

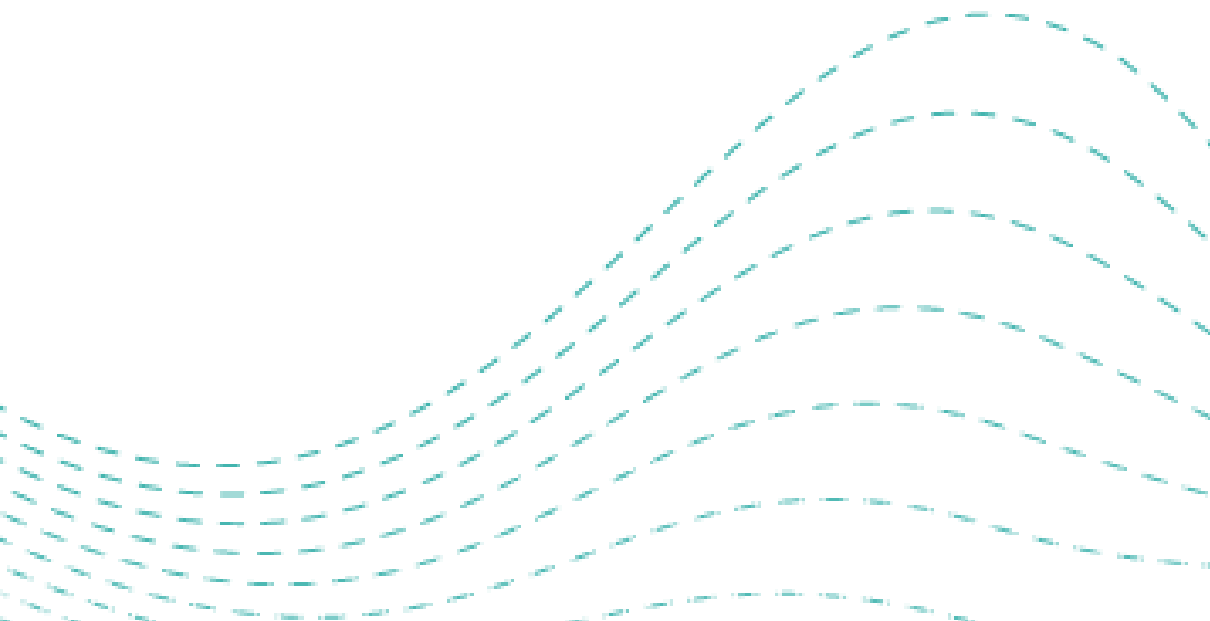


CAPÍTULO 20

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-35.

por **Flávia Amaral Duarte**

Oncologista clínica do Grupo Oncoclínicas e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto pela UFMG



ABSTRACT

BACKGROUND

Patients with advanced squamous-cell non-small cell lung cancer (NSCLC) who have disease progression during or after first-line chemotherapy have limited treatment options. This randomized, open-label, international, phase III study evaluated the efficacy and safety of nivolumab, a fully human IgG4 programmed death 1 (PD-1) immune-checkpoint-inhibitor antibody, as compared with docetaxel in this patient population.

METHODS

We randomly assigned 272 patients to receive nivolumab, at a dose of 3mg/kg of body weight every two weeks, or docetaxel, at a dose of 75mg/m² of body-surface area every three weeks. The primary end point was overall survival.

RESULTS

The median overall survival was 9.2 months (95% CI; 7.3-13.3) with nivolumab versus 6 months (95% CI; 5.1-7.3) with docetaxel. The risk of death was 41% lower with nivolumab than with docetaxel (HR=0.59; 95% CI; 0.44-0.79; p<0.001). At one year, the overall survival rate was 42% (95% CI; 34%-50%) with nivolumab versus 24% (95% CI; 17%-31%) with docetaxel. The response rate was 20% with nivolumab versus 9% with docetaxel (p=0.008). The median progression-free survival was 3.5 months with nivolumab versus 2.8 months with docetaxel (hazard ratio for death or disease progression, 0.62; 95% CI; 0.47-0.81; p<0.001). The expression of the PD-1 ligand (PD-L1) was neither prognostic nor predictive of benefit. Treatment-related adverse events of grade 3 or 4 were reported in 7% of the patients in the nivolumab group as compared with 55% of those in the docetaxel group.

CONCLUSIONS

Among patients with advanced, previously treated squamous-cell NSCLC, overall survival, response rate, and progression-free survival were significantly better with nivolumab than with docetaxel, regardless of PD-L1 expression level.

ANÁLISE DO ESTUDO

Enquanto inúmeros avanços ocorreram no tratamento do câncer pulmão de células não escamosas ao longo dos anos 2000, em especial associados a descobertas de alvos terapêuticos, o subtipo escamoso pouco caminhou desde a incorporação do docetaxel, em 1999. O estudo CHECKMATE 017 representou um novo horizonte e uma mudança de paradigma para os pacientes com esse diagnóstico.

Neste ensaio clínico, 272 pacientes com diagnóstico de CPNPC de histologia escamosa, que progrediram após uma linha de tratamento baseada em um sal de platina, foram randomizados em dois braços: nivolumabe na dose de 3mg/kg a cada 15 dias e docetaxel na dose de 75mg/m² a cada 21 dias, até progressão ou toxicidade limitante. A idade mediana dos pacientes foi de 63 anos: 76% eram do sexo masculino, 76% apresentavam ECOG 1, 98% eram ex ou atuais tabagistas, sendo as características clínicas similares entre os dois grupos¹.

Ainda durante a análise interina, com tempo mínimo de seguimento de 11 meses, o estudo foi terminado precocemente por atingir seu desfecho primário pré-determinado. O uso de nivolumabe no cenário avaliado levou à redução de 41% do risco relativo de morte quando comparado ao docetaxel, com aumento absoluto de 3,2 meses em sobrevida global (SG – risco relativo: 0,59; IC de 95%; 0,44-0,79; p<0,001)¹.

Demais desfechos secundários analisados também se mostraram positivos. A taxa de resposta encontrada nos pacientes tratados com imunoterapia foi de 20%, comparada a 9% com quimioterapia padrão, enquanto a sobrevida livre de progressão foi de 3,5 meses e 2,8 meses, respectivamente (risco relativo: 0,62; IC de 95%; 0,47-0,81; p<0,001). Análises de subgrupos favoreceram o uso de nivolumabe em todos os subgrupos pré-especificados, com a exceção de pacientes das regiões geográficas consideradas como “restante do mundo” (Argentina, Austrália, Chile, México e Peru) e aqueles com 75 anos de idade ou mais. Em relação à avaliação do PD-L1, o benefício da imunoterapia se deu independentemente de sua expressão¹.

Além dos resultados positivos em desfechos clínicos, o nivolumabe apresentou um melhor perfil de segurança, com uma menor frequência e menor gravidade de eventos adversos relacionados ao tratamento, sejam eles hematológicos ou não hematológicos. Ademais, a imunoterapia proporcionou um impacto positivo em qualidade de vida, com redução dos sintomas referidos pelos pacientes¹.

Em 2021, após mais de cinco anos de seguimento, marco importante no tratamento do câncer, o estudo CHECKMATE 017 mostrou que 12,3% da população tratada com nivolumabe ainda se encontrava viva, com 9,4% sem

sinais de progressão², aventando a possibilidade de cura, mesmo que para uma pequena parcela de pacientes.

Por outro lado, algumas limitações devem ser destacadas. O protocolo inicial do estudo não previa o cruzamento entre os braços de tratamentos. Dessa forma, apenas 11 pacientes tratados com docetaxel receberam imunoterapia após progressão. Outro fator a ser pontuado é a técnica utilizada para avaliação do PD-L1, a qual não corresponde aos anticorpos utilizados na rotina atual, dificultando a avaliação do real papel desse biomarcador na segunda linha de tratamento¹.

Este foi, portanto, o primeiro estudo randomizado de fase III a comprovar o benefício de um anti-PD-1 no tratamento de pacientes com câncer de pulmão de histologia escamosa. O estudo CHECKMATE 057², de desenho semelhante, mas para pacientes com histologia não escamosa, também mostrou resultados positivos. Outros ensaios clínicos que se seguiram a esse corroboraram seus achados, tais como KEYNOTE-010³ e OAK⁴, consolidando a indicação e levando à mudança da prática clínica. Este estudo representou ainda um passo importante para avaliação futura da imunoterapia em linhas mais precoces de tratamento.

MENSAGEM FINAL

A publicação do estudo CHECKMATE 017 proporcionou a inserção de uma nova modalidade de tratamento: a imunoterapia com agentes anti-PD-1 ou anti-PD-L1 no arsenal terapêutico de pacientes com CPNPC avançado, resultando em aumento do tempo e da qualidade de vida. Ademais, o estudo clínico foi capaz de demonstrar que, para uma pequena parcela de pacientes, deriva benefício prolongado e duradouro.

REFERÊNCIAS

1. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P *et al.* Nivolumab *versus* docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.
2. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE *et al.* Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab *versus* docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(7):723-33.
3. Herbst RS, Baas P, Kim DW *et al.* Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D *et al*; OAK Study Group. Atezolizumab *versus* docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.