



Efficacy of nivolumab in the treatment of patients with advanced and metastatic melanoma from randomized clinical trials

Laís Cardozo Barreto¹; Maria Esther Costa Oliveira Gomes²;
Francieli Jacinto³; Diogo Iglesias Leite⁴; Kettone Victoria Alves Rios⁴;
Thuany Kalshtyn de Melo Irmão⁴; Camilly Eça de Brito³; Lívia Reis Alves⁴;
João Victor Diógenes Lima⁴; Felipe Nascimento Brandão⁴;
Maria Carolina Campos Teixeira⁴; Andrew Pereira da Silva⁵

ISSN: 2178-7514

Vol. 16 | Nº. 3 | Ano 2024

RESUMO

O melanoma cutâneo primário tem apresentado aumento constante de sua incidência por décadas e continua sendo a forma mais letal de neoplasia cutânea. As opções de tratamento para melanoma avançado aumentaram nos últimos anos e o panorama terapêutico atual no melanoma avançado inclui a monoterapia anti-PD-1 com nivolumabe. O presente estudo de revisão buscou avaliar a eficácia do nivolumabe no tratamento de pacientes com melanoma avançado ou metastático, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual. Trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa realizada por meio da base de dados PubMed, que levou em consideração os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível nos idiomas inglês, português ou espanhol e que abordassem acerca do uso do nivolumabe em pacientes com melanoma avançado ou metastático. Ficou constatado que o nivolumabe se estabelece como uma opção adjuvante eficaz e bem tolerada para pacientes com melanoma em estágios IIB e IIC ressecados, conforme demonstrado pelo estudo CheckMate 76K, que mostrou significativa melhora na sobrevida livre de recorrência. Os dados indicam que, apesar de eventos adversos observados em uma pequena parcela dos pacientes, o benefício clínico é consistente em diferentes subgrupos. Adicionalmente, a combinação de nivolumabe com a infusão local de perfusão (ILP) em pacientes com melanoma em estágio III também apresentou resultados promissores, com taxas de resposta completa encorajadoras.

Palavras-chave: Nivolumabe; Melanoma Metastático; Ensaio Clínico Randomizado.

ABSTRACT

Primary cutaneous melanoma has shown a steady increase in incidence for decades and remains the most lethal form of skin cancer. Treatment options for advanced melanoma have increased in recent years, and the current therapeutic landscape for advanced melanoma includes anti-PD-1 monotherapy with nivolumab. This review study sought to evaluate the efficacy of nivolumab in the treatment of patients with advanced or metastatic melanoma, based on randomized clinical trials published in the current medical literature. This is an integrative review research carried out using the PubMed database, which took into account the following inclusion criteria: randomized clinical trials; articles published in the last year (2023-2024); that had full text available in English, Portuguese or Spanish and that addressed the use of nivolumab in patients with advanced or metastatic melanoma. Nivolumab has been shown to be an effective and well-tolerated adjuvant option for patients with resected stage IIB and IIC melanoma, as demonstrated by the CheckMate 76K study, which showed a significant improvement in recurrence-free survival. The data indicate that, despite adverse events observed in a small proportion of patients, the clinical benefit is consistent across different subgroups. Additionally, the combination of nivolumab with local infusion perfusion (ILP) in patients with stage III melanoma has also shown promising results, with encouraging complete response rates.

Keywords: Nivolumab; Metastatic Melanoma; Randomized Clinical Trial.

1. Universidade Nilton Lins
2. Afya Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna
3. Universidad María Auxiliadora - UMAX
4. Faculdade Zarns
5. Universidade Federal de Pernambuco

Autor de correspondência

Andrew Pereira da Silva

INTRODUÇÃO

O melanoma cutâneo primário tem apresentado aumento constante de sua incidência por décadas e continua sendo a forma mais letal de neoplasia cutânea. Quando diagnosticado em estágios iniciais, o melanoma apresenta elevadas taxas de sobrevivência, aproximando-se de 94%. De acordo com o National Cancer Institute (NCI), de 2014 a 2018, a incidência de melanoma metastático foi estimada em 0,9 por 100.000 indivíduos. Verificou-se uma melhora dramática na qualidade de vida e na sobrevivência geral de pacientes com melanoma metastático, o que foi resultado do advento de novas combinações de terapias direcionadas e diferentes modalidades de imunoterapias.¹⁻⁵

Nesse contexto, as opções de tratamento para melanoma avançado aumentaram nos últimos anos. Antes do advento dos inibidores de ponto de verificação imunológico e inibidores BRAF/MEK, a sobrevida mediana para pacientes com doença avançada era, em geral, de 6 meses. Até o presente momento, a imunoterapia combinada com nivolumabe 1 mg/kg mais ipilimumabe 3 mg/kg é a principal modalidade terapêutica de sobrevida global em melanoma avançado, com cerca de 50% dos pacientes vivos em 7,5 anos.⁶⁻¹⁰

Entretanto, este grande benefício a longo prazo no tratamento do melanoma foi atingido ao mesmo tempo em que se verificava um perfil de toxicidade elevado, com uma taxa de eventos adversos relacionados com o tratamento de cerca de 60%. O panorama terapêutico atual no melanoma avançado também inclui a monoterapia

anti-PD-1 com nivolumabe, com base no ensaio clínico CheckMate, e pembrolizumabe, com base nos resultados do estudo KEYNOTE.^{11,12} Diante disso, o objetivo do presente estudo de revisão é avaliar a eficácia do nivolumabe no tratamento de pacientes com melanoma avançado ou metastático, a partir de ensaios clínicos randomizados publicados na literatura médica atual.

METODOLOGIA

O estudo foi construído a partir de uma pesquisa de revisão integrativa, realizada em setembro de 2024, por meio de uma busca avançada na base de dados PubMed. Para a seleção dos artigos na referida plataforma, foram utilizados os seguintes descritores a partir do Medical Subject Headings (MeSH): “Nivolumab” e “Melanoma”, e seus respectivos termos traduzidos na língua portuguesa: “Nivolumabe” e “Melanoma”. Os descritores foram relacionados através do Operador Booleano “AND”.

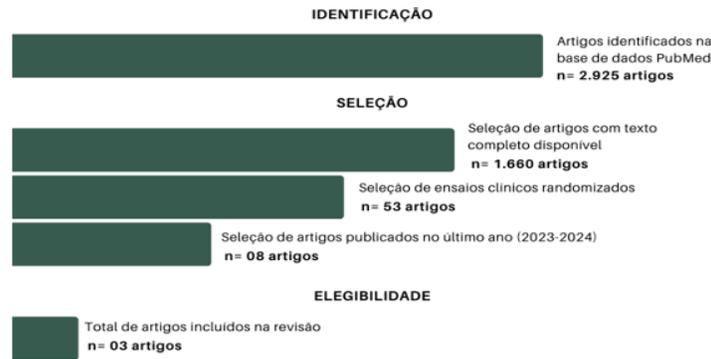
Os critérios de inclusão selecionados para a referida pesquisa foram: ensaios clínicos randomizados; artigos publicados no último ano (2023-2024); que possuíam texto completo disponível, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que abordassem acerca do uso do nivolumabe em pacientes com melanoma avançado ou metastático. Os critérios de exclusão estabelecidos foram artigos em duplicidade na base de dados e aqueles que não abordassem a temática analisada.

RESULTADOS

Com base na aplicação dos métodos de busca descritos, foram encontrados 2.925 artigos. Em seguida, foram aplicados os critérios de inclusão, na seguinte ordem: a partir da seleção de artigos com texto completo disponível, foram encontrados 1.660 artigos; ao serem selecionados

ensaios clínicos randomizados, encontraram-se como resultado 53 artigos. Por fim, ao buscar-se por artigos publicados no último ano (2023-2024), foram encontrados 08 artigos. A partir de uma avaliação crítica dos títulos e resumos com base nos critérios de exclusão, foram selecionados 03 artigos, conforme esquematizado na figura 1, e que se encontram descritos na tabela 1.

Figura 1: Fluxograma de processo de identificação e seleção de artigos.



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Tabela 1. Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autor/Ano	Diab et al., 2023	Holmberg et al., 2024	Kirkwood et al., 2023
Título	<i>Bempegaldesleucin Plus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma: The Open-Label, Phase III PIVOT IO 001 Trial Results</i>	<i>The effect of a single dose of nivolumab prior to isolated limb perfusion for patients with in-transit melanoma metastases: An interim analysis of a phase Ib/II randomized double-blind placebo-controlled trial</i>	<i>Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized phase 3 CheckMate 76K trial</i>
Objetivos	Avaliar se a terapia combinada com bempegaldesleucina mais nivolumabe melhora os resultados de segurança e eficácia em casos de melanoma metastático ou irrecetável versus nivolumabe isolado.	Investigar a segurança e eficácia de adicionar uma dose única de anti-PD1 sistêmico à perfusão isolada de membro (ILP) para pacientes com metástases em trânsito de melanoma (ITM).	Avaliar a eficácia do nivolumabe versus placebo como tratamento adjuvante para pacientes com melanoma estágio IIB/C ressecado.
Tipo de Estudo	Estudo de fase III, randomizado e aberto.	Ensaio clínico duplo-cego controlado por placebo de fase Ib/II.	Ensaio clínico randomizado duplo-cego, de fase 3.
Método/Amostra	Pacientes com melanoma não tratado previamente, irrecetável ou metastático foram aleatoriamente designados 1:1 para receber bempegaldesleucina mais nivolumabe ou monoterapia com nivolumabe.	Pacientes com melanoma ITM foram randomizados 1:1 para uma dose sistêmica única de nivolumabe ou placebo um dia antes da ILP. O desfecho primário foi a taxa de resposta completa (CR) em três meses e a segurança em termos de incidência e gravidade de eventos adversos (EAs).	790 pacientes com melanoma ressecado em estágio IIB/C foram randomizados 2:1 (estratificados por categoria de tumor) para nivolumabe 480 mg ou placebo a cada 4 semanas por 12 meses. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recorrência (SLR) avaliada pelo investigador.
Principais Resultados	O estudo não atingiu seus endpoints primários. Além disso, um aumento da toxicidade foi observado com bempegaldesleucina mais nivolumabe quando comparado com o nivolumabe isolado.	Para pacientes com melanoma ITM, a adição de uma dose sistêmica única de nivolumabe no dia anterior à ILP é considerada segura e viável com eficácia promissora.	Verificou-se que o nivolumabe é um tratamento adjuvante eficaz e geralmente bem tolerado em pacientes com melanoma estágio IIB/C ressecado.

DISCUSSÃO

Embora a incidência de melanoma apresente crescimento em todo o mundo, com a introdução da imunoterapia moderna houve uma revolução do tratamento utilizado em pacientes com melanoma. Buscando ofertar novas formas de tratamento para um tipo mais prevalente de melanoma, estudos recentes avaliaram o uso de inibidores de ponto de verificação, como Nivolumabe, já utilizados para tratar tumores em estágios III e IV, como terapia adjuvante em estágios iniciais da doença.¹³⁻¹⁵

Pacientes com esse diagnóstico e que apresentam doença em estágio IIB/IIC, definidas pela 8ª edição do Manual de Estadiamento do Câncer do Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC) pela presença de tumores primários medindo entre 2 e 3 mm de espessura com ulceração ou acima de 4 mm sem ulceração (IIB) ou com tumores primários de tamanho superior a 4 mm com ulceração (IIC), compreendem uma população com risco significativo de recorrência.¹³

Estudos mostram recorrência em 5 anos de 35% e 30% para pacientes com doença em estágio IIB e IIC, respectivamente. Desse modo, mesmo sendo menos avançado que tumores em outros estágios superiores, sua incidência maior está associada a um número absoluto maior de mortes eventuais. Diante desse cenário, recente estudo realizou uma análise dos dados do estudo CheckMate 76K que avaliou o uso do nivolumabe

como tratamento adjuvante para melanoma em estágios IIB e IIC.¹³

No CheckMate 76K, 790 pacientes com melanoma ressecado em estágios IIB e IIC foram randomizados para receber nivolumabe 480 mg (n = 526) ou placebo (n = 264) a cada 4 semanas durante 1 ano. Foi observada melhora significativa de sobrevida livre de recorrência nos pacientes que receberam nivolumabe em comparação com o grupo placebo aos 8 meses e aos 12 meses.¹³

Apesar de eventos adversos ocorrerem em 10,3% dos pacientes que receberam nivolumabe, além de 1 óbito, o nivolumabe foi considerado um tratamento adjuvante eficaz e geralmente bem tolerado para pacientes com melanoma em estágios IIB e IIC ressecados, com benefício clínico do seu uso observado em todos os subgrupos da doença.¹³

Os autores do estudo destacam que o perfil de eventos adversos observados no grupo que recebeu nivolumabe foi semelhante ao perfil de pacientes que recebem monoterapia com anti-PD-1. Com base nesses achados, a Agência Europeia de Medicamentos aprovou o uso do nivolumabe como opção adjuvante de tratamento para pacientes com mais de 12 anos e com melanoma em estágios IIB e IIC completamente ressecados.¹³

Quando observado o melanoma em estágio III, a característica marcante é a presença de metástase locorregional, cutânea ou subcutânea, quadro que além de ter algum risco de recorrência e progressão sistêmica,

também é uma considerável fonte de sofrimento para pacientes que o possuem e apresentam um tratamento desafiador do ponto de vista clínico.¹⁴

A perfusão isolada de membro (ILP) é uma modalidade de quimioterapia indicada para neoplasias sólidas irressecáveis em membros e que utiliza altas concentrações de quimioterapia aquecida, como o melfalano, em um membro isolado. Esse método promove a expansão de células T CD8 + ativadas, correlacionando-se com uma melhor resposta ao tratamento e redução do crescimento tumoral, especialmente em melanomas. A combinação de melfalano com um anticorpo anti-PD-1 aumenta a expressão de PD-1, potencializando a ativação das células T e tornando a ILP uma estratégia promissora de imunoterapia.¹⁴

Embora o uso de anti-PD-1 seja recomendação no tratamento de primeira linha para melanomas estágios III e IV, isolados ou em combinação, a evidência do seu uso nesse grupo é baseada em séries retrospectivas. Nesse sentido, outro recente estudo avaliou o uso do nivolumabe em dose única à ILP em 20 pacientes com melanoma em estágio III que foram randomizados em grupos que receberam dose sistêmica única de nivolumabe ou placebo um dia antes da ILP.¹⁴

No grupo nivolumabe, 90% dos participantes evoluíram com efeitos adversos de qualquer grau dentro de três meses após a ILP frente a 80% dos participantes do grupo placebo. Contudo, a taxa de resposta completa (RC) foi

de 75% no grupo nivolumabe e 60% no grupo placebo. Além disso, a taxa livre de progressão local após 1 ano foi de 86% no grupo nivolumabe e 67% no grupo placebo. Desse modo, os autores atribuem a adição de uma dose de nivolumabe em um dia anterior à ILP em pacientes com metástases de melanoma como segura e viável.¹⁴

A combinação de nivolumabe com outras terapias, como a bempegaldesleucina (BEMPEG), uma droga experimental no tratamento de neoplasias, foi explorada na busca por melhorar as taxas de resposta e a sobrevivência dos pacientes com melanoma avançado. Nesse sentido, o estudo de fase II PIVOT-02 indicou que a combinação de BEMPEG com nivolumabe era bem tolerada e mostrava uma taxa de resposta objetiva encorajadora, mas como os resultados de um estudo subsequente revelaram que a combinação não alcançou os desfechos primários de eficácia, outro recente estudo PIVOT IO 001, para confirmar e expandir as descobertas, randomizou 783 pacientes com melanoma não tratado previamente, irressecável ou metastático.¹⁵

Esses pacientes foram randomizados em grupos que receberam monoterapia com nivolumabe isoladamente (n = 392) ou uma combinação entre BEMPEG e nivolumabe (n = 391). Contudo, o estudo não atingiu seus endpoints primários de taxa de resposta objetiva, sobrevida livre de progressão e sobrevida global. Além disso, o grupo que recebeu a combinação apresentou uma maior incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento, como sintomas semelhantes aos da gripe e eosinofilia,

sugerindo uma ativação intensa da via da Interleucina-2. Esses achados demonstram a complexidade do tratamento do melanoma avançado e a importância da investigação contínua entre combinações terapêuticas e novas abordagens.¹⁵

CONCLUSÃO

De acordo com o estudo de revisão, verificou-se que o nivolumabe se estabelece como uma opção adjuvante eficaz e bem tolerada para pacientes com melanoma em estágios IIB e IIC ressecados, conforme demonstrado pelo estudo CheckMate 76K, que mostrou significativa melhora na sobrevida livre de recorrência. Os dados indicam que, apesar de eventos adversos observados em uma pequena parcela dos pacientes, o benefício clínico é consistente em diferentes subgrupos. Adicionalmente, a combinação de nivolumabe com a infusão local de perfusão (ILP) em pacientes com melanoma em estágio III também apresentou resultados promissores, com taxas de resposta completa encorajadoras.

Contudo, a combinação de BEMPEG com nivolumabe, além de mal tolerada, não atingiu os desfechos primários de eficácia em estudos subsequentes, sugerindo que abordagens combinadas necessitam de mais investigação para confirmar sua viabilidade clínica. Assim, enquanto o nivolumabe continua a ser uma opção promissora no tratamento do melanoma, a necessidade de estudos adicionais para combinações terapêuticas e para otimizar seu uso permanece evidente.

REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48.
2. Wong VK, Lubner MG, Menias CO, Mellnick VM, Kennedy TA, Bhalla S, Pickhardt PJ. Clinical and Imaging Features of Noncutaneous Melanoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(5):942-959.
3. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222.
4. Motofei IG. Malignant Melanoma: Autoimmunity and Supracellular Messaging as New Therapeutic Approaches. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(6):45.
5. Motofei IG. Melanoma and autoimmunity: spontaneous regressions as a possible model for new therapeutic approaches. *Melanoma Res.* 2019;29(3):231-236.
6. Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16(1):5-24.
7. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Lewis KD, et al. Long-term survival in advanced melanoma for patients treated with nivolumab plus ipilimumab in CheckMate 067. *J Clin Oncol.* 2022; 40:9522.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535-1546.
9. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1480-1492.
10. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
11. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1345-1356.
12. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320-30.
13. Kirkwood JM, Del Vecchio M, Weber J, Hoeller C, Grob JJ, Mohr P, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nature Medicine.* 2023;29(11):2835-2843.
14. Holmberg CJ, Zijlker LP, Katsarelias D, Huibers AE, Wouters MW, Schrage TL, et al. The effect of a single dose of nivolumab prior to isolated limb perfusion for patients with in-transit melanoma metastases: An interim analysis of a phase Ib/II randomized double-blind placebo-controlled trial (NivoILP trial). *European Journal of Surgical Oncology.* 2024;50(6):108265.
15. Diab A, Gogas H, Sandhu S, Long GV, Ascierto PA, Larkin J, et al. Bimpegaldesleukin plus nivolumab in untreated advanced melanoma: the open-label, phase III PIVOT IO 001 trial results. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(30):4756-4767.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.