



CAPÍTULO 16

Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021;22(2):198-211.

por **Carolina Kawamura Haddad**

Oncologista clínica; coordenadora de Oncologia Torácica da DASA – Hospital Nove de Julho

por **Gabriela Novaes Brito Silva**

Oncologista clínica da DASA – Hospital Nove de Julho

ABSTRACT

BACKGROUND

First-line nivolumab plus ipilimumab has shown improved overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). We aimed to investigate whether the addition of a limited course (two cycles) of chemotherapy to this combination would further enhance the clinical benefit.

METHODS

This randomised, open-label, phase III trial was done at 103 hospitals in 19 countries. Eligible patients were aged 18 years or older with treatment-naïve, histologically confirmed stage IV or recurrent NSCLC, and an Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0-1. Patients were randomly assigned (1:1) by an interactive web response system via permuted blocks (block size of four) to nivolumab (360mg intravenously every three weeks) plus ipilimumab (1mg/kg intravenously every six weeks) combined with histology-based, platinum doublet chemotherapy (intravenously every three weeks for two cycles; experimental group), or chemotherapy alone (every three weeks for four cycles; control group). Randomisation was stratified by tumour histology, sex, and PD-L1 expression. The primary end point was overall survival in all randomly assigned patients. Safety was analysed in all treated patients. Results reported here are from a pre-planned interim analysis (when the study met its primary end point) and an exploratory longer-term follow-up analysis. This study is active but no longer recruiting patients.

RESULTS

Between Aug 24, 2017, and Jan 30, 2019, 1,150 patients were enrolled and 719 (62.5%) randomly assigned to nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy (n=361; 50%) or four cycles of chemotherapy alone (n=358; 50%). At the pre-planned interim analysis (median follow-up 9.7 months; IQR: 6.4-12.8), overall survival in all randomly assigned patients was significantly longer in the experimental group than in the control group (median 14.1 months; 95% CI: 13.2-16.2 versus 10.7 months; 9.5-12.4; HR=0.69; 96.71% CI; 0.55-0.87; p=0.00065). With 3.5 months longer median follow-up (median 13.2 months; IQR: 6.4-17), median overall survival was 15.6 months (95% CI: 13.9-20) in the experimental group versus 10.9 months (9.5-12.6) in the control group (HR=0.66; 95% CI: 0.55-0.80). The most common grade 3-4 treatment-related adverse events were neutropenia (in 24/7% patients in the experimental group versus 32/9% in the control group), anaemia (21/6% versus 50/14%), diarrhoea (14/4% versus 2/1%), increased lipase (22/6% versus 3/1%), and asthenia (3/1% versus 8/2%). Serious treatment-related adverse events of any grade occurred in 106 (30%) patients in the experimental group and 62 (18%) in the control group. Seven (2%) deaths in the experimental group (acute kidney failure, diarrhoea, hepatotoxicity, hepatitis, pneumonitis, sepsis with acute renal insufficiency, and thrombocytopenia; one patient each) and six (2%) deaths in the control group (anaemia, febrile neutropenia, pancytopenia, pulmonary sepsis, respiratory failure, and sepsis; one patient each) were treatment related.

INTERPRETATION

Nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy provided a significant improvement in overall survival versus chemotherapy alone and had a favourable risk-benefit profile. These data support this regimen as a new first-line treatment option for patients with advanced NSCLC.

ANÁLISE DO ESTUDO

Apesar do benefício do uso de agentes anti-PD1 e anti-PD-L1, isolados ou combinados à quimioterapia, já ter sido previamente demonstrado no cenário do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) doença avançada, muitos pacientes apresentam resistência primária ou secundária a essas drogas. A tentativa de encontrar novas estratégias que melhorem ainda mais esses resultados continua.

Em condições normais, os *checkpoints* imunológicos funcionam como sinais negativos para regular respostas inflamatórias que se seguem à ativação das células T. O ipilimumabe, um agente anti-CTLA4, promove uma resposta central que ocorre nos linfonodos, bloqueando o CTLA4, proteína que inibe a ativação dos linfócitos T. Já o nivolumabe tem sua ação no microambiente tumoral, impedindo a ligação entre PD1 e PD-L1 e restaurando toda a atividade da célula T. Desse modo, nivolumabe e ipilimumabe têm diferentes mecanismos de ação, mas que são complementares entre si.

O CheckMate 9LA é um estudo de fase III aberto e multicêntrico, que incluiu pacientes com CPNPC avançado, sem tratamento prévio, de histologia escamosa e não escamosa, com ECOG ≤ 1 e EGFR, ALK e ROS1 negativos. Houve estratificação por histologia, PD-L1 ($< 1\%$ versus $\geq 1\%$) e sexo. Foram randomizamos 719 pacientes na proporção 1:1 para receberem: (1) nivolumabe 360mg a cada três semanas, ipilimumabe 1mg/kg a cada seis semanas e quimioterapia dupla à base de platina (de acordo com o subtipo histológico) a cada três semanas por dois ciclos, seguidos de manutenção por até 24 meses com nivolumabe 360mg a cada três semanas e ipilimumabe 1mg/kg a cada seis semanas; ou (2) quimioterapia dupla à base de platina isoladamente a cada três semanas, por até quatro ciclos. O uso de pemetrexede como tratamento de manutenção foi permitido nos pacientes com histologia não escamosa no braço controle. O desfecho primário deste estudo foi a análise da sobrevida global (SG) e os secundários, sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO). Outros desfechos exploratórios incluíram segurança e tolerabilidade¹.

O estudo demonstrou aumento significativo de SG da combinação de quimioterapia e dupla imunoterapia em relação à quimioterapia isolada, com mediana de 15,6 e 10,9 meses, respectivamente (HR=0,66). Em um ano, 63% dos pacientes que receberam a dupla imunoterapia estavam vivos, comparados com 47% no braço controle. Tal dado reforça o benefício clinicamente significativo no cenário de câncer de pulmão, com resultados duradouros¹.

Na análise de subgrupos, tanto pacientes com histologia escamosa como não escamosa tiveram benefício expressivo, assim como aqueles com metástase cerebral. Cerca de 15% dos pacientes incluídos no estudo apresentavam metástase cerebral na linha de base e o HR nesse subgrupo de pacientes foi de 0,38. Em relação ao PD-L1, o benefício de SG foi visto em todos os níveis de expressão, com resultados bem semelhantes entre os subgrupos: HR de 0,62 para PD-L1 < 1%, HR de 0,64 para PD-L1 ≥ 1%, HR de 0,61 para PD-L1 de 1% a 49% e HR de 0,66 para PD-L1 ≥ 50%¹.

O subgrupo de pacientes não fumantes mostrou tendência negativa em relação ao uso da imunoterapia. Apesar da testagem positiva para EGFR, ALK e ROS1 ter sido excluída do estudo, infere-se que pacientes não fumantes têm maior predisposição a outras alterações ativadoras que podem não se beneficiar de tratamentos baseados em imunoterapia, sendo essa a principal hipótese que pode justificar esse resultado¹.

Em relação à TRO, o braço experimental alcançou 38%, comparado com 25% no braço controle. A taxa de progressão de doença no esquema combinado foi de apenas 9%. Esse dado sugere que os dois ciclos de quimioterapia iniciais devem ser relevantes para a separação das curvas de sobrevida desde o início, o que se traduz em controle precoce da doença com a combinação de dupla imunoterapia com quimioterapia¹.

Quanto ao perfil de segurança, houve mais eventos adversos no braço experimental, o que já era esperado ao se comparar um esquema com quatro drogas, em relação à quimioterapia isolada, por conta da adição das toxicidades imunomediadas no braço experimental. Apesar disso, o perfil de segurança foi adequado. Eventos adversos de graus 3 e 4 ocorreram em 47% e 38%, com taxa de descontinuação de 19% e 7%, respectivamente, para o esquema combinado e para o braço de quimioterapia isolada. Os eventos mais comuns em qualquer grau em ambos os braços foram: náusea, anemia, astenia e diarreia. Em contrapartida, os eventos tipicamente associados à quimioterapia, tais como anemia, neutropenia, alopecia, mucosite e neutropenia febril foram menos frequentes no esquema combinado, fato que provavelmente se deve ao menor tempo de exposição à quimioterapia (dois ciclos apenas)¹.

Os pacientes com metástases cerebrais iniciais pré-tratadas também obtiveram benefício semelhante (SG de 19,3 e 6,8 meses, SLP de 9,7 e 4,1 meses e

SLP intracraniana de 11,4 e 4,6 meses, respectivamente). Na análise exploratória em pacientes avaliáveis para mutações, incluindo KRAS e STK11, houve uma tendência de benefício com nivolumabe, ipilimumabe e quimioterapia, quando comparados à quimioterapia isolada, com SG mediana de 16,3 e 13,1 meses, respectivamente².

Na atualização do estudo CheckMate 9LA, publicada em 2024, após seguimento mínimo de 47,9 meses, observou-se manutenção do benefício de SG em favor do esquema de dupla imunoterapia com quimioterapia em relação à quimioterapia isolada, com taxa de SG em quatro anos de 21% e 16%, respectivamente, independentemente da expressão de PD-L1 e do tipo histológico. O perfil de segurança permaneceu adequado, sem novos sinais de alerta³.

Seguindo esse mesmo conceito de utilização de dupla de imunoterapia associada à quimioterapia, o estudo POSEIDON, que utilizou tremelimumabe e durvalumabe combinados à quimioterapia com platina (esquema tradicional de quatro ciclos, com ou sem manutenção, de acordo com histologia), também demonstrou benefício de SG, exceto no subgrupo de histologia escamosa⁴.

MENSAGEM FINAL

O CheckMate 9LA é um estudo de grande importância na Oncologia Torácica, pois demonstrou que o uso da quimioterapia associada ao bloqueio das vias do PD-1 e CTLA4 muda a história natural da doença, com ganho significativo de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta em relação à quimioterapia isolada. Reforça, portanto, o papel central da imunoterapia nessa população. Além do mais, o perfil de segurança é adequado, com impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *et al*. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):198-211.
2. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M *et al*. First-Line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for metastatic NSCLC in CheckMate 9LA: 3-year clinical update and outcomes in patients with brain metastases or select somatic mutations. *J Thorac Oncol*. 2023;18:204-22.
3. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M *et al*. Four-year clinical update and treatment switching-adjusted outcomes with first-line nivolumab plus ipilimumab with chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer in the CheckMate 9LA randomized trial. *J Immunother Cancer*. 2024;12(2):e008189.
4. Johnson ML, Cho BC, Luft A *et al*; POSEIDON investigators. Durvalumab with or without tremelimumab in combination with chemotherapy as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III POSEIDON study. *J Clin Oncol*. 2023;41(6):1213-27.