes já utilizados em primeira linha no Melanoma, no Cancro do Pulmão de Células Não-Pequenas (CPCNP), entre outros.

O presente trabalho tem o objetivo de ilustrar o panorama atual da utilização dos inibidores PD-1 e PD-L1 aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA), respetivamente Cemiplimab, Nivolumab, Pembrolizumab e Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab. Em apenas

6 anos, desde a introdução do primeiro inibidor PD-I no mercado, já se contabilizam dezenas de aprovações da utilização destes agentes, em diversos tipos de cancro, tanto em monoterapia como em combinação com outras estratégias terapêuticas. Ao longo desta monografia, é abordado o papel da via PD-I/PD-L1, as consequências da sua inibição: as positivas, ao permitir o combate às células tumorais, e as negativas, isto é, o surgimento de efeitos indesejáveis. São descritas as aprovações concedidas pela FDA e é referido o racional por detrás das associações a diferentes estratégias terapêuticas. Na parte final, é discutida a relevância da sobreexpressão de PD-L1 pelas células tumorais na previsão da suscetibilidade dos doentes ao tratamento e a necessidade da existência de um biomarcador, sem esquecer as perspectivas futuras para o tratamento do cancro através da inibição da via PD-I/PD-L1.

2. PD-I e o seu ligando PD-L1

2.1. Estrutura e função

A PD-I é uma proteína transmembranar do tipo I, pertencente à família CD28/CTLA-4/ICOS (ZHANG *et al.*, 2004). É constituída por um domínio extracelular semelhante à região variável de uma imunoglobulina (Ig), um domínio transmembranar e uma cauda citoplasmática, que possui um *immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif* (ITIM) e um *immunoreceptor tyrosine-based switch motif* (ITSM), determinantes na transmissão de sinais inibitórios (MUENST *et al.*, 2016). Expressa à superfície de diferentes células ativadas como linfócitos T, linfócitos B, monócitos, células *natural killer* (NK) e células apresentadoras de antígenos (APCs) (YAMAZAKI *et al.*, 2002), esta proteína existe sobre a forma de monómero (MUENST *et al.*, 2016).

A PD-I é um recetor inibitório que tem como principal função a limitação da atividade e proliferação dos linfócitos T e, conseqüentemente, a diminuição da extensão da resposta imunitária. Como regulador negativo da resposta imune, esta molécula é essencial no impedimento de reações imunitárias do organismo contra as suas próprias células (autoimunidade). No entanto, a sua ativação torna-se uma desvantagem em situações como infeções virais ou na presença de um tumor (PARDOLL, 2012).

É da ligação do recetor PD-I a um dos seus ligandos que resulta a transmissão de sinais negativos que levam à supressão da resposta imunitária. Atualmente, são conhecidos dois ligandos, PD-L1 e PD-L2, também designados por B7-H1 e B7-DC respetivamente, ambos membros da família B7 (LIN *et al.*, 2008). Tal como a PD-I, são constituídos por um domínio

extracelular semelhante à região variável de uma Ig. Possuem, também, um outro domínio extracelular semelhante à região constante de uma Ig (FREEMAN *et al.*, 2000). Diferem entre si no padrão de expressão, sendo a PD-L2 expressa numa menor variedade de células (KEIR *et al.*, 2008).

A PD-L1 é o ligando primário da PD-1 (BRAHMER *et al.*, 2012), e tal como o seu recetor esta proteína está presente na superfície das células na forma de monómero. É expressa em linfócitos T, linfócitos B, macrófagos, células dendríticas (DCs) e ainda numa grande variedade de células não hematopoiéticas. A sua expressão é induzida por citocinas pró-inflamatórias como o Interferão- γ (INF- γ) e o Fator de necrose tumoral α (TNF- α) (KEIR *et al.*, 2008).

Em células tumorais, a expressão de PD-L1 pode dever-se a mecanismos intrínsecos resultantes de alterações genéticas, com a amplificação de determinados genes ou ativação de vias de sinalização. A suprarreferida expressão pode surgir igualmente como resultado da adaptação à resposta antitumoral, em que a expressão do ligando PD-L1 é induzida por citocinas libertadas no microambiente tumoral, nomeadamente o INF- γ (Figura 1) (PARDOLL, 2012; TOPALIAN *et al.*, 2015). A presença da PD-L1 em células tumorais pode conduzir à resistência a linfócitos T citotóxicos (linfócitos T CD8⁺), inibindo a apoptose das células tumorais e, conseqüentemente, permitindo a sua sobrevivência e progressão do tumor (MUENST *et al.*, 2016).

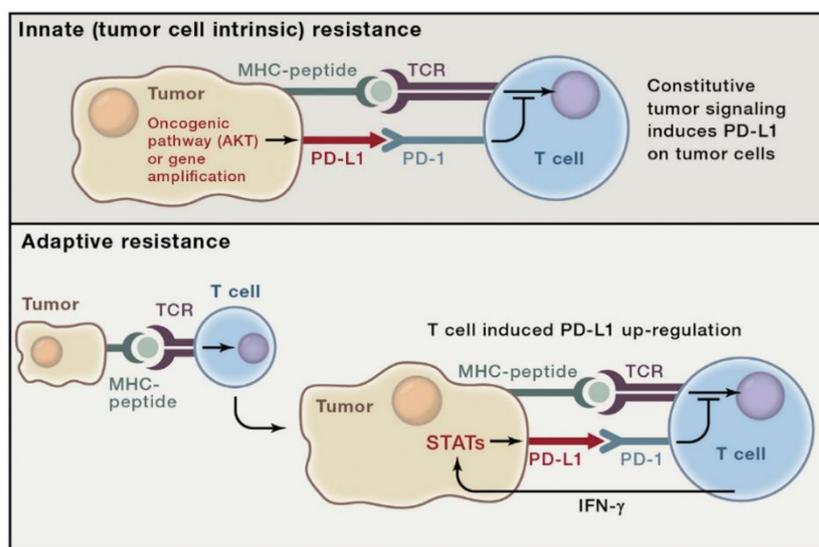


Figura 1. Mecanismo de sobreexpressão de PD-L1 pelas células tumorais. Na parte superior, é representada a expressão intrínseca de PD-L1 pelo tumor, resultante de alterações genéticas. Na parte inferior da figura, está retratado o mecanismo de adaptação utilizado pelo tumor como escape à resposta antitumoral, através da expressão de PD-L1, estimulada pelo INF- γ (Adaptado de Topalian *et al.*, 2015).

2.2. Mecanismo PD-1/PD-L1

A interação entre o recetor PD-1 e o seu ligando PD-L1 ocorre entre os seus domínios extracelulares, uma interação semelhante à que se dá entre anticorpos e a célula T (ZAK et al., 2015). A PD-1 sofre uma alteração da sua conformação, os ITIM e ITSM da cauda citoplasmática são fosforilados e são recrutadas as proteínas tirosinafosfatase 2 (SHP-2) e SHP-1, responsáveis pela desfosforilação de intermediários importantes na sinalização do recetor da célula T (TCR) e do recetor CD28. Como consequência da desfosforilação destas moléculas, são inibidas as vias de sinalização RAS e Fosfatidilinositol 3-Quinase/Proteína Quinase B (PI3K/AKT), originando uma diminuição da expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-xL e de fatores de transcrição envolvidos na produção de Interleucina-2 (IL-2), uma citocina importante na sobrevivência e proliferação dos linfócitos T (Figura 2) (KEIR et al., 2008; MUENST et al., 2016; SZNOL e CHEN, 2013).

A expressão de PD-1 na superfície das células T é induzida após ativação (reconhecimento do Ag). Em linfócitos T CD8⁺, a expressão de PD-1 leva a um estado de exaustão ou perda de função nesta população de células, caracterizado pela diminuição da produção de citocinas (PARDOLL, 2012). A interação recetor-ligando pode mesmo conduzir à apoptose da célula por inibir a expressão da proteína anti-apoptótica Bcl-xL (FIFE e BLUESTONE, 2008). Quando expresso em linfócitos T reguladores (T_{Regs}), ocorre um aumento da proliferação deste subtipo de linfócitos T CD4⁺, que têm um papel fulcral na inibição da resposta imune (PARDOLL, 2012).

Adicionalmente, a PD-L1 interage também com outro membro da sua família, a proteína B7-1 (também designada por CD80). Antes da descoberta desta interação, já se

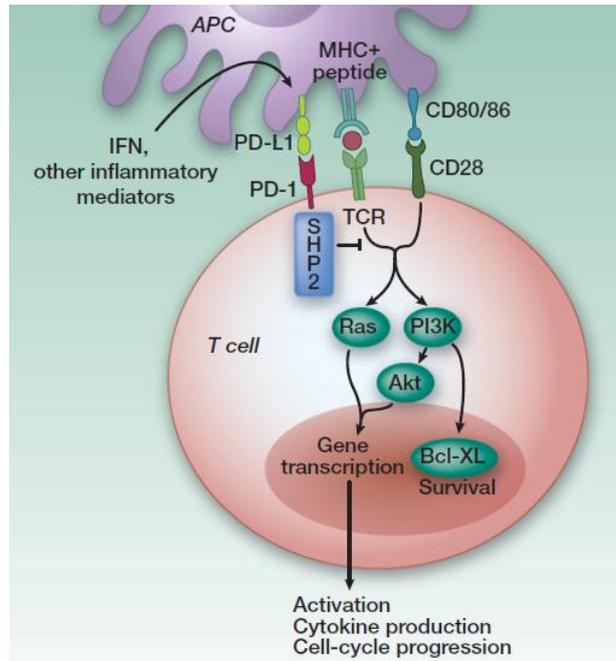


Figura 2. Interação da PD-1 com o seu ligando PD-L1. Nesta ligação são recrutadas proteínas como a SHP-2, responsável pela desfosforilação de moléculas intervenientes na interação TCR/CD28. É inibida a PI3K e, consequentemente, a AKT e a proteína anti-apoptótica Bcl-xL, assim como a RAS, afetando negativamente a proliferação e atividade das células T (Adaptado de Sznol e Chen, 2013).

conhecia a ligação da B7-1 a duas outras moléculas: ao recetor CD28 (constitutivamente expresso nas células T), cuja ligação é determinante na sinalização do TCR, e ao recetor CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen 4*), que tal como a PD-1, é uma molécula inibitória. Com menor afinidade, a PD-L1 interage com a B7-1, que se comporta como um recetor, gerando um sinal inibitório bidirecional cuja repercussão é o impedimento da ativação das células T e diminuição da produção de citocinas (BUTTE *et al.*, 2007; PARK *et al.*, 2010).

Numa situação fisiológica normal, a via de sinalização PD-1/PD-L1 previne a estimulação excessiva da resposta imunitária. Esta regulação negativa, que promove o estado de exaustão dos linfócitos T, é fundamental para a promoção da tolerância imunitária, impedindo que se estabeleça autoimunidade (PARDOLL, 2012). Contudo, como meio de escape à resposta antitumoral, vários tipos de cancro sobrexpressam a proteína PD-L1. As células que reconhecem os Ag específicos do tumor no microambiente tumoral expressam o recetor PD-1, e a interação recetor-ligando resulta na exaustão/perda de função destas células, impedindo a apoptose das células tumorais e permitindo a progressão do tumor (AHMADZADEH *et al.*, 2009).

3. Inibidores PD-1 e PD-L1

3.1. Inibição da via PD-1/PD-L1

Os *immune checkpoints* são utilizados pelas células cancerígenas como uma estratégia de evasão à vigilância imunitária. Como tal, o bloqueio da via inibitória PD-1/PD-L1 surge como uma possível abordagem no tratamento do cancro.

A inibição da via PD-1/PD-L1 pode ocorrer de duas formas:

- Bloqueio do recetor PD-1, em que é impedida a ligação aos seus ligandos PD-L1 e PD-L2, apesar do sinal inibitório promovido pela ligação da PD-L1 à molécula CD80 continuar a ser transmitido (OTT *et al.*, 2013);
- Bloqueio do ligando PD-L1, com o impedimento da ligação ao recetor PD-1 e CD80. No entanto, é preservada a interação entre o recetor PD-1 e o seu outro ligando PD-L2 (OTT *et al.*, 2013), mantendo-se, possivelmente, alguma tolerância imunitária (HERBST *et al.*, 2016).

O bloqueio da interação PD-I/PD-LI é capaz de reverter o estado de exaustão e anergia conferido aos linfócitos T. É restaurada a capacidade de proliferação, de produção de citocinas e do desenvolvimento de memória. Por conseguinte, estas células serão capazes de produzir respostas imunitárias igualmente robustas às de linfócitos T recentemente ativadas (O'DONNELL *et al.*, 2017). Com a ativação das vias PI3K/AKT ou RAS, é promovida a diferenciação em linfócitos T efetores e linfócitos T de memória e prevenida a diferenciação de linfócitos CD4⁺ *naive* em T_{regs}, responsáveis pela tolerância imunitária (BARDHAN *et al.*, 2016).

Também a interação PD-LI/CD80 está envolvida na manutenção/indução da exaustão das células T e, conseqüentemente, o seu bloqueio contribuirá para a reversão do estado de anergia (PARK *et al.*, 2010).

Para além da ação nas células T, é possível que seja aumentada a atividade das células NK no tecido tumoral, assim como a produção de anticorpos pelos linfócitos B PD-I⁺ (PARDOLL, 2012).

O bloqueio do recetor PD-I ou do ligando PD-LI pode ser realizado com recurso a anticorpos monoclonais, pequenas moléculas (ZHOU *et al.*, 2019) ou peptídeos, como por exemplo peptídeos macrocíclicos (MAGIERA-MULARZ *et al.*, 2017).

3.2. Fármacos aprovados pela FDA

Atualmente estão aprovados pela FDA, numa grande variedade de cancros e em diversas indicações, seis inibidores PD-I/PD-LI, todos eles anticorpos monoclonais. Cemiplimab, Nivolumab e Pembrolizumab são inibidores PD-I, enquanto Atezolizumab, Avelumab e Durvalumab são inibidores PD-LI.

3.2.1. Cemiplimab (Libtayo[®], Regeneron Pharmaceuticals)

É o mais recente inibidor PD-I a ser utilizado na prática clínica. Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG4 com elevada potência e afinidade para o recetor PD-I (BUROVA *et al.*, 2017).

Atualmente, a sua utilização restringe-se apenas a uma indicação: o tratamento de doentes adultos com Carcinoma Espinocelular Cutâneo (CSCC) metastático ou localmente avançado, que não sejam candidatos para cirurgia ou radioterapia curativas (MARKHAM e DUGGAN, 2018). A utilização do inibidor PD-I no CSCC advém da elevada carga mutacional

que lhe é característica e do risco de surgimento da doença se apresentar mais elevado em doentes com imunossupressão. Estes são dados relevantes na eficácia do tratamento com inibidores PD-1/PD-L1 pois podem implicar maior sensibilidade dos linfócitos T efetores (MIGDEN *et al.*, 2018). Cemiplimab é a única abordagem terapêutica específica disponível para o tratamento do CSCC avançado.

3.2.2. Nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb)

Nivolumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano de IgG4, com elevada afinidade e especificidade para o recetor PD-1, inibindo eficazmente a ligação deste aos seus ligandos PD-L1 e PD-L2 (WANG *et al.*, 2014).

Foi aprovado pela primeira vez em dezembro de 2014 no tratamento do Melanoma metastático ou irressecável. A aprovação foi acelerada com base nos resultados de um ensaio clínico de Fase III aleatorizado (*ClinicalTrials.gov* – NCT01721746), onde a administração de Nivolumab foi comparada com a de quimioterapia, em doentes com Melanoma avançado após tratamento com Ipilimumab (inibidor CTLA-4) ou com Ipilimumab em associação a inibidor BRAF. A taxa de resposta objetiva foi significativamente superior nos doentes tratados com Nivolumab (31,7% *versus* 10,6%), verificando-se em menor frequência o aparecimento de efeitos secundários (WEBER *et al.*, 2015).

Mais tarde, no final de 2017, a FDA aprovou o uso de Nivolumab no tratamento adjuvante de Melanoma em adultos, com envolvimento de gânglios linfáticos ou doença metastática submetidos a resseção completa (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). Esta aprovação teve como suporte um ensaio clínico de fase III aleatorizado (*ClinicalTrials.gov* – NCT02388906), cuja amostra era constituída por doentes com Melanoma em estágio IIIB, IIIC ou IV sujeitos a resseção. O objetivo deste ensaio consistia na comparação da eficácia entre Nivolumab e Ipilimumab (já aprovado no tratamento adjuvante do Melanoma). Verificou-se um aumento da sobrevivência livre de progressão e um menor número de reações adversas de grau 3 ou 4 no grupo de doentes a quem foi administrado o inibidor PD-1 (WEBER *et al.*, 2017).

O Cancro do Pulmão, subdividido em Cancro do Pulmão de Células Não-Pequenas e Cancro do Pulmão de Células Pequenas (CPCP), é a principal causa de morte por cancro. Este é considerado um cancro imunogénico, isto é, tem a capacidade de induzir uma resposta imune devido à carga mutacional associada e consequente libertação de neoantígenos, sendo esta uma das razões que explica os resultados favoráveis obtidos com a utilização de inibidores dos

immune checkpoints (KUMAR *et al.*, 2017; REGZEDMAA *et al.*, 2019). Nivolumab encontra-se aprovado em duas indicações: tratamento de doentes com CPCNP metastático com progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina (ALSAAB *et al.*, 2017) e no tratamento de terceira linha de doentes com CPCP metastático (REGZEDMAA *et al.*, 2019).

Em novembro de 2015, foi aprovada a sua utilização no tratamento do Carcinoma de Células Renais (CCR) avançado após terapêutica prévia antiangiogénica (ALSAAB *et al.*, 2017). Num ensaio clínico de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT01668784) verificou-se que Nivolumab em monoterapia aumenta em 5,4 meses o tempo de sobrevivência global dos doentes com CCR avançado, comparativamente à administração de Everolimus. Este era já utilizado no tratamento de 2ª linha do CCR, contudo estava associado a um tempo de sobrevivência limitado (MOTZER *et al.*, 2015).

Devido às reduzidas opções terapêuticas dos doentes com Carcinoma de Células Escamosas da Cabeça e Pescoço (CCECP) após terapêutica com quimioterapia contendo platina, foi estudada a eficácia de Nivolumab no prolongamento do tempo de sobrevivência destes doentes. Num ensaio clínico de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT02105636), observou-se superior sobrevivência global relativamente à terapêutica convencional (7,5 meses *versus* 5,1 meses) (FERRIS *et al.*, 2016). Assim, em 2016, foi autorizada a utilização de Nivolumab no tratamento de adultos com CCECP recorrente ou metastático, quando existe progressão da doença durante ou após terapêutica com quimioterapia (ALSAAB *et al.*, 2017).

No mesmo ano, foi aprovada a utilização de Nivolumab no tratamento de doentes adultos com Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) refratário ou recidivante, após transplante autólogo de progenitores hematopoiéticos (TAPH) e tratamento com Brentuximab vedotina. Baseado em dois ensaios clínicos de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT01592370; NCT02181738), foi a primeira vez que se aprovou a utilização de um inibidor PD-I no tratamento de cancro hematológico (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). Brentuximab vedotina tem melhorado os resultados dos doentes com LHc e é a primeira escolha após TAPH, contudo muitos doentes começam a não responder ao tratamento não havendo outras opções terapêuticas. Nestes ensaios clínicos verificou-se que Nivolumab tem a capacidade de produzir respostas duradouras (YOUNES *et al.*, 2016).

Nivolumab está indicado desde fevereiro de 2017 no tratamento de doentes adultos com Carcinoma Urotelial (CU) localmente avançado ou metastático, após falência da terapêutica com quimioterapia contendo platina. A aprovação teve por base os resultados de

um ensaio clínico de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT02387996) que demonstraram um benefício clínico do uso de Nivolumab como segunda linha no tratamento do CU (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019; SHARMA *et al.*, 2017). Este é apontado como imunogénico e no qual se verifica uma sobreexpressão de PD-L1 que estará associada ao mecanismo de sobrevivência do tumor (BOORJIAN *et al.*, 2008).

Após tratamento do Cancro Colorretal metastático *mismatch repair deficiency* (dMMR) ou de alta instabilidade microssatélite (MSI-H) com a terapêutica convencional, os resultados atingidos não são os mais favoráveis. Em cancros com estas características são encontrados níveis elevados de linfócitos no microambiente tumoral, de autoantígenos e de reguladores do *checkpoint*, características estas que permitem explicar a eficácia dos inibidores PD-1/PD-L1 (OVERMAN *et al.*, 2017). Os resultados de um estudo de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT02060188) levaram à aprovação acelerada do uso de Nivolumab em doentes com Cancro colorretal metastático dMMR ou MSI-H refratário a Fluoropirimidina, Oxaliplatina e Irinotecano (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). Foi estudada a eficácia do tratamento de doentes com este tipo de cancro com Nivolumab, verificando-se um aumento na duração da resposta e 69% dos doentes apresentaram a doença controlada durante um período igual ou superior a 12 semanas (OVERMAN *et al.*, 2017).

No fim de 2017 foi aprovada a utilização de Nivolumab em doentes com Carcinoma Hepatocelular (Hepatoma) em estágio avançado após falência do tratamento com Sorafenib (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). Até então, este era a única opção terapêutica para doentes com Hepatoma e os resultados obtidos eram pouco satisfatórios. O potencial do inibidor PD-1 no tratamento desta patologia advém da condição inflamatória do fígado que conduz a alguma imunossupressão no microambiente tumoral e foi avaliado num ensaio clínico de fase I/II, onde foi estudada a eficácia do Nivolumab em doentes com carcinoma hepatocelular avançado com ou sem infeção de Hepatite B ou C (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

A mais recente aprovação deste inibidor PD-1 contempla o tratamento de segunda linha de doentes com Carcinoma de Células Escamosas do Esófago avançado, recorrente ou metastático (FDA, 2020a). Na base, esteve o ensaio clínico ATTRACTION-3 (*ClinicalTrials.gov* – NCT02569242) onde foi comparada a utilização de Nivolumab com quimioterapia e observada melhor resposta global associada a menores efeitos secundários no grupo de doentes a quem foi administrado o inibidor PD-1 (KATO *et al.*, 2019).

3.2.3. Pembrolizumab (Keytruda[®], Merck & Co/MSD)

Pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado do isótopo da IgG4/*kappa*, com elevada afinidade para o recetor PD-I (BELLMUNT *et al.*, 2017). Foi o primeiro agente anti-PD-I a sofrer aprovação pela FDA.

Inicialmente aprovado no tratamento do Melanoma avançado irresssecável ou metastático em adultos sujeitos a tratamento prévio com Ipilimumab ou inibidor BRAF (BARDHAN *et al.*, 2016), a sua aprovação para utilização em primeira linha foi conseguida apenas um ano mais tarde, apoiada nos resultados dos estudos KEYNOTE 002 e 006 (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). No primeiro, um ensaio clínico de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT01704287) foi comparada a administração de Pembrolizumab com quimioterapia em 540 doentes com Melanoma refratário a Ipilimumab (RIBAS *et al.*, 2015). No KEYNOTE 006, um ensaio clínico de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT01866319), a administração do inibidor PD-I foi comparada com a administração de Ipilimumab no tratamento de Melanoma avançado (ROBERT *et al.*, 2015; SCHACHTER *et al.*, 2017). Em ambos, verificou-se uma resposta superior e melhor tolerância ao tratamento com Pembrolizumab, relativamente ao respetivo comparador (RIBAS *et al.*, 2015; ROBERT *et al.*, 2015; SCHACHTER *et al.*, 2017).

Apenas em fevereiro de 2019 foi aprovado no tratamento adjuvante do Melanoma quando existe envolvimento dos gânglios linfáticos, em doentes submetidos a resseção completa (FDA, 2019). Esta aprovação foi baseada nos resultados de um ensaio clínico de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT02362594), em que se observou um tempo de sobrevivência livre de progressão significativamente superior no grupo de doentes a quem foi administrado o inibidor PD-I comparativamente ao grupo placebo (EGGERMONT *et al.*, 2018).

No tratamento do Cancro do Pulmão, Pembrolizumab está indicado tanto no CPCNP como no CPCP. Relativamente ao tratamento do CPCNP, está aprovada em primeira e segunda linha (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019), nas seguintes indicações, respetivamente:

- Tratamento de doentes adultos com CPCNP metastático ou CPCNP sem mutações tumorais EGFR ou ALK positivas e que expressam o ligando PD-L1, com proporção de marcação das células tumorais (TPS) $\geq 1\%$, em estágio III e não elegíveis para resseção cirúrgica/quimiorradioterapia definitiva (LE *et al.*, 2019).
- Tratamento do CPCNP metastático em adultos cujos tumores expressam PD-L1, com TPS $\geq 1\%$, com progressão durante ou após tratamento prévio com quimioterapia contendo platina (PAI-SCHERF *et al.*, 2017).

Em ambos os ensaios que conduziram à aprovação nas indicações supramencionadas (*ClinicalTrials.gov* – NCT02220894; NCT01905657) foi comparada a administração deste inibidor PD-I com quimioterapia, observando-se uma taxa de sobrevivência superior nos doentes tratados com Pembrolizumab (HERBST *et al.*, 2015; MOK *et al.*, 2019).

Em 2019, foi concedida aprovação acelerada da utilização de Pembrolizumab no CCECP metastático em doentes que apresentam progressão da doença durante ou após tratamento com quimioterapia contendo de platina e, pelo menos, outra linha de tratamento (REGZEDMAA *et al.*, 2019).

Em agosto de 2016, a FDA concedeu aprovação acelerada no tratamento de doentes com CCECP recorrente ou metastático com progressão da doença após tratamento com quimioterapia contendo platina. Esta aprovação teve como suporte os resultados de um estudo *multi-cohort* que envolveu 174 doentes, entre os quais 16% responderam ao tratamento e destes, 82% apresentaram respostas com a duração igual ou superior a 6 meses (ALSAAB *et al.*, 2017). Posteriormente, em junho de 2019, os resultados do ensaio clínico de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT02358031) levaram à aprovação acelerada no tratamento de primeira linha do CCECP recorrente, metastático ou irressecável, em adultos cujos tumores expressam PD-L1 com Marcação Combinada Positiva (CPS) ≥ 1 (CRAMER *et al.*, 2019). Os doentes receberam aleatoriamente um dos seguintes tratamentos: Pembrolizumab em monoterapia, Pembrolizumab em combinação com platina e fluorouracilo e Cetuximab em combinação com platina e fluorouracilo. Verificou-se um aumento significativo da taxa de sobrevivência nos subgrupos de doentes que expressam PD-L1 com CPS ≥ 1 e CPS ≥ 20 a quem foi administrado Pembrolizumab em monoterapia (BURTNESS *et al.*, 2019).

Fundamentada pelos resultados de um ensaio clínico de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT02453594), em março de 2017, foi concedida aprovação acelerada no tratamento de doentes adultos/pediátricos com LHc refratário ou recidivante após três ou mais linhas de tratamento (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). As células *Hodgkin Reed-Sternberg*, características desta patologia, podem sobreexpressar os ligandos PD-L1 e PD-L2 devido a alterações genéticas, nomeadamente no cromossoma 9p24.1, onde se encontram genes que codificam os ligandos do recetor PD-I (ANNIBALI *et al.*, 2018). Por esta razão o LHc é um tipo de cancro potencialmente suscetível ao bloqueio da via PD-I/PD-L1 (CHEN *et al.*, 2017).

Encontra-se similarmente aprovado no tratamento de doentes pediátricos e adultos com Linfoma Primário do Mediastino de Grandes Células B (LPMGC) refratário ou após recaída, resultante de duas ou mais linhas de tratamento. Este cancro possui características

genéticas que o tornam mais suscetível ao tratamento com inibidores PD-I. Frequentemente, verificam-se alterações genéticas no cromossoma 9p24.1 associadas à sobreexpressão dos ligandos PD-L1 e PD-L2, tal como no LHc (ARMAND *et al.*, 2019).

No tratamento do Carcinoma Urotelial, Pembrolizumab encontra-se aprovado em três indicações:

- Tratamento de doente adultos com CU localmente avançado ou metastático, com progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019).
- Tratamento de CU localmente avançado ou metastático, em doentes não elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo cisplatina e cujo tumor expresse PD-L1 com um CPS ≥ 10 (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019).
- Tratamento de doentes com Carcinoma *in situ* não invasivo da bexiga, de alto risco, irresponsivo ao tratamento com *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) e não elegível para cistectomia. Esta é a mais recente aprovação deste fármaco, com eficácia comprovada no ensaio clínico KEYNOTE-057, em que 41% dos doentes obteve uma resposta completa ao tratamento com Pembrolizumab, e desses, 46% obtiveram resposta completa até pelo menos 1 ano (FDA, 2020b).

Em maio de 2017, foi concedida aprovação da utilização de Pembrolizumab em doentes adultos ou pediátricos com cancro MSI-H ou d-MMR, nomeadamente:

- Tumores sólidos com progressão após tratamento sem alternativa terapêutica satisfatória.
- Cancro colorretal com progressão após tratamento com Fluoropirimidina, Oxaliplatina e Irinotecano (MARCUS *et al.*, 2019).

Pembrolizumab está aprovado no tratamento do Adenocarcinoma gástrico ou Adenocarcinoma da junção gastroesofágica recorrente, localmente avançado ou metastático, com progressão da doença durante ou após duas ou mais linhas de tratamento e cujos tumores expressam PD-L1 (CPS ≥ 1). A aprovação foi acelerada devido aos resultados obtidos no ensaio clínico KEYNOTE-059 (*ClinicalTrials.gov* - NCT02335411), que envolveu doentes com estas patologias (FASHOYIN-AJE *et al.*, 2019). No cancro gástrico verifica-se muitas vezes a sobreexpressão de PD-L1, um possível indicador da eficácia dos inibidores PD-I/PD-L1, sendo que neste estudo 55% dos doentes apresentavam expressão do ligando e desses, 13,3% responderam ao tratamento com Pembrolizumab (1,4% – resposta completa, 11,9% – resposta parcial) (BANG *et al.*, 2019).

O Cancro do Colo do Útero, apesar da sua incidência ter diminuído como consequência da vacinação, continua a ser uma neoplasia muito frequente em países em desenvolvimento, associada a grande morbilidade e mortalidade. Em inúmeros estudos tem sido identificada a sobreexpressão de PD-L1 pelas células tumorais neste tipo de cancro, sugerindo a via PD-1/PD-L1 como um possível alvo terapêutico (FRENEL *et al.*, 2017). Em junho de 2018, Pembrolizumab foi aprovado no tratamento de doentes com Cancro do Colo do Útero recorrente ou metastático, que expressam PD-L1 (CPS ≥ 1) e com progressão da doença durante ou após terapêutica prévia com quimioterapia (LIU *et al.*, 2019).

Tal como o Nivolumab, Pembrolizumab é também utilizado no tratamento de doentes com Carcinoma Hepatocelular previamente sujeitos a tratamento com Sorafenib. A aprovação acelerada foi concedida em novembro de 2018, tendo em consideração os resultados de um estudo de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT02702414) no qual o inibidor PD-1 demonstrou eficácia e segurança (ZHU *et al.*, 2018).

No fim de 2018, pelo processo de aprovação acelerada, Pembrolizumab foi aprovado no tratamento de doentes adultos e pediátricos com Carcinoma das Células Merkel (CCM) recorrente, localmente avançado ou metastático. A aprovação foi fundamentada nos resultados do ensaio clínico KEYNOTE-017 (*ClinicalTrials.gov* – NCT02267603) (BRADFORD *et al.*, 2020), onde foi avaliada a eficácia e segurança de Pembrolizumab como primeira linha. Foram observadas respostas duradoras e um perfil de segurança aceitável em 56% dos doentes (NGHIEM *et al.*, 2019).

Está também aprovado desde julho de 2019 no tratamento de doentes com Carcinoma das Células Escamosas do Esófago recorrente, localmente avançado ou metastático, com expressão de PD-L1 (CPS ≥ 10) e progressão após uma ou mais linhas de terapia sistémica (KOJIMA *et al.*, 2019).

3.2.4. Atezolizumab (Tecentriq[®], Genetech/Roche)

É um anticorpo monoclonal humanizado da IgG1 com elevada afinidade para o recetor PD-L1 (HERBST *et al.*, 2016), e foi o primeiro inibidor PD-L1 a sofrer aprovação pela FDA.

Está aprovado no tratamento de doentes adultos com CU localmente avançado ou metastático, com progressão da doença durante ou após quimioterapia contendo platina, ou considerados não elegíveis para tratamento com cisplatina (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). A aprovação acelerada teve como base um estudo de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT02108652) (ALSAAB *et al.*, 2017), no qual Atezolizumab demonstrou atividade antitumoral e onde se

observou uma relação entre a presença de níveis mais elevados de PD-L1 expressos pelas células do SI e a resposta ao tratamento, com melhores respostas associadas a maior expressão do ligando (ROSENBERG *et al.*, 2016).

Dois ensaios clínicos, um de fase II e outro de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT01903993; NCT02008227) compararam a eficácia e segurança da administração entre Atezolizumab e Docetaxel, em doentes com CPCNP previamente tratados com quimioterapia contendo platina. Em ambos, Atezolizumab aumentou significativamente o tempo de sobrevivência dos doentes (FEHRENBACHER *et al.*, 2016; RITTMAYER *et al.*, 2017). Os resultados destes estudos levaram à aprovação de Atezolizumab no tratamento de doentes adultos com CPCNP metastático, com progressão durante ou após quimioterapia prévia (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019).

3.2.5. Avelumab (Bavencio[®], Merck/KGaA/Pfizer)

Trata-se de um anticorpo monoclonal totalmente humano da IgG1. O seu mecanismo de ação tem a particularidade, relativamente aos restantes inibidores, de induzir toxicidade mediada por células através da ligação de um fragmento presente na região constante do anticorpo que permite a sua ligação aos recetores Fc- γ nas células NK (PLANES-LAINE *et al.*, 2019).

Atualmente, Avelumab em monoterapia está aprovado em duas indicações, ambas concedidas em 2017: tratamento de doentes adultos e pediátricos com CCM metastático e tratamento de doentes com CU com progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019).

O CCM é uma condição rara cujo tratamento padrão era a quimioterapia, no entanto a resposta é pouco duradoura. Num ensaio clínico de fase II (*ClinicalTrials.gov* – NCT02155647), foi avaliada a resposta de doentes com CCM com progressão da doença após regimes de quimioterapia, no qual 31,8% dos doentes apresentaram uma resposta parcial/completa ao tratamento com Avelumab. Este foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento do CCM metastático (KAUFMAN *et al.*, 2016).

A segunda indicação foi concedida pelo processo de aprovação acelerada, após análise de dois estudos *cohort* relativos ao ensaio clínico de fase I – JAVELIN Solid Tumor (*ClinicalTrials.gov* – NCT01772004) (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019) – onde Avelumab demonstrou atividade antitumoral e um perfil de segurança controlável (PATEL *et al.*, 2018).

3.2.6. Durvalumab (Imfinzi[®], Medimmune/AstraZeneca)

Durvalumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano da IgG1/*kappa*, com elevada afinidade e especificidade para o ligando PD-L1 (MASSARD *et al.*, 2016).

Está aprovado desde maio de 2017, no tratamento de CU localmente avançado ou metastático, com progressão durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina. A aprovação teve como base os resultados do ensaio clínico I108 (*ClinicalTrials.gov* – NCT 01693562), no qual se observaram taxas de resposta superiores nos doentes que apresentavam maior expressão de PD-L1 (SYED, 2017).

Este inibidor PD-L1 está também aprovado no tratamento de doentes com CPCNP irressecável, em estágio III sem progressão após quimiorradioterapia (CONSTANTINIDOU *et al.*, 2019). Evidência pré-clínica demonstrou que o tratamento com quimioterapia e radioterapia pode levar ao aumento da expressão de PD-L1 pelas células tumorais e, assim, surgiu a hipótese de que doentes previamente sujeitos a quimiorradioterapia podem beneficiar do tratamento com Durvalumab. Num ensaio clínico de fase III (*ClinicalTrials.gov* – NCT02125461), que levou à aprovação desta indicação, foi avaliada a eficácia do tratamento com Durvalumab em doentes com CPCNP em estágio III que, após dois ou mais ciclos de quimiorradioterapia, não apresentassem progressão da doença. O tratamento com Durvalumab resultou em 16,8 meses de sobrevivência livre de progressão *versus* 5,6 meses no grupo placebo (ANTONIA *et al.*, 2017).

3.3. Combinação com outras estratégias terapêuticas

A utilização de inibidores PD-1/D-L1 em monoterapia tem demonstrado grande eficácia no tratamento do cancro, porém a maioria dos doentes não responde a este tipo de tratamento, surgindo a combinação com outras terapias como uma estratégia para melhorar respostas e aumentar a duração das mesmas (MAHONEY *et al.*, 2015).

Diversos estudos têm vindo a ser realizados no âmbito da combinação desta estratégia terapêutica com as convencionais como quimioterapia ou radioterapia, com terapêuticas alvo (p.ex. inibidores BRAF e MEK no Melanoma ou inibidores EGFR no CPCNP), com outros inibidores dos *immune checkpoints* (p.ex. inibidores CTLA-4), entre muitas outras. Apesar de mecanismos de ação diferente, existe um potencial de complementaridade que tem como base a estimulação da resposta imunitária antitumoral (MELERO *et al.*, 2015).

3.3.1. Quimioterapia

Habitualmente, a quimioterapia é associada a imunossupressão, na medida em que afeta células em crescimento e não é específica para as células tumorais, apresentando como efeito colateral a sua ação sobre as células do SI. O inverso, ou seja, a estimulação do SI, tem vindo a ser observado com determinados tipos de agentes citotóxicos (LIU *et al.*, 2010). Estes processos imunomodulatórios podem consistir na expansão ou ativação de várias populações de células do SI (linfócitos T, células NK, DCs) e redução da atividade das células T_{regs} e células mielóides supressoras (MDSCs). Como referido anteriormente, a quimioterapia pode, ainda, induzir o aumento dos níveis de PD-L1 nas células tumorais por estimular a produção de INF- γ (PAGE *et al.*, 2019). Acresce ainda a capacidade de aumentar a apresentação dos Ag tumorais, bem como de facilitar a penetração de células do SI no microambiente tumoral (APETOH *et al.*, 2015). Por estas razões a associação de quimioterapia com os inibidores PD-1/PD-L1 poderá melhorar a atividade anti tumoral destes. Não obstante, foi observado que doentes previamente expostos de forma exaustiva a quimioterapia dificilmente respondem ao tratamento com inibidores dos *immune checkpoints* (PAGE *et al.*, 2019).

Até ao momento, encontram-se aprovados, em associação com quimioterapia, os seguintes fármacos: Pembrolizumab no tratamento de primeira linha do CPCNP escamosas e não escamosas (JOHNSON e WIN, 2018) e do CCECP recorrente, metastático ou irrecetável (CRAMER *et al.*, 2019) e o inibidor PD-L1, Atezolizumab, no tratamento do CPCNP não escamosas, CPCP *extensive-stage* e do Cancro da Mama triplo negativo com expressão de PD-L1 (AKINLEYE e RASOOL, 2019).

3.3.2. Radioterapia

Tal como com a quimioterapia, também a radioterapia, por norma, está associada a efeitos de imunossupressão. Com recurso a este tratamento pode ocorrer estimulação da via PD-1/PD-L1, com consequentes aumento da expressão de linfócitos T_{regs} e sobrevivência do tumor (PAGE *et al.*, 2019). Por outro lado, a radiação induz a expressão de várias moléculas como o Complexo Major de Histocompatibilidade I (MHC I) e moléculas de adesão, essenciais para a formação de células efectoras do SI (APETOH *et al.*, 2015), assim como o aumento da secreção de citocinas, nomeadamente quimiocinas, que recrutam linfócitos específicos para o microambiente tumoral (ZOU *et al.*, 2016). Tem também influência na maturação das DCs, responsáveis pela apresentação de Ag aos linfócitos T. Por meio da radiação, são induzidas alterações no ADN que levam à expressão de Ag específicos do tumor facilitando a produção de uma resposta imunitária (PAGE *et al.*, 2019).

A combinação com os inibidores PD-I/PD-LI é capaz de originar um efeito antitumoral sistémico e não apenas o efeito local nas regiões expostas à radioterapia (SUI *et al.*, 2018).

3.3.3. Outros inibidores dos *immune checkpoints*

Inibidores CTLA-4 em combinação com inibidores específicos para a PD-I tem sido a associação mais estudada (MELERO *et al.*, 2015), encontrando-se já aprovada a utilização de Ipilimumab com Nivolumab no tratamento do Melanoma (CHAE *et al.*, 2018), no tratamento do CCR avançado (ORNSTEIN *et al.*, 2019), no Carcinoma Hepatocelular (FDA, 2020c), no Cancro Colorretal MSI-H ou d-MMR (MORSE *et al.*, 2020) e também no tratamento de primeira linha do CPCNP com determinada expressão de PD-LI (FDA, 2020d).

Pertencentes à mesma família e ambas moléculas inibitórias expressas à superfície das células T, as proteínas PD-I e CTLA-4 inibem a ativação desta população de células por mecanismos de ação diferentes (CURRAN *et al.*, 2010). A PD-I regula a atividade da célula T no microambiente tumoral numa fase mais tardia enquanto que a CTLA-4 limita a atividade da célula T mais precocemente, mais concretamente na fase de ativação. A CTLA-4 liga-se competitivamente às proteínas CD80/CD86, presentes nas APCs, inibindo o sinal co-estimulatório que resulta da ligação destas ao recetor CD28 (CHAE *et al.*, 2018). A combinação dos inibidores PD-I/PD-LI e CTLA-4 conduz ao aumento da infiltração de células do SI no microambiente tumoral que, na ausência destes inibidores perderiam a sua função. É ainda diminuído o número de células T_{regs} e MDSCs responsáveis pelo enfraquecimento da resposta antitumoral (CURRAN *et al.*, 2010).

3.3.4. Terapias alvo

A eficácia das terapias alvo no tratamento do cancro, nomeadamente em estádios mais avançados, reflete-se nas aprovações já concedidas pela FDA em vários tipos de cancro. Inibidores BRAF e MEK são alguns exemplos deste tipo de terapêutica e apresentam-se commumente na forma de pequenas moléculas ou anticorpos (APETOH *et al.*, 2015). Relativamente aos inibidores PD-I/PD-LI, apresentam mecanismos distintos mas têm revelado influência no SI, nomeadamente em linfócitos T e DCs e ainda através da depleção de linfócitos T_{regs} e MDSCs, razão pela qual pode surgir vantagem na sua combinação (APETOH *et al.*, 2015). Assim, as terapias alvo oferecem não só um efeito direto no tumor, uma vez que promovem a morte direta das células cancerígenas (com consequente libertação de Ag específicos do tumor), como também indireto, pelo aumento da extensão da resposta

imunitária através de mecanismos imunomodulatórios intrínsecos ou extrínsecos, tornando-a mais duradoura e eficaz (JOHNSON e WIN, 2018).

No tratamento do CCR avançado, está aprovada a combinação de Pembrolizumab ou Avelumab com Axitinib – inibidor da tirosina cinase dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (AKINLEYE e RASOOL, 2019; ORNSTEIN *et al.*, 2019). Lenvatinib, também inibidor da tirosina cinase dos recetores do VEGF, é utilizado em combinação com Pembrolizumab no tratamento do Carcinoma do Endométrio avançado (MAKKER *et al.*, 2019). Finalmente, no tratamento do CPCNP não escamosas metastático está aprovada a associação entre Atezolizumab, Bevacizumab (que tem como alvo o VEGF) e quimioterapia (AKINLEYE e RASOOL, 2019).

Tabela I. Quadro resumo da utilização de inibidores PD-I e PD-LI, em monoterapia e em combinação com outras estratégias terapêuticas, no tratamento do cancro.

Cancro	Inibidor	Fármaco	Regime	Indicação	
Cancro da Pele	Melanoma	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	I ^a linha no Melanoma avançado, irressecável ou metastático
			Nivolumab	Monoterapia/ + Ipilimumab	Tratamento adjuvante quando há envolvimento dos gânglios linfáticos
		Anti-PD-LI	Pembrolizumab	Monoterapia	Irressecável ou metastático
			Avelumab	Monoterapia	Tratamento adjuvante quando há envolvimento dos gânglios linfáticos ou doença metastática
	CCM	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	Recorrente, localmente avançado ou metastático
CSCC	Anti-PD-I	Cemiplimab	Monoterapia	Metastático ou localmente avançado, em doentes não elegíveis para cirurgia ou radioterapia	
Cancro do Pulmão	CPCNP	Anti-PD-I	Nivolumab	Monoterapia	Metastático, com progressão durante ou após quimioterapia contendo platina
			Nivolumab	+ Ipilimumab	I ^a linha em tumores com determinada expressão de PD-LI
		Anti-PD-LI	Pembrolizumab	Monoterapia	I ^a linha no CPCNP metastático ou em estágio III, com expressão de PD-LI com TPS ≥ 1%
			Pembrolizumab	+ Quimioterapia	Metastático, com expressão de PD-LI com TPS ≥ 1% e progressão durante ou após quimioterapia contendo platina
	Anti-PD-LI	Atezolizumab	+ Quimioterapia + Bevacizumab	I ^a linha no CPCNP escamosas e não escamosas	
		Durvalumab	Monoterapia	I ^a linha no CPCNP não escamosas metastático	
	CPCP	Anti-PD-I	Nivolumab	Monoterapia	Em estágio III, irressecável, sem progressão após quimiorradioterapia
			Pembrolizumab	Monoterapia	3 ^a linha no CPCP metastático
Anti-PD-LI		Atezolizumab	+ Quimioterapia	Extensive-stage	

Cancro do Rim	CCR	Anti-PD-I	Nivolumab	Monoterapia	Em estágio avançado, após terapêutica antiangiogénica
			Pembrolizumab	+ Ipilimumab	Em estágio avançado
		Anti-PD-LI	Nivolumab	+ Axitinib	Em estágio avançado
			Avelumab	+ Axitinib	Em estágio avançado
Cancro da Cabeça e Pescoço	CCECP	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	Recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após tratamento com quimioterapia contendo platina
				+ Quimioterapia	Recorrente, metastático ou irressuscitável, com expressão de PD-LI com CPS ≥ 1 (1ª linha)
		Nivolumab	Monoterapia	1ª linha no CCECP recorrente, metastático ou irressuscitável	
			Monoterapia	Recorrente ou metastático, com progressão da doença durante ou após quimioterapia contendo platina	
Linfoma	LHc	Anti-PD-I	Nivolumab	Monoterapia	Refratário ou recidivante após TAPH e tratamento com Brentuximab Vetodina
			Pembrolizumab	Monoterapia	Refratário ou recidivante após 3 ou mais linhas de tratamento
	LPMGC	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	Refratário ou após recidiva resultante de 2 ou mais linhas de tratamento
Cancro da Bexiga	CU	Anti-PD-I	Nivolumab	Monoterapia	Localmente avançado ou metastático, após falência da terapêutica com quimioterapia contendo de platina
			Pembrolizumab	Monoterapia	Localmente avançado ou metastático, com progressão durante ou após quimioterapia contendo platina
					Localmente avançado ou metastático, com expressão de PD-LI com CPS ≥ 10, em doentes não elegíveis para tratamento com quimioterapia contendo platina
		Anti-PD-LI	Atezolizumab	Monoterapia	Localmente avançado ou metastático, após falência de quimioterapia contendo platina ou não elegível para tratamento com cisplatina
			Avelumab	Monoterapia	Com progressão durante ou após quimioterapia contendo platina
			Durvalumab	Monoterapia	Localmente avançado ou metastático com progressão durante ou após quimioterapia à contendo platina
			N/A	Anti-PD-I	Pembrolizumab
Nivolumab	Monoterapia/ + Ipilimumab	Cancro colorretal MSI-H ou dMMR com progressão após tratamento com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano			
Cancro do Estômago	Adenocarcinoma gástrico ou da junção gastroesofágica	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	Recorrente, localmente avançado ou metastático com expressão de PD-LI com CPS ≥ 1, com progressão durante ou após 2 ou mais linhas de tratamento

Cancro do Esófago	Carcinoma das Células Escamosas do Esófago	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	Recorrente, localmente avançado ou metastático, com progressão após 1 ou mais linhas de tratamento e expressão de PD-L1 com CPS ≥ 10
			Nivolumab	Monoterapia	2ª linha no Carcinoma das Células Escamosas do Esófago avançado recorrente ou metastático
Cancro do Fígado	Hepatoma	Anti-PD-I	Nivolumab	Monoterapia/ + Ipilimumab	Em estágio avançado após falência do tratamento com Sorafenib
			Pembrolizumab	Monoterapia	
Cancro Ginecológico	Cancro do Colo do Útero	Anti-PD-I	Pembrolizumab	Monoterapia	Recorrente ou metastático, com expressão de PD-L1 com CPS ≥ 1 e progressão durante ou após quimioterapia
	Carcinoma do Endométrio	Anti-PD-I	Pembrolizumab	+ Lenvatinib	Em estágio avançado
Cancro da Mama	Triplo Negativo	Anti-PD-L1	Atezolizumab	+ Quimioterapia	Com determinada expressão de PD-L1

3.4. Problemas de segurança na sua utilização

Por norma, o tratamento com inibidores PD-I/PD-L1 é bem tolerado, todavia podem surgir efeitos indesejáveis graves e, apesar de raro, até mesmo fatais. Desta forma, é de extrema importância que a deteção e tratamento de reações adversas ocorra numa fase inicial (VELASCO *et al.*, 2017; WANG *et al.*, 2019).

A utilização dos inibidores PD-I/PD-L1 não promove apenas uma reação imunitária específica para o tecido tumoral, mas pode levar também à infiltração de células T citotóxicas nos tecidos saudáveis (VELASCO *et al.*, 2017; POSTOW *et al.*, 2015). Assim, surgem os efeitos indesejáveis específicos da inibição de *immune checkpoints* designados por *immune related adverse events* (irAEs) (POSTOW *et al.*, 2015). Da utilização destes fármacos podem surgir, à semelhança de outros tipos de tratamento, sintomas como fadiga, náuseas, diarreia/obstipação e anorexia, designados por efeitos adversos relacionados com o tratamento (trAEs) (BRAHMER *et al.*, 2012).

As reações adversas imunitárias mais observadas incluem:

- Reações dermatológicas: *rash*, eczema, prurido e vitiligo. A erupção geralmente ocorre no tronco ou nas extremidades e é caracterizada por máculas eritematosas, pápulas e placas. Em situações muito raras, pode surgir síndrome de Stevens Johnson, síndrome de Sweet e Necrólise Epidérmica Tóxica (WANG *et al.*, 2019).

- Colite: diarreia associada a dor abdominal, com evidência de inflamação (WANG *et al.*, 2019).
- Hepatite, associada a uma elevação assintomática dos níveis séricos das enzimas hepáticas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, com ou sem aumento dos níveis de bilirrubina (WANG *et al.*, 2019).
- Endocrinopatias ao nível da tiróide, hipófise e glândulas adrenais. Apresenta sintomas não específicos como cefaleias, fadiga e náuseas, dificultando o diagnóstico (WANG *et al.*, 2019).
- Pneumonite: inflamação do parênquima pulmonar. Os sintomas mais comuns incluem tosse, dispneia e febre (WANG *et al.*, 2019).

Com uma frequência muito inferior, o tratamento pode desencadear síndromes neurológicas, toxicidade ocular (uveíte), toxicidade renal (nefrite), pancreatite (NAIDOO *et al.*, 2015) ou toxicidade cardíaca nomeadamente miocardite, que tem demonstrado ser mais grave e até mesmo fatal em doentes tratados com Nivolumab em combinação com Ipilimumab, quando comparado com Nivolumab em monoterapia (JOHNSON *et al.*, 2016).

Uma vez que os irAEs advêm do aumento exacerbado da resposta imune, o tratamento destes efeitos indesejáveis consiste na utilização de agentes imunossupressores como os corticosteroides (POSTOW *et al.*, 2015). Primeiramente, e devido ao facto de alguns dos sintomas destas reações adversas serem pouco específicos, é necessário confirmar que não há outra causa. Por vezes, este diagnóstico pode ser difícil, atrasando o tratamento, o que pode ter como consequência o agravamento da reação. Dependendo do grau de toxicidade o tratamento é distinto, podendo surgir a necessidade de suspender o tratamento com os inibidores PD-1/PD-L1 (SPAIN *et al.*, 2016).

Relativamente às endocrinopatias, estas podem ser reversíveis com recurso a corticosteroides, mas na maioria dos casos é necessário recorrer a tratamento hormonal a longo prazo. Independentemente da severidade, não será necessário descontinuar o tratamento com os inibidores PD-1/PD-L1 desde que seja atingida a estabilidade através da terapêutica hormonal de substituição (WANG *et al.*, 2019).

O tratamento prolongado dos efeitos adversos com agentes imunossupressores torna os doentes mais suscetíveis ao aparecimento de infeções oportunistas podendo ser necessário recorrer a terapêutica de profilaxia contra determinados organismos (SPAIN *et al.*, 2016).

Quando comparado com quimioterapia, o tratamento com inibidores PD-1/PD-L1 é melhor tolerado, como referido anteriormente, o que se reflete em menor risco de

aparecimento de trAEs. Porém, quando nos referimos a reações adversas imunitárias, o risco é maior (NISHIJIMA *et al.*, 2017). Adicionalmente, os irAEs apresentam menor frequência e menor severidade no tratamento com inibidores PD-1/PD-L1 comparativamente com o tratamento com inibidores CTLA-4 (NAIDOO *et al.*, 2015). Já a combinação com este ou outros inibidores dos *immune checkpoints* tem demonstrado originar irAEs mais severas (JOHNSON *et al.*, 2016).

4. PD-L1 como biomarcador

Apenas uma pequena fração dos doentes oncológicos apresenta uma resposta favorável ao tratamento com inibidores PD-1/PD-L1. Adicionalmente, este é um tratamento dispendioso e associado a efeitos indesejáveis. Deste modo, surge a necessidade de identificar biomarcadores, essenciais para a identificação dos doentes que vão beneficiar deste tipo de tratamento (TOPALIAN *et al.*, 2016).

Como visto anteriormente, o tumor utiliza a expressão de moléculas com função inibitória do SI, nomeadamente o *immune checkpoint* PD-L1, como forma de escapar ao SI. Assim, a sobreexpressão da PD-L1 é um importante potencial biomarcador e tem sido muito utilizado na previsão da resposta ao tratamento com inibidores PD-1/PD-L1. A sua determinação é realizada através de uma técnica designada por imunohistoquímica (IHC) (MENG *et al.*, 2015).

A expressão de PD-L1 é medida pela proporção de PD-L1 expresso pelas células tumorais e/ou pelas células do SI (YI *et al.*, 2018). Nem todos os tumores expressam PD-L1 simultaneamente em células tumorais e células do SI e, na previsão dos resultados, em determinados cancros, a expressão numa população de células pode ser mais significativa que noutra, sendo este um dos desafios na interpretação das determinações (MENG *et al.*, 2015). Outra dificuldade é o facto da expressão do ligando PD-L1 ser dinâmica, ou seja, poder variar ao longo do tempo. Existe ainda heterogeneidade entre a expressão de PD-L1 no tumor primário e metástases e alteração no padrão de expressão resultante de tratamentos prévios, por exemplo com quimioterapia (PATEL e KURZROCK, 2015; TOPALIAN *et al.*, 2016). Ainda relativamente à expressão desta molécula no tecido tumoral, em vez de difusa, pode apresentar-se sob a forma de agrupamentos, tendencialmente nos locais onde as células se infiltram e libertam o INF- γ . Isto dificulta a determinação, na medida em que é obtido um falso negativo caso não seja atingido o local certo na colheita da amostra (ZOU *et al.*, 2016). A interpretação crítica dos resultados é afetada, também, pela utilização de anticorpos com

afinidades distintas nos diferentes testes IHC e por não existir um valor fixo a partir do qual se considera sobreexpressão, sendo que este valor tende a variar muito, essencialmente entre diferentes tipos de cancro (PATEL e KURZROCK, 2015; TOPALIAN *et al.*, 2016).

Doentes PD-L1⁻, isto é, que não expressam o biomarcador, podem responder favoravelmente ao tratamento com inibidores PD-1/PD-L1, assim como doentes que expressam o biomarcador podem não responder (PATEL e KURZROCK, 2015; WOLCHOK *et al.*, 2013). Tendo em conta a afirmação anterior e dadas as diversas limitações, a sobreexpressão de PD-L1 não pode ser considerada um biomarcador definitivo na determinação do potencial da resposta ao tratamento com estes inibidores (ZOU *et al.*, 2016).

Ainda assim, a determinação da expressão de PD-L1 continua a ser relevante e em alguns casos até mesmo obrigatória na determinação da elegibilidade de doentes para o tratamento com inibidores PD-1/PD-L1. Pembrolizumab foi o primeiro inibidor PD-1/PD-L1 a ter um teste de diagnóstico IHC associado à sua utilização: o teste PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. Este é obrigatório na determinação da elegibilidade de doentes em determinadas indicações terapêuticas como por exemplo no CPCNP. No tratamento com Nivolumab é utilizado o teste PD-L1 IHC 28-8 pharmDx de forma complementar. VENTANA PD-L1 (SPI42) é o utilizado com Atezolizumab para selecionar os doentes que vão beneficiar do tratamento com este inibidor e VENTANA PD-L1 (SP263), ao contrário do anterior, é apenas um teste complementar, não sendo específico para apenas um inibidor PD-1/PD-L1 (SUI *et al.*, 2018).

5. Conclusões e Perspetivas Futuras

A compreensão da interação SI-Tumor, particularmente os mecanismos desenvolvidos como escape à resposta imunitária, veio revolucionar o tratamento do cancro. Com a descoberta do recetor inibitório PD-1 e do seu ligando PD-L1, responsáveis pela perda de função dos linfócitos T e aumento da atividade de linfócitos T_{regs} e MDSCs, com consequente ineficiência do SI para montar uma resposta antitumoral, surge a possibilidade de restaurar esta resposta através do bloqueio da via PD-1/PD-L1.

O primeiro inibidor, Pembrolizumab, surge em 2014, indicado no tratamento do Melanoma. Deste então, o número de aprovações continua em crescimento, contabilizando-se já seis inibidores PD-1/PD-L1 aprovados em diversas indicações. A investigação científica continua a apostar nesta abordagem terapêutica, o que se reflete em milhares de ensaios clínicos a decorrer com estes inibidores, quer em monoterapia quer em combinação com outras estratégias terapêuticas.

Até ao momento, os inibidores aprovados são todos eles anticorpos monoclonais que, apesar de apresentarem grandes vantagens como a sua afinidade e especificidade à molécula alvo, apresentam também desvantagens significativas que suportam a aposta no desenvolvimento de pequenas moléculas/peptídios na inibição da via PD-1/PD-L1. A variabilidade na produção assim como os elevados custos, o reduzido volume de distribuição e limitada penetração no tecido tumoral, a fraca biodisponibilidade oral e os efeitos indesejáveis (irAEs) são algumas dessas desvantagens. Comparativamente aos anticorpos, as pequenas moléculas/peptídios apresentam menor tempo de semivida, permitindo melhor controlo de reações adversas e a difusão por barreira biológicas como a membrana plasmática e barreira hematoencefálica é aumentada, refletindo-se no volume de distribuição (ZARGANES-TZITZIKAS *et al.*, 2016). Apesar de ainda muito aquém dos anticorpos, começando recentemente a sua integração em ensaios clínicos, estas moléculas poderão fazer parte do futuro da inibição dos *immune checkpoints* devido às inúmeras vantagens que oferecem, nomeadamente a possibilidade de administração por via oral (SKALNIAK *et al.*, 2017).

Um dos grandes obstáculos a esta terapêutica é a inexistência de um biomarcador preditivo, necessário para a seleção dos doentes que podem beneficiar do tratamento, uma vez que apenas uma reduzida fração dos doentes oncológicos será suscetível ao tratamento com inibidores PD-1/PD-L1. A expressão de PD-L1 é um potencial biomarcador muito utilizado, no entanto existem diversas limitações que não o permitem ser considerado um

biomarcador exclusivo. A densidade de linfócitos no tumor/microambiente tumoral, a expressão de INF- γ , a microbiota intestinal e a carga mutacional/MSI-H/dMMR parecem também demonstrar valor preditivo (TENG *et al.*, 2018; TOPALIAN *et al.*, 2016). Este último esteve inclusivamente na base da aprovação do tratamento do cancro MSI-H/d-MMR com Pembrolizumab (LAGOS *et al.*, 2020).

O investimento na investigação de associações de inibidores PD-1/PD-L1 com outras estratégias terapêuticas surge na tentativa de ultrapassar a resistência ao tratamento que se reflete em respostas fracas ou pouco duradouras. Na prática clínica, atualmente, a combinação com outros *immune checkpoints* resume-se aos inibidores CTLA-4, contudo existem muitos outros, desde estimuladores a inibidores, que podem contribuir para a eficácia do tratamento. O leque de combinações possíveis é extremamente extenso tornando esta área muito atrativa.

O futuro da imunoterapia, nomeadamente da inibição da via PD-1/PD-L1 passará não só pela descoberta de novas moléculas, mas também pela associação destes inibidores a outras estratégias terapêuticas.

Bibliografia

AHMADZADEH, M., JOHNSON, L. A., HEEMSKERK, B., WUNDERLICH, J. R., DUDLEY, M. E., WHITE, D. E., ROSENBERG, S. A. - **Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-I and are functionally impaired.** *Blood.* 114 (2009) 1537–1544.

AKINLEYE, A., RASOOL, Z. - **Immune checkpoint inhibitors of PD-L1 as cancer therapeutics.** *Journal of Hematology and Oncology.* 12 (2019) 1–13.

ALSAAB, H. O., SAU, S., ALZHRANI, R., TATIPARTI, K., BHISE, K., KASHAW, S. K., IYER, A. K. - **PD-I and PD-LI checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome.** *Frontiers in Pharmacology.* 8 (2017) 1–15.

ANNIBALI, O., CRESCENZI, A., TOMARCHIO, V., PAGANO, A., BIANCHI, A., GRIFONI, A., AVVISATI, G. - **PD-I /PD-LI checkpoint in hematological malignancies.** *Leukemia Research.* 67 (2018) 45–55.

ANTONIA, S. J., VILLEGAS, A., DANIEL, D., VICENTE, D., MURAKAMI, S., HUI, R., YOKOI, T., CHIAPPORI, A., LEE, K. H., WIT, M. DE, CHO, B. C., BOURHABA, M., QUANTIN, X., TOKITO, T., MEKHAIL, T., PLANCHARD, D., KIM, Y. C., KARAPETIS, C. S., HIRET, S., OSTOROS, G., KUBOTA, K., GRAY, J. E., PAZ-ARES, L., CASTRO CARPEÑO, J. DE, WADSWORTH, C., MELILLO, G., JIANG, H., HUANG, Y., DENNIS, P. A., ÖZGÜROĞLU, M. - **Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer.** *New England Journal of Medicine.* 377 (2017) 1919–1929.

APETOH, L., LADOIRE, S., COUKOS, G., GHIRINGHELLI, F. - **Combining immunotherapy and anticancer agents: The right path to achieve cancer cure?.** *Annals of Oncology.* 26 (2015) 1813–1823.

ARMAND, P., RODIG, S., MELNICHENKO, V., THIEBLEMONT, C., BOUABDALLAH, K., TUMYAN, G., ÖZCAN, M., PORTINO, S., FOGLIATTO, L., CABALLERO, M. D., WALEWSKI, J., GULBAS, Z., RIBRAG, V., CHRISTIAN, B., PERINI, G. F., SALLES, G., SVOBODA, J., ZAIN, J., PATEL, S., CHEN, P. H., LIGON, A. H., OUYANG, J., NEUBERG, D., REDD, R., CHATTERJEE, A., BALAKUMARAN, A., ORLOWSKI, R., SHIPP, M., ZINZANI, P. L. - **Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large b-cell lymphoma.** *Journal of Clinical Oncology.* 37 (2019) 3291–3299.

BANG, Y. J., KANG, Y. K., CATENACCI, D. V., MURO, K., FUCHS, C. S., GEVA, R., HARA, H., GOLAN, T., GARRIDO, M., JALAL, S. I., BORG, C., DOI, T., YOON, H. H., SAVAGE, M. J., WANG, J., DALAL, R. P., SHAH, S., WAINBERG, Z. A., CHUNG, H. C. - **Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study**. *Gastric Cancer*. 22 (2019) 828–837.

BARDHAN, K., ANAGNOSTOU, T., BOUSSIOTIS, V. A. - **The PDI: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation**. *Frontiers in Immunology*. 7 (2016).

BELLMUNT, J., WIT, R. DE, VAUGHN, D. J., FRADET, Y., LEE, J. L., FONG, L., VOGELZANG, N. J., CLIMENT, M. A., PETRYLAK, D. P., CHOUEIRI, T. K., NECCHI, A., GERRITSEN, W., GURNEY, H., QUINN, D. I., CULINE, S., STERNBERG, C. N., MAI, Y., POEHLEIN, C. H., PERINI, R. F., BAJORIN, D. F. - **Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma**. *New England Journal of Medicine*. 376 (2017) 1015–1026.

BOORJIAN, S. A., SHEININ, Y., CRISPEN, P. L., FARMER, S. A., LOHSE, C. M., KUNTZ, S. M., LEIBOVICH, B. C., KWON, E. D., FRANK, I. - **T-Cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival**. *Clinical Cancer Research*. 14 (2008) 4800–4808.

BRADFORD, D., DEMKO, S., JIN, S., MISHRA-KALYANI, P., BECKLES, A. R., GOLDBERG, K. B., LEMERY, S., WARD, A., KEEGAN, P., PAZDUR, R. - **FDA Accelerated Approval of Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Merkel Cell Carcinoma**. *The Oncologist*. (2020).

BRAHMER, J. R., TYKODI, S. S., CHOW, L. Q. M., HWU, W. J., TOPALIAN, S. L., HWU, P., DRAKE, C. G., CAMACHO, L. H., KAUH, J., ODUNSI, K., PITOT, H. C., HAMID, O., BHATIA, S., MARTINS, R., EATON, K., CHEN, S., SALAY, T. M., ALAPARTHY, S., GROSSO, J. F., KORMAN, A. J., PARKER, S. M., AGRAWAL, S., GOLDBERG, S. M., PARDOLL, D. M., GUPTA, A., WIGGINTON, J. M. - **Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer**. *New England Journal of Medicine*. 366 (2012) 2455–2465.

BUROVA, E., HERMANN, A., WAITE, J., POTOCKY, T., LAI, V., HONG, S., LIU, M., ALLBRITTON, O., WOODRUFF, A., WU, Q., D'ORVILLIERS, A., GARNOVA, E., RAFIQUE, A., POUHEYMIROU, W., MARTIN, J., HUANG, T., SKOKOS, D., KANTROWITZ, J., POPKE, J., MOHRS, M., MACDONALD, D., IOFFE, E., OLSON, W., LOWY, I., MURPHY, A., THURSTON, G. - **Characterization of the anti-PD-I antibody REGN2810 and Its**

antitumor activity in Human PD-I knock-in mice. *Molecular Cancer Therapeutics*. 16 (2017) 861–870.

BURTNESS, B., HARRINGTON, K. J., GREIL, R., SOULIÈRES, D., TAHARA, M., C., G., PSYRRI, A., BASTÉ, N., NEUPANE, P., BRATLAND, Å., FUEREDER, T., HUGHES, B. G. M., MESÍA, R., NGAMPHAIBOON, N., RORDORF, T., ISHAK, W. Z. W., HONG, R. L., MENDOZA, R. G., ROY, A., ZHANG, Y., GUMUSCU, B., CHENG, J. D., JIN, F., RISCHIN, D. - **Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study.** *The Lancet*. 394 (2019) 1915–1928.

BUTTE, M. J., KEIR, M. E., PHAMDUY, T. B., SHARPE, A. H., FREEMAN, G. J. - **Programmed Death-1 Ligand 1 Interacts Specifically with the B7-1 Costimulatory Molecule to Inhibit T Cell Responses.** *Immunity*. 27 (2007) 111–122.

CHAE, Y. K., ARYA, A., IAMS, W., CRUZ, M. R., CHANDRA, S., CHOI, J., GILES, F. - **Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC).** *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 6 (2018).

CHEN, R., ZINZANI, P. L., FANALE, M. A., ARMAND, P., JOHNSON, N. A., BRICE, P., RADFORD, J., RIBRAG, V., MOLIN, D., VASSILAKOPOULOS, T. P., TOMITA, A., TRESCKOW, B. VON, SHIPP, M. A., ZHANG, Y., RICART, A. D., BALAKUMARAN, A., MOSKOWITZ, C. H. - **Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin Lymphoma.** *Journal of Clinical Oncology*. 35 (2017) 2125–2132.

CONSTANTINIDOU, A., ALIFIERIS, C., TRAFALIS, D. T. - **Targeting Programmed Cell Death -1 (PD-1) and Ligand (PD-L1): A new era in cancer active immunotherapy.** *Pharmacology and Therapeutics*. 194 (2019) 84–106.

CRAMER, J. D., BURTNESS, B., FERRIS, R. L. - **Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions.** *Oral Oncology*. 99 (2019) 104460.

CURRAN, M. A., MONTALVO, W., YAGITA, H., ALLISON, J. P. - **PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 107 (2010) 4275–4280.

EGGERMONT, A. M. M., BLANK, C. U., MANDALA, M., LONG, G. V., ATKINSON, V., DALLE, S., HAYDON, A., LICHINITSER, M., KHATTAK, A., CARLINO, M. S., SANDHU, S., LARKIN, J., PUIG, S., ASCIERTO, P. A., RUTKOWSKI, P., SCHADENDORF, D., KOORNSTRA, R., HERNANDEZ-AYA, L., MAIO, M., EERTWEGH, A. J. M., GROB, J. J., GUTZMER, R., JAMAL, R., LORIGAN, P., IBRAHIM, N., MARREAUD, S., AKKOOI, A. C. J., SUCIU, S., ROBERT, C. - **Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma**. *New England Journal of Medicine*. 378 (2018) 1789–1801.

EL-KHOUEIRY, A. B., SANGRO, B., YAU, T., CROCENZI, T. S., KUDO, M., HSU, C., KIM, T. Y., CHOO, S. P., TROJAN, J., WELLING, T. H., MEYER, T., KANG, Y. K., YEO, W., CHOPRA, A., ANDERSON, J. C., C., LANG, L., NEELY, J., TANG, H., DASTANI, H. B., MELERO, I. - **Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase I/2 dose escalation and expansion trial**. *The Lancet*. 389 (2017) 2492–2502.

FASHOYIN-AJE, L., DONOGHUE, M., CHEN, H., HE, K., VEERARAGHAVAN, J., GOLDBERG, K. B., KEEGAN, P., MCKEE, A. E., PAZDUR, R. - **FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Recurrent Locally Advanced or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma Expressing PD-L1**. *The Oncologist*. 24 (2019) 103–109.

FDA - **FDA approves pembrolizumab for adjuvant treatment of melanoma**. (2019) [Acedido a 23 abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumab-adjuvant-treatment-melanoma>

FDA - **FDA approves nivolumab for esophageal squamous cell carcinoma**. (2020)a. [Acedido a 14 junho de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-esophageal-squamous-cell-carcinoma>

FDA - **FDA approves pembrolizumab for BCG-unresponsive, high-risk non-muscle invasive bladder cancer**. (2020b). [Acedido a 3 abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-bcg-unresponsive-high-risk-non-muscle-invasive-bladder-cancer>

FDA - **FDA grants accelerated approval to nivolumab and ipilimumab combination for hepatocellular carcinoma**. (2020c). [Acedido a 30 maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-and-ipilimumab-combination-hepatocellular-carcinoma>

FDA - **FDA approves nivolumab plus ipilimumab for first-line mNSCLC (PD-L1 tumor expression $\geq 1\%$).** (2020d). [Acedido a 21 maio de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-nivolumab-plus-ipilimumab-first-line-mnslc-pd-l1-tumor-expression-1>

FEHRENBACHER, L., SPIRA, A., BALLINGER, M., KOWANETZ, M., VANSTEENKISTE, J., MAZIERES, J., PARK, K., SMITH, D., ARTAL-CORTES, A., LEWANSKI, C., BRAITEH, F., WATERKAMP, D., HE, P., ZOU, W., CHEN, D. S., YI, J., SANDLER, A., RITTMAYER, A. - **Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial.** The Lancet. 387 (2016) 1837–1846.

FERRIS, R. L., BLUMENSCHNEIN, G., FAYETTE, J., GUIGAY, J., COLEVAS, A. D., LICITRA, L., HARRINGTON, K., KASPER, S., VOKES, E. E., EVEN, C., WORDEN, F., SABA, N. F., IGLESIAS DOCAMPO, L. C., HADDAD, R., RORDORF, T., KIYOTA, N., TAHARA, M., MONGA, M., LYNCH, M., GEESE, W. J., KOPIT, J., SHAW, J. W., GILLISON, M. L. - **Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck.** New England Journal of Medicine. 375 (2016) 1856–1867.

FIFE, B. T., BLUESTONE, J. A. - **Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways.** Immunological Reviews. 224 (2008) 166–182.

FREEMAN, G. J., LONG, A. J., IWAI, Y., BOURQUE, K., CHERNOVA, T., NISHIMURA, H., FITZ, L. J., MALENKOVICH, N., OKAZAKI, T., BYRNE, M. C., HORTON, H. F., FOUSSER, L., CARTER, L., LING, V., BOWMAN, M. R., CARRENO, B. M., COLLINS, M., WOOD, C. R., HONJO, T. - **Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation.** Journal of Experimental Medicine. 192 (2000) 1027–1034.

FRENEL, J. S., TOURNEAU, C. LE, O'NEIL, B., OTT, P. A., PIHA-PAUL, S. A., GOMEZ-ROCA, C., BRUMMELEN, E. M. J. VAN, RUGO, H. S., THOMAS, S., SARAF, S., RANGWALA, R., VARGA, A. - **Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: Results from the phase IB KEYNOTE-028 trial.** Journal of Clinical Oncology. 35 (2017) 4035–4041.

HERBST, R. S., BAAS, P., KIM, D. W., FELIP, E., PÉREZ-GRACIA, J. L., HAN, J. Y., MOLINA, J., KIM, J. H., ARVIS, C. D., AHN, M. J., MAJEM, M., FIDLER, M. J., CASTRO, G. DE, GARRIDO,

M., LUBINIECKI, G. M., SHENTU, Y., IM, E., DOLLED-FILHART, M., GARON, E. B. - **Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial.** *The Lancet.* 387 (2015) 1540–1550.

HERBST, R. S., SORIA, J., KOWANETZ, M., FINE, G. D., HAMID, O., KOHRT, H. E. K., HORN, L., LAWRENCE, D. P., ROST, S., WAY, D. N. A., FRANCISCO, S. S., AVE, W. K., CAROLINA, N. - **Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A.** *Nature.* 515 (2016) 563–567.

ISHIDA, Y., AGATA, Y., SHIBAHARA, K., HONJO, T. - **Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death.** *The EMBO Journal.* 11 (1992) 3887–3895.

JOHNSON, C. BRYCE, WIN, SHWE Y. - **Combination therapy with PD-1/PD-L1 blockade: An overview of ongoing clinical trials.** *Oncolimmunology.* 7 (2018) 1–9.

JOHNSON, D. B., BALKO, J. M., COMPTON, M. L., CHALKIAS, S., GORHAM, J., XU, Y., HICKS, M., PUZANOV, I., ALEXANDER, M. R., BLOOMER, T. L., BECKER, J. R., SLOSKY, D. A., PHILLIPS, E. J., PILKINTON, M. A., CRAIG-OWENS, L., KOLA, N., PLAUTZ, G., RESHEF, D. S., DEUTSCH, J. S., DEERING, R. P., OLENCHOCK, B. A., LICHTMAN, A. H., RODEN, D. M., SEIDMAN, C. E., KORALNIK, I. J., SEIDMAN, J. G., HOFFMAN, R. D., TAUBE, J. M., DIAZ, L. A., ANDERS, R. A., SOSMAN, J. A., MOSLEHI, J. J. - **Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade.** *New England Journal of Medicine.* 375 (2016) 1749–1755.

KATO, K., CHO, B. C., TAKAHASHI, M., OKADA, M., LIN, C. Y., CHIN, K., KADOWAKI, S., AHN, M. J., HAMAMOTO, Y., DOKI, Y., YEN, C. C., KUBOTA, Y., KIM, S. B., HSU, C. H., HOLTVED, E., XYNOS, I., KODANI, M., KITAGAWA, Y. - **Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial.** *The Lancet Oncology.* 20 (2019) 1506–1517.

KAUFMAN, H. L., RUSSELL, J., HAMID, O., BHATIA, S., TERHEYDEN, P., D'ANGELO, S. P., SHIH, K. C., LEBBÉ, C., LINETTE, G. P., MILELLA, M., BROWNELL, I., LEWIS, K. D., LORCH, J. H., CHIN, K., MAHNKE, L., HEYDEBRECK, A. VON, CUILLEROT, J. M., NGHIEM, P. - **Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell**

carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 17 (2016) 1374–1385.

KEIR, M. E., BUTTE, M. J., FREEMAN, G. J., SHARPE, A. H. - **PD-I and Its Ligands in Tolerance and Immunity.** *Annual Review of Immunology.* 26 (2008) 677–704.

KOJIMA, T., MURO, K., FRANCOIS, E., HSU, C. H., MORIWAKI, T., KIM, S. B., LEE, S. H., BENNOUNA, J., KATO, K., LIN, S., QIN, S. Q., FERREIRA, P., DOI, T., ADENIS, A., ENZINGER, P. C., SHAH, M. A., WANG, R., BHAGIA, P., KANG, S. P., METGES, J. P. - **Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase III KEYNOTE-181 study.** *Journal of Clinical Oncology.* 37 (2019) 2–2.

KUMAR, R., COLLINS, D., DOLLY, S., MCDONALD, F., O'BRIEN, M. E. R., YAP, T. A. - **Targeting the PD-I/PD-LI axis in non-small cell lung cancer.** *Current Problems in Cancer.* 41 (2017) 111–124.

LAGOS, G. G., IZAR, B., RIZVI, N. A. - **Beyond Tumor PD-LI: Emerging Genomic Biomarkers for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy.** *American Society of Clinical Oncology.* (2020) 47–57.

LE, L., DAMS, R., LEE, P. - **Is first-line pembrolizumab appropriate for all patients with metastatic non-squamous histology non-small cell lung cancer patients?.** *Translational Lung Cancer Research.* 8 (2019) S327–S330.

LIN, D. Y. W., TANAKA, Y., IWASAKI, M., GITTIS, A. G., SU, H. P., MIKAMI, B., OKAZAKI, T., HONJO, T., MINATO, N., GARBOCZI, D. N. - **The PD-I/PD-LI complex resembles the antigen-binding Fv domains of antibodies and T cell receptors.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 105 (2008) 3011–3016.

LIU, W. M., FOWLER, D. W., SMITH, P., DALGLEISH, A. G. - **Pre-treatment with chemotherapy can enhance the antigenicity and immunogenicity of tumours by promoting adaptive immune responses.** *British Journal of Cancer.* 102 (2010) 115–123.

LIU, Y., WU, L., TONG, R., YANG, F., YIN, L., LI, M., YOU, L., XUE, J., LU, Y. - **PD-I/PD-LI inhibitors in cervical cancer.** *Frontiers in Pharmacology.* 10 (2019) 1–8.

MAGIERA-MULARZ, K., SKALNIAK, L., ZAK, K. M., MUSIELAK, B., RUDZINSKA-SZOSTAK, E., BERLICKI, Ł., KOCIK, J., GRUDNIK, P., SALA, D., ZARGANES-TZITZIKAS, T., SHAABANI, S., DÖMLING, A., DUBIN, G., HOLAK, T. A. - **Bioactive Macrocylic**

Inhibitors of the PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint. *Angewandte Chemie - International Edition.* 56 (2017) 13732–13735.

MAHONEY, K. M., RENNERT, P. D., FREEMAN, G. J. - **Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets.** *Nature Reviews Drug Discovery.* 14 (2015) 561–584.

MAKKER, V., RASCO, D., VOGELZANG, N. J., BROSE, M. S., COHN, A. L., MIER, J., SIMONE, C. DI, HYMAN, D. M., STEPAN, D. E., DUTCUS, C. E., SCHMIDT, E. V., GUO, M., SACHDEV, P., SHUMAKER, R., AGHAJANIAN, C., TAYLOR, M. - **Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer: an interim analysis of a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial.** *The Lancet Oncology.* 20 (2019) 711–718.

MARCUS, L., LEMERY, S. J., KEEGAN, P., PAZDUR, R. - **FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors.** *Clinical Cancer Research.* 25 (2019) 3753–3758.

MARKHAM, A., DUGGAN, S. - **Cemiplimab: First Global Approval.** *Drugs.* 78 (2018) 1841–1846.

MASSARD, C., GORDON, M. S., SHARMA, S., RAFII, S., WAINBERG, Z. A., LUKE, J., CURIEL, T. J., COLON-OTERO, G., HAMID, O., SANBORN, R. E., O'DONNELL, P. H., DRAKAKI, A., TAN, W., KURLAND, J. F., REBELATTO, M. C., JIN, X., BLAKE-HASKINS, J. A., GUPTA, A., SEGAL, N. H. - **Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer.** *Journal of Clinical Oncology.* 34 (2016) 3119–3125.

MELERO, I., BERMAN, D. M., AZNAR, M. A., KORMAN, A. J., GRACIA, J. L. P., HAANEN, J. - **Evolving synergistic combinations of targeted immunotherapies to combat cancer.** *Nature Reviews Cancer.* 15 (2015) 457–472.

MENG, X., HUANG, Z., TENG, F., XING, L., YU, J. - **Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy.** *Cancer Treatment Reviews.* 41 (2015) 868–876.

MIGDEN, M. R., RISCHIN, D., SCHMULTS, C. D., GUMINSKI, A., HAUSCHILD, A., LEWIS, K. D., CHUNG, C. H., HERNANDEZ-AYA, L., LIM, A. M., CHANG, A. L. S., RABINOWITS, G., THAI, A. A., DUNN, L. A., HUGHES, B. G. M., KHUSHALANI, N. I., MODI, B., SCHADENDORF, D., GAO, B., SEEBACH, F., LI, S., LI, J., MATHIAS, M., BOOTH, J.,

MOHAN, K., STANKEVICH, E., BABIKER, H. M., BRANA, I., GIL-MARTIN, M., HOMSI, J., JOHNSON, M. L., MORENO, V., NIU, J., OWONIKOKO, T. K., PAPADOPOULOS, K. P., YANCOPOULOS, G. D., LOWY, I., FURY, M. G. - **PD-I blockade with cemiplimab in advanced cutaneous squamous-cell carcinoma.** *New England Journal of Medicine.* 379 (2018) 341–351.

MOK, T. S. K., WU, Y. L., KUDABA, I., KOWALSKI, D. M., CHO, B. C., TURNA, H. Z., CASTRO, G., SRIMUNINIMIT, V., LAKTIONOV, K. K., BONDARENKO, I., KUBOTA, K., LUBINIECKI, G. M., ZHANG, J., KUSH, D., LOPES, G. - **Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial.** *The Lancet.* 393 (2019) 1819–1830.

MORSE, M. A., HOCHSTER, H., BENSON, A. - **Perspectives on Treatment of Metastatic Colorectal Cancer with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy.** *The Oncologist.* 25 (2020) 33–45.

MOTZER, R. J., ESCUDIER, B., MCDERMOTT, D. F., GEORGE, S., HAMMERS, H. J., SRINIVAS, S., TYKODI, S. S., SOSMAN, J. A., PROCOPIO, G., PLIMACK, E. R., CASTELLANO, D., CHOUERI, T. K., GURNEY, H., DONSKOV, F., BONO, P., WAGSTAFF, J., GAULER, T. C., UEDA, T., TOMITA, Y., SCHUTZ, F. A., KOLLMANNNSBERGER, C., LARKIN, J., RAVAUD, A., SIMON, J. S., XU, L. A., WAXMAN, I. M., SHARMA, P. - **Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma.** *New England Journal of Medicine.* 373 (2015) 1803–1813.

MUENST, S., LÄUBLI, H., SOYSAL, S. D., ZIPPELIUS, A., TZANKOV, A., HOELLER, S. - **The immune system and cancer evasion strategies: Therapeutic concepts.** *Journal of Internal Medicine.* 279 (2016) 541–562.

NAIDOO, J., PAGE, D. B., LI, B. T., CONNELL, L. C., SCHINDLER, K., LACOUTURE, M. E., POSTOW, M. A., WOLCHOK, J. D. - **Toxicities of the anti-PD-I and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies.** *Annals of Oncology.* 26 (2015) 2375–2391.

NGHIEM, P., BHATIA, S., LIPSON, E. J., SHARFMAN, W. H., KUDCHADKAR, R. R., BROHL, A. S., FRIEDLANDER, P. A., DAUD, A., KLUGER, H. M., REDDY, S. A., BOULMAY, B. C., RIKER, A. I., BURGESS, M. A., HANKS, B. A., OLENCKI, T., MARGOLIN, K., LUNDGREN, L. M., SONI, A., RAMCHURREN, N., CHURCH, C., PARK, S. Y., SHINOHARA, M. M., SALIM, B., TAUBE, J. M., BIRD, S. R., IBRAHIM, N., FLING, S. P., MORENO, B. H., SHARON, E.,

CHEEVER, M. A., TOPALIAN, S. L. - **Durable tumor regression and overall survival in patients with advanced Merkel cell carcinoma receiving pembrolizumab as first-line therapy.** *Journal of Clinical Oncology.* 37 (2019) 693–702.

NISHIJIMA, T. F., SHACHAR, S. S., NYROP, K. A., MUSS, H. B. - **Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis.** *The Oncologist.* 22 (2017) 470–479.

O'DONNELL, J. S., LONG, G. V., SCOLYER, R. A., TENG, M. W. L., SMYTH, M. J. - **Resistance to PD1/PDL1 checkpoint inhibition.** *Cancer Treatment Reviews.* 52 (2017) 71–81.

ORNSTEIN, M. C., PAL, S. K., WOOD, L. S., TOMER, J. M., HOBBS, B. P., JIA, X. S., ALLMAN, K. D., MARTIN, A., OLENCKI, T., DAVIS, N. B., GILLIGAN, T. D., MORTAZAVI, A., RATHMELL, W. K., GARCIA, J. A., RINI, B. I. - **Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study.** *The Lancet Oncology.* 20 (2019) 1386–1394.

OTT, P. A., HODI, F. S., ROBERT, C. - **CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: New immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients.** *Clinical Cancer Research.* 19 (2013) 5300–5309.

OVERMAN, M. J., MCDERMOTT, R., LEACH, J. L., LONARDI, S., LENZ, H. J., MORSE, M. A., DESAI, J., HILL, A., AXELSON, M., MOSS, R. A., GOLDBERG, M. V., CAO, Z. A., LEDEINE, J. M., MAGLINTE, G. A., KOPETZ, S., ANDRÉ, T. - **Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study.** *The Lancet Oncology.* 18 (2017) 1182–1191.

PAGE, D. B., BEAR, H., PRABHAKARAN, S., GATTI-MAYS, M. E., THOMAS, A., COBAIN, E., MCARTHUR, H., BALKO, J. M., GAMEIRO, S. R., NANDA, R., GULLEY, J. L., KALINSKY, K., WHITE, J., LITTON, J., CHMURA, S. J., POLLEY, M. Y., VINCENT, B., CESCONE, D. W., DISIS, M. L., SPARANO, J. A., MITTENDORF, E. A., ADAMS, S. - **Two may be better than one: PD-1/PD-L1 blockade combination approaches in metastatic breast cancer.** *npj Breast Cancer.* 5 (2019) 1–9.

PAI-SCHERF, L., BLUMENTHAL, G. M., LI, H., SUBRAMANIAM, S., MISHRA-KALYANI, P. S., HE, K., ZHAO, H., YU, J., PACIGA, M., GOLDBERG, K. B., MCKEE, A. E., KEEGAN, P.,

PAZDUR, R. - **FDA Approval Summary: Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: First-Line Therapy and Beyond.** The Oncologist. 22 (2017) 1392–1399.

PARDOLL, D. M. - **The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy.** Nature Reviews Cancer. 12 (2012) 252–264.

PARK, J. J., OMIYA, R., MATSUMURA, Y., SAKODA, Y., KURAMASU, A., AUGUSTINE, M. M., YAO, S., TSUSHIMA, F., NARAZAKI, H., ANAND, S., LIU, Y., STROME, S. E., CHEN, L., TAMADA, K. - **B7-H1/CD80 interaction is required for the induction and maintenance of peripheral T-cell tolerance.** Blood. 116 (2010) 1291–1298.

PATEL, M. R., ELLERTON, J., INFANTE, J. R., AGRAWAL, M., GORDON, M., ALJUMAILY, R., BRITTEN, C. D., DIRIX, L., LEE, K. W., TAYLOR, M., SCHÖFFSKI, P., WANG, D., RAVAUD, A., GELB, A. B., XIONG, J., ROSEN, G., GULLEY, J. L., APOLO, A. B. - **Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase I trial.** The Lancet Oncology. 19 (2018) 51–64.

PATEL, S. P., KURZROCK, R. - **PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy.** Molecular Cancer Therapeutics. 14 (2015) 847–856.

PLANES-LAINE, G., ROCHIGNEUX, P., BERTUCCI, F., CHRÉTIEN, A. S., VIENS, P., SABATIER, R., GONÇALVES, A. - **PD-1/PD-L1 targeting in breast cancer: The first clinical evidences are emerging. a literature review.** Cancers. 11 (2019) 1–25.

POSTOW, M. A., CALLAHAN, M. K., WOLCHOK, J. D. - **Immune checkpoint blockade in cancer therapy.** Journal of Clinical Oncology. 33 (2015) 1974–1982.

REGZEDMAA, O., ZHANG, H., LIU, H., CHEN, J. - **Immune checkpoint inhibitors for small cell lung cancer: Opportunities and challenges.** OncoTargets and Therapy. 12 (2019) 4605–4620.

RIBAS, A., PUZANOV, I., DUMMER, R., SCHADENDORF, D., HAMID, O., ROBERT, C., HODI, F. S., SCHACHTER, J., PAVLICK, A. C., LEWIS, K. D., CRANMER, L. D., BLANK, C. U., O'DAY, S. J., ASCIERTO, P. A., SALAMA, A. K. S., MARGOLIN, K. A., LOQUAI, C., EIGENTLER, T. K., GANGADHAR, T. C., CARLINO, M. S., AGARWALA, S. S., MOSCHOS, S. J., SOSMAN, J. A., GOLDINGER, S. M., SHAPIRA-FROMMER, R., GONZALEZ, R., KIRKWOOD, J. M., WOLCHOK, J. D., EGGERMONT, A., LI, X. N., ZHOU, W., ZERNHELT, A. M., LIS, J., EBBINGHAUS, S., KANG, S. P., DAUD, A. - **Pembrolizumab versus**

investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 16 (2015) 908–918.

RITTMAYER, A., BARLESI, F., WATERKAMP, D., PARK, K., CIARDIELLO, F., PAWEL, J. VON, GADGEEL, S. M., HIDA, T., KOWALSKI, D. M., DOLS, M. C., CORTINOVIS, D. L., LEACH, J., POLIKOFF, J., BARRIOS, C., KABBINAVAR, F., FRONTERA, O. A., MARINIS, F. DE, TURNA, H., LEE, J. S., BALLINGER, M., KOWANETZ, M., HE, P., CHEN, D. S., SANDLER, A., GANDARA, D. R. - **Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial.** The Lancet. 389 (2017) 255–265.

ROBERT, C., SCHACHTER, J., LONG, G. V., ARANCE, A., GROB, J. J., MORTIER, L., DAUD, A., CARLINO, M. S., MCNEIL, C., LOTEM, M., LARKIN, J., LORIGAN, P., NEYNS, B., BLANK, C. U., HAMID, O., MATEUS, C., SHAPIRA-FROMMER, R., KOSH, M., ZHOU, H., IBRAHIM, N., EBBINGHAUS, S., RIBAS, A. - **Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma.** New England Journal of Medicine. 372 (2015) 2521–2532.

ROSENBERG, J. E., HOFFMAN-CENSITS, J., POWLES, T., HEIJDEN, M. S. VAN DER, BALAR, A. V., NECCHI, A., DAWSON, N., O'DONNELL, P. H., BALMANOUKIAN, A., LORIOT, Y., SRINIVAS, S., RETZ, M. M., GRIVAS, P., JOSEPH, R. W., GALSKY, M. D., FLEMING, M. T., PETRYLAK, D. P., PEREZ-GRACIA, J. L., BURRIS, H. A., CASTELLANO, D., CANIL, C., BELLMUNT, J., BAJORIN, D., NICKLES, D., BOURGON, R., FRAMPTON, G. M., CUI, N., MARIATHASAN, S., ABIDOYE, O., FINE, G. D., DREICER, R. - **Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial.** The Lancet. 387 (2016) 1909–1920.

SCHACHTER, J., RIBAS, A., LONG, G. V., ARANCE, A., GROB, J. J., MORTIER, L., DAUD, A., CARLINO, M. S., MCNEIL, C., LOTEM, M., LARKIN, J., LORIGAN, P., NEYNS, B., BLANK, C., PETRELLA, T. M., HAMID, O., ZHOU, H., EBBINGHAUS, S., IBRAHIM, N., ROBERT, C. - **Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006).** The Lancet. 390 (2017) 1853–1862.

SCHUMACHER, T. N., SCHREIBER, R. D. - **Neoantigens in cancer immunotherapy.** Science. 348 (2015) 69–74.

SHARMA, P., RETZ, M., SIEFKER-RADTKE, A., BARON, A., NECCHI, A., BEDKE, J., PLIMACK, E. R., VAENA, D., GRIMM, M. O., BRACARDA, S., ARRANZ, J. Á., PAL, S., OHYAMA, C., SACI, A., QU, X., LAMBERT, A., KRISHNAN, S., AZRILEVICH, A., GALSKY, M. D. - **Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial.** *The Lancet Oncology*. 18 (2017) 312–322.

SKALNIAK, L., ZAK, K. M., GUZIK, K., MAGIERA, K., MUSIELAK, B., PACHOTA, M., SZELAZEK, B., KOCIK, J., GRUDNIK, P., TOMALA, M., KRZANIK, S., PYRC, K., DÖMLING, A., DUBIN, G., HOLAK, T. A. - **Small-molecule inhibitors of PD-I/PD-LI immune checkpoint alleviate the PD-LI-induced exhaustion of T-cells.** *Oncotarget*. 8 (2017) 72167–72181.

SPAIN, L., DIEM, S., LARKIN, J. - **Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors.** *Cancer Treatment Reviews*. 44 (2016) 51–60.

SUI, H., MA, N., WANG, Y., LI, H., LIU, X., SU, Y., YANG, J. - **Anti-PD-I/PD-LI therapy for non-small-cell lung cancer: Toward personalized medicine and combination strategies.** *Journal of Immunology Research*. 2018 (2018).

SYED, Y. Y. - **Durvalumab: First Global Approval.** *Drugs*. 77 (2017) 1369–1376.

SZNOL, M., CHEN, L. - **Antagonist antibodies to PD-I and B7-H1 (PD-LI) in the treatment of advanced human cancer.** *Clinical Cancer Research*. 19 (2013) 1021–1034.

TENG, F., MENG, X., KONG, L., YU, J. - **Progress and challenges of predictive biomarkers of anti PD-I/PD-LI immunotherapy: A systematic review.** *Cancer Letters*. 414 (2018) 166–173.

TOPALIAN, S. L., DRAKE, C. G., PARDOLL, D. M. - **Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy.** *Cancer Cell*. 27 (2015) 450–461.

TOPALIAN, S. L., TAUBE, J. M., ANDERS, R. A., PARDOLL, D. M. - **Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy.** *Nature Reviews Cancer*. 16 (2016) 275–287.

VELASCO, G. DE, JE, Y., BOSSÉ, D., AWAD, M. M., OTT, P. A., MOREIRA, R. B., SCHUTZ, F., BELLMUNT, J., SONPAVDE, G. P., HODI, F. S., CHOUEIRI, T. K. - **Comprehensive meta-analysis of key irAE from CTLA-4 and PD-I / PD-LI inhibitors in cancer patients.** *Cancer Immunology Research*. 5 (2017) 312–318.

WANG, C., THUDIUM, K. B., HAN, M., WANG, X. T., HUANG, H., FEINGERSH, D., GARCIA, C., WU, Y., KUHNE, M., SRINIVASAN, M., SINGH, S., WONG, S., GARNER, N., LEBLANC, H., BUNCH, R. T., BLANSET, D., SELBY, M. J., KORMAN, A. J. - **In vitro characterization of the anti-PD-I antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates.** *Cancer immunology research.* 2 (2014) 846–856.

WANG, D. Y., JOHNSON, D. B., DAVIS, E. J. - **Toxicities associated with PD-I/PD-LI blockade.** *The Cancer Journal.* 24 (2019) 36–40.

WEBER, J., MANDALA, M., VECCHIO, M. DEL, GOGAS, H. J., ARANCE, A. M., COWEY, C. L., DALLE, S., SCHENKER, M., CHIARION-SILENI, V., MARQUEZ-RODAS, I., GROB, J. J., BUTLER, M. O., MIDDLETON, M. R., MAIO, M., ATKINSON, V., QUEIROLO, P., GONZALEZ, R., KUDCHADKAR, R. R., SMYLLIE, M., MEYER, N., MORTIER, L., ATKINS, M. B., LONG, G. V., BHATIA, S., LEBBÉ, C., RUTKOWSKI, P., YOKOTA, K., YAMAZAKI, N., KIM, T. M., PRIL, V. DE, SABATER, J., QURESHI, A., LARKIN, J., ASCIERTO, P. A. - **Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma.** *New England Journal of Medicine.* 377 (2017) 1824–1835.

WEBER, J. S., D'ANGELO, S. P., MINOR, D., HODI, F. S., GUTZMER, R., NEYNS, B., HOELLER, C., KHUSHALANI, N. I., MILLER, W. H., LAO, C. D., LINETTE, G. P., THOMAS, L., LORIGAN, P., GROSSMANN, K. F., HASSEL, J. C., MAIO, M., SZNOL, M., ASCIERTO, P. A., MOHR, P., CHMIELOWSKI, B., BRYCE, A., SVANE, I. M., GROB, J. J., KRACKHARDT, A. M., HORAK, C., LAMBERT, A., YANG, A. S., LARKIN, J. - **Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.** *The Lancet Oncology.* 16 (2015) 375–384.

WOLCHOK, J. D., KLUGER, H., CALLAHAN, M. K., POSTOW, M. A., RIZVI, N. A., LESOKHIN, A. M., SEGAL, N. H., ARIYAN, C. E., GORDON, R. A., REED, K., BURKE, M. M., CALDWELL, A., KRONENBERG, S. A., AGUNWAMBA, B. U., ZHANG, X., LOWY, I., INZUNZA, H. D., FEELY, W., HORAK, C. E., HONG, Q., KORMAN, A. J., WIGGINTON, J. M., GUPTA, A., SZNOL, M. - **Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma.** *New England Journal of Medicine.* 369 (2013) 122–133.

YAMAZAKI, T., AKIBA, H., IWAI, H., MATSUDA, H., AOKI, M., TANNO, Y., SHIN, T., TSUCHIYA, H., PARDOLL, D. M., OKUMURA, K., AZUMA, M., YAGITA, H. - **Expression of Programmed Death I Ligands by Murine T Cells and APC.** *The Journal of Immunology.* 169 (2002) 5538–5545.

YI, M., JIAO, D., XU, H., LIU, Q., ZHAO, W., HAN, X., WU, K. - **Biomarkers for predicting efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors**. *Molecular Cancer*. 17 (2018) 1–14.

YOUNES, A., SANTORO, A., SHIPP, M., ZINZANI, P. L., TIMMERMAN, J. M., ANSELL, S., ARMAND, P., FANALE, M., RATANATHARATHORN, V., KURUVILLA, J., COHEN, J. B., COLLINS, G., SAVAGE, K. J., TRNENY, M., KATO, K., FARSACI, B., PARKER, S. M., RODIG, SCOTT, ROEMER, MARGARETHA G. M., LIGON, AZRA H., ENGERT, ANDREAS - **Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial**. *The Lancet Oncology*. 17 (2016) 1283–1294.

ZAK, K. M., KITEL, R., PRZETOCKA, S., GOLIK, P., GUZIK, K., MUSIELAK, B., DÖMLING, A., DUBIN, G., HOLAK, T. A. - **Structure of the Complex of Human Programmed Death 1, PD-1, and Its Ligand PD-L1**. *Structure*. 23 (2015) 2341–2348.

ZARGANES-TZITZIKAS, T., KONSTANTINIDOU, M., GAO, Y., KRZEMIEN, D., ZAK, K., DUBIN, G., HOLAK, T. A., DÖMLING, A. - **Inhibitors of programmed cell death 1 (PD-1): a patent review (2010-2015)**. *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 26 (2016) 973–977.

ZHANG, X., SCHWARTZ, J. C. D., GUO, X., BHATIA, S., CAO, E., LORENZ, M., CAMMER, M., CHEN, L., ZHANG, Z. Y., EDIDIN, M. A., NATHENSON, S. G., ALMO, S. C. - **Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1**. *Immunity*. 20 (2004) 651.

ZHOU, K., LU, J., YIN, X., XU, H., LI, L., MA, B. - **Structure-based derivation and intramolecular cyclization of peptide inhibitors from PD-1/PD-L1 complex interface as immune checkpoint blockade for breast cancer immunotherapy**. *Biophysical Chemistry*. 253 (2019).

ZHU, A. X., FINN, R. S., EDELINE, J., CATTAN, S., OGASAWARA, S., PALMER, D., VERSLYPE, C., ZAGONEL, V., FARTOUX, L., VOGEL, A., SARKER, D., VERSET, G., CHAN, S. L., KNOX, J., DANIELE, B., WEBBER, A. L., EBBINGHAUS, S. W., MA, J., SIEGEL, A. B., CHENG, A. L., KUDO, M. - **Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial**. *The Lancet Oncology*. 19 (2018) 940–952.

ZOU, W., WOLCHOK, J. D., CHEN, L., WEIPING, Z., JEDD D., W., LIEPING, C. - **PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy**. *Science Translational Medicine*. 8 (2016) 1–34.