



Especial
American Society of
Clinical Oncology — ASCO

**TRATAMENTO COMBINADO MELHORA
SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO
EM MELANOMA AVANÇADO**

COMISSÃO CIENTÍFICA



Sergio Jobim de Azevedo

*Oncologista Clínico
Oncoclínicas - RS*



Frederico A. Nunes

*Oncologista Clínico
Oncoclínicas - RJ*



Carolina Cardoso

*Oncologista Clínica
Oncocentro Belo Horizonte | Oncoclínicas - MG*



Rodrigo Perez Pereira

*Oncologista Clínico
Oncoclínicas - RS*

COLABORARAM NESTA EDIÇÃO



Natália Ferreira Vaz
Oncologista Clínica
Oncoclínicas - MG



Marco Lessa
Oncologista Clínico
Oncoclínicas - BA

TRATAMENTO COMBINADO MELHORA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO EM MELANOMA AVANÇADO

Estudo RELATIVITY 047 mostrou benefício estatisticamente relevante com uso de relatlimabe + nivolumabe quando comparado com a monoterapia com nivolumabe

Destaque no programa científico do congresso da American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2021, o RELATIVITY 047 é o primeiro estudo randomizado de fase III a validar a inibição do checkpoint imunológico LAG-3 como uma estratégia terapêutica para pacientes com melanoma avançado. Os resultados demonstraram benefício de sobrevida livre de progressão (SLP) da combinação de nivolumabe e relatlimabe — novo anticorpo bloqueador de *lymphocyte activation gene-3* (LAG-3) — no tratamento de primeira linha do melanoma avançado. Embora essa neoplasia represente apenas 3% das do tipo maligno no Brasil, é o tipo mais grave devido à alta possibilidade de provocar metástase.

O prognóstico desse tipo de câncer, comenta a oncologista Natália Ferreira Vaz, do Grupo Oncoclínicas em Belo Horizonte, pode ser considerado bom se detectado em sua fase inicial: “A doença é classificada como localizada quando não existe sinal de disseminação da doença, com taxas de sobrevida em cinco anos de 99%; é uma doença regional quando o tumor se disseminou para estruturas próximas ou linfonodos, com taxas de sobrevida em cinco anos de 65%, e considerada doença à distância quando o tumor se disseminou para outros órgãos, com taxa de sobrevida em cinco anos de 25%”.

Além disso, comenta ela, “observamos que nos últimos anos houve grande melhora na sobrevida

dos pacientes com melanoma, principalmente em função da detecção precoce do tumor e da introdução dos novos medicamentos imunoterápicos. Dados de 2019 mostraram que o número de mortes por melanoma no Brasil foi igual a 1.978, sendo 1.159 homens e 819 mulheres”.

O estudo RELATIVITY 047 selecionou 714 pacientes com melanoma irressecável ou metastático não tratado previamente. Eles foram randomizados para receber relatlimabe (160 mg) mais nivolumabe (480 mg) por via intravenosa (IV) a cada quatro semanas ou nivolumabe (480 mg) IV a cada quatro semanas em monoterapia. O desfecho primário foi a SLP, conforme avaliação central independente e cega. Os endpoints secundários incluíram sobrevida global e taxa de resposta objetiva. A SLP em subgrupos pré-especificados e a segurança foram objetivos adicionais.

“O estudo é positivo para seu desfecho primário, mostrando ganho estatisticamente significativo em SLP em favor da combinação de nivolumabe + relatlimabe, uma mediana de 10,1 meses contra 4,6 meses no outro braço”, comenta a oncologista. A mediana de acompanhamento foi de 13,2 meses. “É importante ponderar que a

apresentação na ASCO não trouxe os resultados dos demais desfechos do estudo, como sobrevida global e taxa de resposta.”

Na avaliação de Natália, apesar da incidência maior de eventos adversos de graus 3 e 4 no grupo da combinação, o estudo mostrou um perfil de tolerância aparentemente favorável para esse grupo, com taxa de descontinuação menor que 15%. Hoje nos pacientes com melanoma avançado no Brasil o tratamento-padrão-ouro passa por duas possibilidades: imunoterapia (em combinação ou isolada) que ativa o sistema imunológico para atacar a doença e a terapia-alvo (inibidores de *BRAF/MEK*) que funcionam para pacientes que apresentam mutação no gene *BRAF*. “Ambos claramente aumentam a sobrevida quando comparados com uma quimioterapia convencional”, comenta a oncologista, acrescentando que os resultados do RELATIVITY 047 no momento não mudam a prática clínica. “O nivolumabe, agente anti-PD-1, é uma medicação já disponível no Brasil, a qual é usada para tratamento de melanoma avançado isolada ou em combinação com ipilimumabe (agente anti-CTLA-4). Quanto ao relatlimabe ainda não temos disponibilidade e aprovação no Brasil.”

REFERÊNCIA DESTE ARTIGO

VEJA A PUBLICAÇÃO COMPLETA EM:

Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047).
Lipson EV, et al. J Clin Oncol. 2021;39(supl. 15):9503.

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9503



EXPEDIENTE

Publisher

Simone Simon

Editora e jornalista responsável

Daniela Barros (Mtb-SP: 39.311)

Curadoria

Sensu Comunicação - Moura Leite Netto

Reportagens

Jiane Carvalho
Mariana Lenharo
Martha San Juan França

Marketing médico Oncoclínicas

Anna Carolina G. Cardim Azevedo
Débora Castro Giraldi
Renata Canuta Tenório

Arte e diagramação

Paulo Henrique Azevedo Stabelino

Mídias digitais

Ana Florípes Mendonça

Revisão

Patrícia Cueva
Renata Lopes Del Nero

ESTUDOS EM DESTAQUE - CÂNCER DE PELE

Veja a seguir o resumo de pesquisas multidisciplinares relevantes no mês para o aprofundamento em cada tema:

Tratamento sistêmico - **Crossover e reintrodução com pembrolizumabe em pacientes recorrentes do ensaio de fase 3 do EORTC 1325-MG/Keynote-054, com pembrolizumabe versus placebo, depois de ressecção completa de melanoma de alto risco em estágio III**

O ensaio EORTC 1325-MG/Keynote-054, duplo-cego, de fase 3, avaliou o pembrolizumabe comparado com placebo em pacientes com melanoma cutâneo em estágio III com ressecção completa dos linfonodos. Pembrolizumabe melhorou a sobrevida livre de recorrência e a sobrevida livre de metástase à distância. **No grupo do pembrolizumabe, a incidência de eventos adversos relacionados com a imunidade de grau 1-5 foi de 37% e de grau 3-5 foi de 7%.**

Com base nesses números, os autores apresentam o perfil de segurança, a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão para o subconjunto de pacientes que tiveram recorrência. A conclusão é que **o tratamento com pembrolizumabe depois de crossover produziu uma taxa de risco de recorrência de 39% em pacientes avaliáveis e uma sobrevida livre de progressão geral de três anos de 32%.** Porém depois da reintrodução a eficácia foi menor.

Eggermont A, Meshcheryakov A, Atkinson V, Blank C, Mandalà M, Long G, et al. Crossover and rechallenge with pembrolizumab in recurrent patients from the EORTC 1325-MG/Keynote-054 phase 3 trial, pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 9500).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195947/abstract>

Tratamento sistêmico de melanoma - **Análise final de sobrevida global e sobrevida livre de recidiva no estudo randomizado de fase III intergrupo S1404 comparando interferon em alta dose (IAD) ou ipilimumabe a pembrolizumabe em pacientes com melanoma ressecado de alto risco**

O pembrolizumabe melhorou a sobrevida livre de recorrência, mas não a sobrevida global, em comparação com interferon em alta dose (IAD) ou 10 mg de ipilimumabe (10ipi) no tratamento adjuvante de pacientes com melanoma ressecado de alto risco. Esta é a conclusão dos autores do estudo intergrupo, randomizado e de fase 3S1404.

O grupo com pembrolizumabe teve uma melhora estatisticamente significativa na **sobrevida livre de recorrência em comparação com o grupo controle (IAD e 10ipi)**. Não houve melhora estatisticamente significativa na sobrevida global na população de 1.303 pacientes globais elegíveis, que foram randomizados.

Grossmann K, Othus M, Patel S, Tarhini A, Sondak V, Petrella T, et al. Final analysis of overall survival (OS) and relapse-free-survival (RFS) in the intergroup S1404 phase III randomized trial comparing either high-dose interferon (HDl) or ipilimumab to pembrolizumab in patients with high-risk resected melanoma. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 9501).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195948/abstract>



Tratamento sistêmico de melanoma - Tratamento neoadjuvante e adjuvante com nivolumabe (nivo) com anticorpo anti-LAG3 relatlimabe (rela) para pacientes com melanoma ressecável em estágio clínico III

Participaram deste estudo multi-institucional de braço único um total de 30 pacientes com melanoma em estágio clínico III ou melanoma oligometastático em estágio IV, com doença mensurável RECIST 1.1, cirurgicamente ressecável. **A taxa de resposta patológica completa (RPC) foi de 59%.** Com um acompanhamento médio de 16,2 meses, **a sobrevida livre de evento em um ano foi de 90%.**

Os autores concluíram que **o tratamento neoadjuvante e adjuvante com nivolumabe e relatlimabe alcançou altas taxas de RPC e resposta patológica maior (RPM) com um perfil de toxicidade favorável nas configurações neoadjuvante e adjuvante.** Pacientes com RPM tiveram melhor resultado em comparação com pacientes sem RPM. Estudos translacionais para discernir os mecanismos de resposta e resistência a essa combinação estão em andamento.

Amara R, Postow M, Tetzlaff M, Ross M, Glitza I, McQuade J, et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15): abstract 9502.

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195979/abstract>



Tratamento sistêmico de melanoma - Lenvatinibe (len) associado com pembrolizumabe (pembro) para pacientes com melanoma avançado e progressão confirmada em um inibidor de PD-1 ou PD-L1: descobertas atualizadas do LEAP-004

Depois dos resultados iniciais do estudo LEAP-004 de fase 2, aberto, de braço único, no qual foi mostrado que lenvatinibe e pembrolizumabe em combinação tinham eficácia promissora e segurança gerenciável em pacientes com melanoma de estágio III-IV irresssecável e PD confirmado em um inibidor de PD-L1 administrado isoladamente ou em combinação, os autores deste trabalho apresentam agora análises adicionais de subgrupos de resposta positiva.

Foram inscritos 103 pacientes. **As estimativas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em 12 meses foram de 17,8% e 54,5%.** A incidência de eventos adversos relacionados ao tratamento foi de 96,1% de qualquer grau, 45,6% de grau 3-4, 1 e zero de grau 5 (contagem de plaquetas diminuída); e em 7,8% levou a descontinuação de lenvatinibe ou pembrolizumabe e redução da dose.

A conclusão é que a combinação de lenvatinibe e pembrolizumabe continua a mostrar respostas clinicamente significativas e duráveis em pacientes com melanoma avançado com progressão confirmada em um inibidor de PD-L1 anterior, incluindo aqueles com PD em terapia anti-PD-1 + anti-CTLA-4 e independente de resistência primária ou secundária à terapia anti-PD-L1 anterior. O perfil de segurança foi consistente com estudos anteriores de lenvatinibe + pembrolizumabe. Esses dados apoiam lenvatinibe + pembrolizumabe como um regime potencial para essa população.

Arance A, Cruz-Merino L, Petrella T, Rahima Jamal, Lars Ny, Ana Carneiro et al. Lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) for patients (pts) with advanced melanoma and confirmed progression on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Updated findings of LEAP-004. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15): abstract 9504.

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195985/abstract>



Melanoma metastático e tratamento sistêmico - **Sobrevida global de cinco anos de colaboração anti-PD-1 no cérebro (ABC Study): Estudo randomizado de fase 2 de nivolumabe (nivo) ou nivo + ipilimumabe (ipi) em pacientes com metástases cerebrais de melanoma**

Monoterapia com nivolumabe e a combinação de ipilimumabe e nivolumabe são ativas em metástases cerebrais de melanoma, com respostas duráveis na maioria dos pacientes que receberam ipilimumabe + nivolumabe antecipadamente. Esta é a conclusão de ensaio que envolveu três coortes de pacientes com metástases de melanoma ativo, sem abordagem prévia com anti-PD-1/PD-L1/PD-L2/CTLA-4.

Long G, Atkinson V, Lo S, Guminski A, Sandhu S, Brown M, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 9508).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196731/abstract>



Tratamento sistêmico de melanoma - **Lifileucel (LN-144), uma terapia com linfócitos infiltrantes de tumor (LIT) autólogo criopreservado em pacientes com melanoma avançado: avaliação do impacto de terapia prévia com anti-PD-1**

Este estudo multicêntrico denominado "C-144-01", de fase 2, aberto, de eficácia e segurança de lifileucel em pacientes com melanoma avançado que progrediram na terapia anti-PD-1 e BRAFi MEKi, se BRAF V600 +, reúne 66 pacientes.

O trabalho mostra que o tratamento único com lifileucel resulta em uma taxa de resposta completa de 36,4% e a resposta de duração mediana não foi alcançada aos 28 meses do acompanhamento médio do estudo. **A conclusão é que o lifileucel pode oferecer um melhor resultado clínico quando usado mais cedo depois da detecção de progressão com anti-PD-1 prévio em comparação ao retratamento com regimes baseados em anti-PD-1.**

Larkin J, Sarnaik A, Chesney J, Khushalani N, Kirkwood J, Weber J, et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 9505).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196423/abstract>



Tratamento sistêmico de melanoma - **Sobrevida global (SG) em cinco anos no COLUMBUS: Um ensaio randomizado de fase 3 de encorafenibe mais binimetinibe versus vemurafenibe ou encorafenibe em pacientes com melanoma mutante BRAF V600**

No estudo COLUMBUS a proposta é avaliar a sobrevida global em cinco anos em pacientes com melanoma com mutação na variante V600 do gene BRAF depois de encorafenibe associado com binimetinibe versus vemurafenibe ou encorafenibe. Trata-se de um ensaio randomizado de fase 3.

Os resultados de segurança foram consistentes com o perfil de tolerabilidade conhecido do COMBO450. Depois da descontinuação do medicamento do estudo, o tratamento subsequente mais comum em todos os braços foi o de inibidores de checkpoint.

A conclusão dos autores é que **os resultados de sobrevida global e duração média de resposta atualizados com o COMBO450 demonstram benefícios contínuos a longo prazo em pacientes com melanoma mutante BRAF V600.**

Dummer R, Flaherty K, Robert C, Arance A, Groot J, Garbe C, et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39(suppl. 15; abstract 9507).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/196699/abstract>



Tratamento sistêmico de melanoma - CheckMate 067: resultados de 6,5 anos em pacientes com melanoma avançado

No estudo CheckMate 067 de fase 3, um benefício clínico durável e sustentado foi alcançado com nivolumabe associado com ipilimumabe, assim como com nivolumabe em monoterapia versus ipilimumabe em cinco anos de acompanhamento. A partir desses dados, se avaliaram a eficácia e a segurança de 6,5 anos. Os pacientes elegíveis apresentam melanoma de estágio III ou IV não tratado anteriormente.

Com acompanhamento mínimo de 6,5 anos, **a sobrevida global mediana foi de 72,1 meses com nivolumabe + ipilimumabe, 36,9 meses com nivolumabe e 19,9 meses com ipilimumabe.** Essa análise de 6,5 anos representa o acompanhamento mais longo de um estudo de melanoma de fase 3 na terapia de combinação de inibidor de checkpoint moderno e terapia direcionada. Os resultados mostram melhora durável com nivolumabe associado com ipilimumabe e nivolumabe comparado com ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado. Os autores observaram **melhora em sobrevida global, sobrevida livre de progressão e taxa de resposta completa com nivolumabe + ipilimumabe sobre nivolumabe em monoterapia.**

Wolchok J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J, Rutkowski P, Lao C, et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. ASCO Congress 2021. J Clin Oncol. 2021;39 (suppl. 15; abstract 9506).

<https://meetinglibrary.asco.org/record/195983/abstract>



O combate à covid-19 já virou um **hábito**



Tenha uma
alimentação
saudável

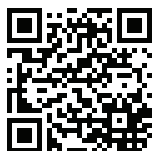
Pratique
atividade
física

Visite
regularmente
seu médico e
faça exames
preventivos



Que tal fazer o mesmo com o combate ao câncer?

O mundo mudou com a pandemia. Aproveite o clima de mudança para adotar hábitos que ajudem também na prevenção do câncer. **O Desafio dos 21 Dias Oncoclínicas é um convite e um estímulo.** Nele, você adota um novo hábito em sua rotina – beber mais água, por exemplo – e, ao final, terá a grata surpresa de vê-lo fazer parte do seu dia a dia. Informe-se e participe!



Leia o QR Code para
mais informações sobre
o **DESAFIO DOS 21 DIAS** ou
visite grupooncoclinicas.com
/movimentopelavida

 **oncoCLINICAS**

Sua vida. Nossa vida.

Responsável técnico: Dr. Bruno Lemos Ferrari | CRM-MG 26609

 JOURNAL

INSTITUTO
 ONCOCLINICAS

TENHA ACESSO A TODAS AS EDIÇÕES DO OC JOURNAL,
ENTREVISTAS E A MUITOS OUTROS
CONTEÚDOS CIENTÍFICOS.



www.grupooncoclinicas.com/ocjournal

**Acesse também por meio do QR code.*



APOIO:



SÃO PAULO

Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 510

2º andar | Itaim Bibi | São Paulo/SP

CEP: 04543-906 | Tel.: 11 2678-7474