



CAPÍTULO 19

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O et al. Ramucirumab plus docetaxel *versus* placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.

por **Sofia Vidaurre Mendes**

Residência médica em Oncologia Clínica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); título de especialista em Oncologia Clínica pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); oncologista clínica da Oncologia D'Or Rio de Janeiro e do Núcleo de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Câncer (Inca)

ABSTRACT

BACKGROUND

Ramucirumab is a human IgG1 monoclonal antibody that targets the extracellular domain of VEGFR-2. We aimed to assess efficacy and safety of treatment with docetaxel plus ramucirumab or placebo as second-line treatment for patients with stage IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) after platinum-based therapy.

METHODS

In this multicentre, double-blind, randomised phase III trial (REVEL), we enrolled patients with squamous or non-squamous NSCLC who had progressed during or after a first-line platinum-based chemotherapy regimen. Patients were randomly allocated (1:1) with a centralised, interactive voice-response system (stratified by sex, region, performance status, and previous maintenance therapy – yes versus no) to receive docetaxel 75mg/m² and either ramucirumab (10mg/kg) or placebo on day 1 of a 21 day cycle until disease progression, unacceptable toxicity, withdrawal, or death. The primary end point was overall survival in all patients allocated to treatment. We assessed adverse events according to treatment received.

FINDINGS

Between Dec 3, 2010, and Jan 24, 2013, we screened 1,825 patients, of whom 1,253 patients were randomly allocated to treatment. Median overall survival was 10.5 months (IQR: 5.1-21.2) for 628 patients allocated ramucirumab plus docetaxel and 9.1 months (4.2-18) for 625 patients who received placebo plus docetaxel (HR=0.86; 95% CI: 0.75-0.98; p=0.023). Median progression-free survival was 4.5 months (IQR: 2.3-8.3) for the ramucirumab group compared with 3 months (1.4-6.9) for the control group (0.76, 0.68-0.86; p<0.0001). We noted treatment-emergent adverse events in 613 (98%) of 627 patients in the ramucirumab safety population and 594 (95%) of 618 patients in the control safety population. The most common grade 3 or worse adverse events were neutropenia (306 patients [49%] in the ramucirumab group versus 246/40% in the control group), febrile neutropenia (100/16% versus 62/10%), fatigue (88/14% versus 65/10%), leucopenia (86/14% versus 77/12%), and hypertension (35/6% versus 13/2%). The numbers of deaths from adverse events (31/5% versus 35/6%) and grade 3 or worse pulmonary haemorrhage (8/1% versus 8/1%) did not differ between groups. Toxicities were manageable with appropriate dose reductions and supportive care.

INTERPRETATION

Ramucirumab plus docetaxel improves survival as second-line treatment of patients with stage IV NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Na época da publicação deste estudo, as opções terapêuticas para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) doença avançada, após falha a combinações de platina, eram muito limitadas, baseadas principalmente em esquemas de quimioterapia isolada. Como o pemetrexede já havia se tornado o padrão de tratamento em primeira linha para histologia não escamosa, o docetaxel seguia como única opção com benefício comprovado em estudo de fase III, em comparação a cuidados clínicos exclusivos.

Com o intuito de bloquear a angiogênese, um dos marcos da carcinogênese¹, a adição de um anticorpo monoclonal com atuação específica em VEGFR-2 pareceu ser promissora. Nesse contexto, o estudo REVEL foi desenhado. Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado e duplo-cego, que avaliou a eficácia e a segurança da combinação de docetaxel e ramucirumabe em comparação ao docetaxel isolado, em pacientes com CPNPC avançado, expostos previamente à quimioterapia à base de platina. Englobou pacientes com histologia escamosa e não escamosa e o uso anterior de bevacizumabe era permitido. O estudo randomizou 1.253 pacientes aleatoriamente².

O uso da combinação levou a ganho em sobrevida global (SG – HR=0,86; IC de 95%; 0,75-0,98; $p<0,023$), com SG mediana de 9,5 meses para o braço intervenção *versus* 8,8 meses para o braço controle. Em relação à sobrevida livre de progressão (SLP), também houve benefício do uso da combinação (HR=0,76; IC de 95%; 0,68-0,86; $p<0,0001$), com SLP mediana de 4,5 meses. Tal benefício foi observado na maior parte dos subgrupos avaliados, incluindo ambas as histologias. A taxa de resposta objetiva (TRO) também foi superior no braço da combinação (23% *versus* 14%). Entretanto, tal benefício não foi isento de toxicidade. O uso da combinação levou a maiores taxas de neutropenia, neutropenia febril, sangramento e hipertensão, por exemplo. Nesse braço, 33% dos pacientes apresentaram algum efeito colateral que resultou em redução de dose. A despeito disso, a qualidade de vida em ambos os braços foi semelhante².

Dois pontos devem ser ressaltados. O primeiro é a cronologia do estudo, publicado em momento anterior à adição da imunoterapia no CPNPC. Assim, muitos pacientes não haviam sido expostos ao atual tratamento padrão. O segundo é a ausência de conhecimento sobre a biologia molecular dos pacientes, conhecendo-se apenas o status EGFR de uma minoria. Atualmente, tal avaliação é imperativa e pode levar a mudanças importantes nos tratamentos e desfechos.

O uso de antiangiogênicos em segunda linha de tratamento foi depois avaliado, com resultados positivos, em pelo menos dois outros estudos, com a

droga oral nintedanibe (combinada ao docetaxel) e com o anti-VEGF bevacizumabe (combinado ao paclitaxel), ambos com benefício apenas na histologia não escamosa^{3,4}.

MENSAGEM FINAL

No cenário do CPNPC avançado, o estudo REVEL foi pioneiro em demonstrar benefício em SG com a adição de um antiangiogênico à quimioterapia em segunda linha. A partir dos seus resultados positivos, mesmo que discretos, houve uma mudança no tratamento desse grupo de pacientes. Assim, a combinação de docetaxel e ramucirumabe se tornou à época tratamento padrão para aqueles que haviam progredido a tratamento anterior com combinação de platina.

REFERÊNCIAS

1. Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12(1):31-46.
2. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O *et al.* Ramucirumab plus docetaxel *versus* placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9944):665-73.
3. Syrios J, Nintos G, Georgoulas V. Nintedanib in combination with docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(8):875-84.
4. Cortot AB, Audigier-Valette C, Molinier O *et al.* Weekly paclitaxel plus bevacizumab *versus* docetaxel as second- or third-line treatment in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer: results of the IFCT-1103 ULTIMATE study. *Eur J Cancer.* 2020;131:27-36.