

IMUNOTERÁPICO NIVOLUMABE: UMA REVISÃO NARRATIVA

Data de aceite: 01/12/2023

Ellen Vieira Castro

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/8481705897727548>

Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

Cássia Rodrigues Lima Ferreira

Universidade Federal de Minas Gerais
<http://lattes.cnpq.br/6487961802911062>

Marcus Fernando da Silva Praxedes

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

RESUMO: O câncer ou carcinoma é uma patologia caracterizada pelo crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos. Pode acometer qualquer célula do corpo e o tratamento varia de acordo com o grau da doença no momento em que foi diagnosticada e o estado de saúde do paciente. A quimioterapia tem sido a alternativa de tratamento mais indicada com potencial de melhorar a qualidade de vida do paciente; até mesmo aumentar a chance de cura. Sobretudo, os efeitos adversos relacionados a este tipo de

tratamento e a baixa efetividade estimulou o interesse científico em estudar outras alternativas para os pacientes oncológicos e hematológicos. Os imunoterápicos são medicamentos biológicos e constituem opção terapêutica para diversos tipos de câncer, sendo eficientes por se ligarem a um alvo específico, possibilitando menores ocorrências de efeitos adversos e aumentando a resposta ao tratamento. O nivolumabe é um medicamento biológico anti PD-1 (*Programmed cell death 1*), que foi aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) para a terapia de diversas neoplasias. Um levantamento de estudos e artigos científicos é realizado no intuito de descrever os principais desfechos clínicos como sobrevida global, sobrevida livre de doença, resposta objetiva, eventos adversos e óbito. Foram encontrados vinte estudos que avaliaram o nivolumabe para oito tipos de neoplasias, os quais mostraram que o medicamento é promissor para o tratamento de tumores sólidos, metastáticos e refratários.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasias; imunoterapia; efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos; nivolumabe.

IMMUNOTHERAPY NIVOLUMAB: A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Cancer or carcinoma is a pathology characterized by the disorderly growth of cells invading tissues and organs. It can attack any cell in the body and treatment varies according to the degree of the disease at the time of diagnosis and the patient's state of health. Chemotherapy has been the most indicated treatment alternative with the potential to improve the patient's quality of life; it even increases the chance of cure. Above all, the adverse effects related to this type of treatment and the low effectiveness have stimulated scientific interest in studying other alternatives for oncologic and hematologic patients. Immunotherapy drugs are biological drugs and are therapeutic options for several types of cancer, being efficient because they bind to a specific target, allowing lower occurrences of adverse effects and increasing the response to treatment. Nivolumab is a biological anti-PD-1 (Programmed cell death 1) drug, which has been approved by the Food and Drugs Administration (FDA) for the therapy of various neoplasms. A survey of studies and scientific articles is conducted in order to describe the main clinical outcomes such as overall survival, disease-free survival, objective response, adverse events and death. Twenty studies were found that evaluated nivolumab for eight types of neoplasms, which showed that the drug is promising for the treatment of solid, metastatic and refractory tumors.

KEYWORDS: neoplasms; immunotherapy; side effects and adverse reactions related to drugs; nivolumab.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma patologia caracterizada pela proliferação descontrolada das células. É considerado uma doença não transmissível (DNT) amplamente reconhecido como um problema de saúde pública global. No Brasil, é a segunda causa mais comum de morte, após doenças cardiovasculares (FITZMAURICE, 2019). Estima-se que 625 mil novos casos deverão surgir a cada ano do triênio 2020-2022 (INCA, 2020).

A quimioterapia é o tratamento mais conhecido e mais utilizado para o tratamento de neoplasias malignas e baseia-se na inibição da divisão celular. Todavia, ela afeta não somente as células cancerígenas, mas também atinge células normais com taxas de proliferação rápidas, como folículos capilares, medula óssea e células do trato gastrointestinal, gerando os efeitos adversos característicos da quimioterapia (PÉREZ-HERRERO e FERNÁNDEZ-MEDARDE, 2015).

Os efeitos agressivos da quimioterapia têm motivado a busca por alternativas terapêuticas mais efetivas e menos invasivas. As chamadas terapias direcionadas para o câncer usam agentes farmacológicos que inibem o crescimento, aumentam a morte celular, restringem a disseminação do câncer e interferem com proteínas específicas envolvidas na carcinogênese (BAUDINO, 2015).

Os anticorpos monoclonais são um tipo de terapia direcionada e atuam através da interrupção das interações entre ligante e receptor, seja pelo anticorpo bloqueando o local da interação ou pela proteína sendo removida do sistema pelo mastócito ou por

endocitose. O alvo de um anticorpo monoclonal deve ser extracelular, já que os anticorpos não conseguem adentrar na célula (BAUDINO, 2015).

Os medicamentos biológicos, como anticorpos monoclonais, hormônios, citocinas e outros (PINTO, 2012), têm sido amplamente utilizados em oncologia, hematologia e reumatologia (RUGO *et al.*, 2016). São medicamentos produzidos por biossíntese em células vivas e não por síntese química, como os medicamentos sintéticos. A maioria dos produtos farmacêuticos biológicos é produzida em cultura de células geneticamente modificadas. Atualmente, eles representam a maior fonte de inovação da indústria farmacêutica e estão se mostrando promissores em cânceres e outras doenças que não obtiveram melhora com as terapias tradicionais (PINTO, 2012).

Dentre os medicamentos biológicos disponíveis no Brasil, o nivolumabe está entre os promissores para o tratamento de alguns tipos de câncer. É um imunoterápico; um anticorpo monoclonal que atua como inibidor da via programada de morte celular PD-1.

Até o momento, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o nivolumabe para o tratamento de cânceres avançados como melanoma em 2014 (HAZARIKA *et al.*, 2017); carcinoma de células renais em novembro de 2015 (XU *et al.*, 2017); câncer urotelial em fevereiro de 2017 (HSU, HUANG e SU, 2017); CR com instabilidade microssatélites em julho de 2017 (SARSHEKEH *et al.*, 2018); carcinoma hepatocelular em 2014 (FINKELMEIER *et al.*, 2018); câncer de pulmão de células não pequenas em 2015 (KAZANDJIAN *et al.*, 2016); carcinoma de células da cabeça e pescoço em novembro de 2016 (FARINA *et al.*, 2017) e linfoma de Hodgkin em maio de 2016 (KASAMON *et al.*, 2017). Em setembro de 2015 teve aprovação para uso em combinação com ipilimumab, anticorpo anti-CTLA-4 (Linfócito T Citotóxico), para melanoma (FARINA *et al.*, 2017).

Neste trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa sobre o medicamento nivolumabe e a utilização na terapia dos cânceres, considerando os desfechos clínicos observados durante o tratamento como: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para progressão da doença e óbito, bem como os efeitos adversos relacionados.

METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica em bases de dados recomendadas como: Pubmed; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Instituto Nacional do Câncer (INCA), *Food and Drug Administration* (FDA); *European Medicines Agency* (EMA); *Journal of Clinical Oncology* e *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE).

As palavras chaves utilizadas foram: “nivolumabe”; “nivolumabe e neoplasias pulmonares”, “nivolumabe e melanoma”, “nivolumabe e imunoterapia”; “nivolumabe e neoplasias colorretais”, nivolumabe e câncer urotelial “nivolumabe e câncer renal”; “nivolumabe e linfoma de Hodgkin”; “nivolumabe e câncer de pulmão” e “nivolumabe e eventos tromboembólicos”.

Os seguintes termos em inglês também foram utilizados: “Nivolumab”; “Nivolumab and lung cancer”, “nivolumab and melanoma”, “nivolumab and immunotherapy”; “Nivolumab and colorectal neoplasms”, “nivolumab and urothelial cancer”; “nivolumab and kidney cancer”; “Nivolumab and Hodgkin lymphoma”; “Nivolumab and lung cancer” and “nivolumab and thromboembolic events”.

Os estudos de interesse foram aqueles publicados entre 2000 e 2020, que avaliassem pacientes em uso de nivolumabe, em monoterapia ou em combinação com outro medicamento. Para a seleção, foram considerados estudos que abordaram os desfechos primários e secundários, eventos adversos e óbito.

A busca foi realizada para oito tipos de neoplasias (CR com instabilidade microsatélites, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, carcinoma hepatocelular, câncer urotelial, linfoma de Hodgkin e melanoma) e não houve restrição por idioma de publicação.

RESULTADOS

O câncer colorretal (CR), segundo Campos *et al.*, (2017), tem um risco de 5% de incidência, aumentando com a idade e mais de 90% dos casos acomete pessoas acima dos 50 anos de idade. O CR tem importante componente genético. A instabilidade microsatélite é considerada um marco na via de mutação na carcinogênese colorretal, sendo encontrada em 15% dos tumores esporádicos e em um percentual maior de pacientes jovens menores de 45 anos (CAMPOS *et al.*, 2017).

Os tumores renais foram descritos como correspondentes a cerca de 7% de todos os tumores pediátricos (INCA, 2018) e o carcinoma renal é o principal tipo de câncer que pode atingir o rim, e que corresponde a aproximadamente 75% dos casos e no Brasil, a incidência estimada é de sete a dez casos para cada 100 mil habitantes. O prognóstico desse tipo de câncer depende, dentre outros fatores, da idade do paciente e da rapidez em se diagnosticar e tratar a doença (INCA, 2019).

O câncer de pulmão é o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil, pareando-se ao câncer de pele não melanoma. Em 2012, ocorreu a incidência de 1,8 milhão de casos novos, sendo 1,24 milhão em homens e 583 mil em mulheres (INCA, 2020). No Brasil, a doença foi responsável por 26.498 mortes em 2015. No fim do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis (INCA, 2020).

O câncer de pulmão é dividido em duas categorias: carcinoma pulmonar de células não-pequenas (CPCNP), que abrange cerca de 85% dos casos e câncer de pulmão de células pequenas. O (CPCNP), consiste em dois principais subtipos histológicos: adenocarcinoma e carcinoma espinocelular (KAZANDJIAN *et al.*, 2016).

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) é responsável por 300.000 mortes por ano em todo o mundo e o prognóstico para esta patologia é bastante sombrio.

A maioria das terapias existentes na clínica como quimioterapias, cirurgias (retirada do tumor no local onde ele se encontra) e radioterapias deixam os pacientes com sequelas secundárias (CROOKER *et al.*, 2018).

Dentre os tumores iniciados no fígado, o mais comum é o hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular, o qual é uma doença agressiva, ocorrendo em mais de 80% dos casos (INCA, 2018). Cerca de 50% dos pacientes com hepatocarcinoma apresentam cirrose hepática ou Hepatite B (HBV) ou Hepatite C (HCV). A exposição ocupacional devido à exposição a arsênio, cloreto de vinila, solventes, fumos de solda e bifenil policlorado e o sobrepeso também são considerados fatores de risco para desenvolver este tipo de câncer (INCA, 2018). O nivolumabe foi aprovado pelo FDA para câncer de fígado para tratamento de segunda linha após falha do uso de sorafenibe em setembro de 2017 (FINKELMEIER *et al.*, 2018).

O câncer urotelial é uma doença que acomete as células encontradas na camada que reveste internamente as vias excretoras. O câncer de bexiga é a forma mais comum de câncer urotelial e, na maioria dos casos, não é invasiva. O câncer urotelial é tratado com quimioterapia, as quais foram a modalidade de tratamento dominante para a doença nos últimos 40 anos, resultando em taxa de sobrevida global mediana de 14 a 15 meses. Após falha da quimioterapia de primeira linha, a sobrevida média é baixa em cerca de oito meses (RAGGI *et al.*, 2018).

Linfoma ou doença de Hodgkin é um tipo de câncer que se origina no sistema linfático, conjunto composto por órgãos (linfonodos ou gânglios) e tecidos que produzem as células responsáveis pela imunidade. A origem do linfoma de Hodgkin ocorre com maior frequência na região do pescoço e do tórax. Embora ela possa se manifestar em qualquer faixa etária, ela é mais comum entre adolescentes e adultos (15 a 39 anos) e idosos (75 anos ou mais), sendo mais incidente em homens do que mulheres (INCA, 2018).

Foram encontrados 20 artigos abordando as neoplasias de interesse (melanoma (n= 3); carcinoma de células renais (n=2); câncer urotelial (n=2) câncer com instabilidade microssatélites (n= 3); carcinoma hepatocelular (n=2); câncer de pulmão de células não pequenas (n=2); carcinoma de células da cabeça e pescoço (n=3) e linfoma de Hodgkin (n=3)).

A descrição dos artigos encontrados na revisão realizada está organizada no APÊNDICE A. Os pacientes envolvidos em todos os estudos foram pessoas com idade igual ou superior a 18 anos. A maioria dos estudos (n=13) avaliou o nivolumabe na dose padrão: 3 mg/kg a cada duas semanas por via endovenosa.

Câncer colorretal com instabilidade microssatélites

Um estudo de coorte, publicado em 2010 por Brahmer *et al* (2010) avaliou a infusão intravenosa de nivolumabe em monoterapia e em doses variadas de 0,3 a 10 mg/kg. Dos

39 pacientes com tumores sólidos avançados englobados no estudo, quatorze tinham CR. Apenas um dos quatorze pacientes obteve resposta completa usando o nivolumabe para o qual observou-se que abrigou instabilidade de microssatélites. Além disso, o acompanhamento a longo prazo evidenciou um CR sustentado por mais de três anos.

Outro estudo de coorte realizado por TOPALIAN *et al* (2014) avaliou 19 pacientes com diagnóstico de CR. Durante o estudo, um paciente com CR veio a óbito devido à pneumonite relacionada ao uso do medicamento. Durante a análise de dados, não houve evidência de resposta objetiva em pacientes com CR que usaram nivolumabe.

Foi realizado um ensaio de fase II, multicêntrico e aberto, para estudar efeitos em CR com instabilidade microssatélite, sendo que os pacientes receberam dose padrão de nivolumabe até a progressão da doença, morte, efeitos tóxicos inaceitáveis, retirada do consentimento ou final do estudo (OVERMAN *et al.*, 2018).

Em um seguimento médio de 12 meses, 23 pacientes alcançaram uma resposta objetiva e 51 tiveram controle da doença por 12 semanas ou mais. Durante a coorte, 36 de 74 pacientes ainda estavam recebendo tratamento e em 38 de 74 foi necessário fazer a descontinuação do tratamento. Os motivos da descontinuação foram: 27 pacientes tiveram progressão da doença; seis pacientes manifestaram efeitos tóxicos relacionados ao tratamento, um paciente demonstrou EA não relacionado ao medicamento em estudo, um paciente alcançou máximo benefício clínico, um paciente decidiu sair do estudo clínico e um paciente retirou seu consentimento (OVERMAN *et al.*, 2018).

Neste estudo, pacientes com CR metastático com instabilidade microssatélite tiveram um tempo médio de resposta de 2,8 meses com nivolumabe e a sobrevida livre de progressão foi de 14,3 meses; mesmo havendo progressão da doença em 36 pacientes do estudo (OVERMAN *et al.*, 2018).

Carcinoma de células renais

Em um ensaio de fase III, foram avaliados 821 pacientes com câncer de células renais que receberam terapia antiangiogênica anteriormente e foram randomizados para receber nivolumabe na dose padrão ou everolimo 10 mg por dia. Destes pacientes, 50% tiveram prognóstico intermediário e 15% prognóstico ruim. A taxa de resposta objetiva com nivolumabe (25%) foi maior do que a obtida com everolimo (5%). A sobrevida global foi de 25 meses com nivolumabe e de 19,6 meses com everolimo. Os eventos adversos de grau 3 e 4 relacionados ao tratamento foram menores em pacientes usando nivolumabe. Foram esses resultados que garantiram a aprovação de nivolumabe para câncer de células renais (OCHOA e JOSEPH, 2018).

A taxa de mortalidade foi avaliada em um estudo chinês. A taxa de mortalidade 30 dias após a última dose foi de 4,7% com nivolumabe e 8,6% com everolimo. Em 47% dos pacientes que receberam nivolumabe ocorreram reações adversas graves, que foram

elas: lesão renal aguda, derrame pleural, pneumonia, diarreia e hipercalcemia. As reações adversas mais comuns (descritas em pelo menos 20% dos pacientes) foram astenia, tosse, náusea, erupção cutânea, diarreia, constipação, diminuição do apetite, dor nas costas e artralgia (XU *et al.*, 2017).

As anormalidades laboratoriais mais comuns foram: aumento da creatinina, linfopenia, anemia, elevação de aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina aumentada, hiponatremia, triglicerídeos elevados e hipercalcemia. Entre os pacientes que apresentaram hormônio estimulador da tireoide (TSH) menor que o limite superior normal (LSN) no início do estudo, 26% precisaram iniciar tratamento para elevação de TSH no grupo nivolumabe 14% no grupo everolimo (XU *et al.*, 2017).

Em geral, o nivolumabe demonstrou uma melhora de 5,4 meses na sobrevida global em comparação com o everolimo e seu perfil de toxicidade é satisfatório comparado com o do everolimo, embora o nivolumabe apresentou maior incidência de nefrite imunomediada. O medicamento revelou-se ter uma segurança aceitável, sendo eficaz no tratamento de câncer de células renais (XU *et al.*, 2017).

Um ensaio de fase III comparou nivolumabe mais ipilimumabe com sunitinibe para carcinoma de células renais avançado, sendo incluídos 1082 pacientes sendo que 547 pacientes utilizaram dose padrão de nivolumabe mais ipilimumabe 1 mg/kg por via endovenosa e 535 pacientes sunitinibe 50 mg via oral uma vez por dia durante quatro semanas de cada ciclo de seis semanas (MOTZER *et al.*, 2018).

Os resultados para o grupo nivolumabe mais ipilimumabe foram promissores: 128 de 547 pacientes (23%) continuaram o tratamento; 229 de 547 pacientes interromperam o tratamento devido à progressão da doença. A taxa de sobrevivência global foi de 80% e a mediana de sobrevivência global não foi atingida com nivolumabe mais ipilimumabe contra 26 meses com sunitinibe (MOTZER *et al.*, 2018).

Eventos adversos relacionados ao tratamento de qualquer grau ocorreram em 509 de 547 pacientes (93%) tratados com nivolumabe mais ipilimumabe e aqueles considerados graves ocorreram em 250 pacientes. A descontinuação do tratamento devido à ocorrência de eventos adversos ocorreu em 118 de 547 pacientes (22%) no grupo nivolumabe e oito pacientes morreram neste grupo. Concluiu-se, então, que as taxas de sobrevivência global e de resposta objetiva e o perfil de segurança do nivolumabe mais o ipilimumabe foram mais elevadas do que com sunitinibe nesse estudo (MOTZER *et al.*, 2018).

Estudos mais recentes mostraram que o efeito imunomodulador, observado *in vitro*, do nivolumabe no carcinoma de células renais foi expansivo. Foram obtidas biópsias para estudo de pacientes com carcinoma de células renais que receberam terapia com nivolumabe as quais foram analisadas com imuno-histoquímica. A análise destas biópsias demonstrou aumento da presença de linfócitos no grupo tratado com nivolumabe, inversão do esgotamento das células T dentro do microambiente do tumor e aumentou a infiltração de células T nos tumores. Os investigadores também relataram aumento na expressão dos

genes ligados às células *Natural Killer* (NK), as quais têm importante papel no combate a infecções virais e a células tumorais, sugerindo que o efeito imunomodulador de nivolumabe pode ser aumentado com células NK, indicando o potencial do medicamento para terapias no futuro (ZARRABI *et al.*, 2017).

Câncer de pulmão de células não pequenas

Foi realizada randomização de 272 pacientes com CPCNP em estágio IIIB ou IV com recorrência após quimioterapia com platina em estudo, sendo que 96% (260 pacientes) foram incluídos: 131 utilizaram dose padrão de nivolumabe e 129 receberam docetaxel 75 mg/m² a cada três semanas (BRAHMER *et al.*, 2015). Ambos medicamentos foram administrados por via intravenosa e os pacientes foram tratados até a progressão da doença ou surgimento de efeitos adversos ou por outros motivos.

O seguimento mínimo foi aproximadamente 11 meses. A idade média dos pacientes foi de 63 anos. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (82% homens), com câncer em estágio IV e eram fumantes atuais ou ex-fumantes. Os resultados mostraram que a sobrevida global média foi de 9,2 meses no grupo nivolumabe em comparação com seis meses no grupo docetaxel. A sobrevida global foi significativamente maior com nivolumabe do que com docetaxel; o risco de morte foi 41% menor com nivolumabe (BRAHMER *et al.*, 2015).

A taxa de sobrevida em um ano foi de 42% no grupo nivolumabe e 24% no grupo docetaxel. A taxa de risco para morte na análise da sobrevida global favoreceu nivolumabe em todos os subgrupos pré-especificados, exceto para os subgrupos de pacientes na região geográfica mundial (Argentina, Austrália, Argentina, Chile, México e Peru) e aqueles que estavam com 75 anos ou mais (BRAHMER *et al.*, 2015).

A taxa de resposta objetiva confirmada foi 20% com nivolumabe e 9% com docetaxel. O tempo médio de resposta foi de 2,2 meses no grupo nivolumabe e 2,1 meses no grupo docetaxel. A duração mediana da resposta não foi alcançada o grupo nivolumabe, em comparação com 8,4 meses no grupo docetaxel. A sobrevida média livre de progressão foi de 3,5 meses no grupo nivolumabe e 2,8 meses no grupo docetaxel. A taxa de progressão livre de doença em um ano foi de 21% no grupo nivolumabe e 6% no grupo docetaxel (BRAHMER *et al.*, 2015).

No quesito segurança, este mesmo artigo evidenciou que no grupo nivolumabe, 58% dos pacientes tiveram eventos de qualquer grau, 7% tiveram eventos adversos (EA) de grau 3 ou 4, e nenhum teve EA de grau 5. No grupo docetaxel, 86% dos pacientes tiveram EA de qualquer grau, 55% tiveram EA de grau 3 ou 4 e 2% tiveram eventos de grau 5. Os EA mais frequentemente relatados eventos versos com nivolumabe foram fadiga (16%), diminuição do apetite (11%) e astenia/fraqueza (10%); pacientes tratados com docetaxel frequentemente tiveram neutropenia (33%), fadiga (33%), alopecia (22%) e náusea (23%)

(BRAHMER *et al.*, 2015).

Foi relatada menor incidência de eventos adversos graves relacionados ao tratamento com menos frequência com nivolumabe do que com docetaxel. No grupo nivolumabe, 7% dos pacientes tiveram EA graves de qualquer grau, 2% tiveram EA graves de grau 3 ou 4, e nenhum teve eventos sérios da série 5. No grupo docetaxel, 24% dos pacientes tiveram EA graves de qualquer grau, 19% tiveram eventos graves de grau 3 ou 4 e 2% teve eventos graves de grau 5 (BRAHMER *et al.*, 2015).

Os relatos mais frequentes (em $\geq 3\%$ dos pacientes) de EA relacionados ao tratamento qualquer grau foi hipotireoidismo (4% com nivolumabe vs. 0% com docetaxel), diarreia (8% vs. 20%), pneumonite (5% vs. 0%), aumento do nível da creatinina (3% vs. 2%) e erupção cutânea (4% vs. 6%). Três EA de grau 3 foram relatados no grupo nivolumabe, com um caso de nefrite túbulo-intersticial, colite e pneumonite. Nenhum evento de grau 4 foi reportado (BRAHMER *et al.*, 2015).

Com o intuito de associar a resposta ao tratamento com o surgimento de eventos adversos relacionados à imunidade (EARI), TOI *et al* (2018) avaliou se o desenvolvimento de EARI se correlaciona com a resposta ao tratamento no CPCNP avançado.

O estudo recrutou 70 pacientes dos quais 87% homens com CPCNP avançado foram submetidos a monoterapia com nivolumabe dose padrão. 27 foram diagnosticados com carcinoma espinocelular e 43 pacientes com CPCNP. Dos 28 pacientes que desenvolveram EARI, 22 (79%) apresentaram reação cutânea, cinco (18%) miosite ou neuropatia periférica, 6 (21%) hipotireoidismo, um (4%) hipertireoidismo, cinco (18%) pneumonite, um (4%) hepatite e dois (7%) diarreia. A monoterapia com nivolumabe precisou ser descontinuada em cinco pacientes por causa da cocorrência de pneumonite. Esteroides sistêmicos foram usados para tratar pneumonite em quatro pacientes (14%). No entanto, nenhuma EARI relacionado a morte ocorreu durante o estudo (TOI *et al.*, 2018).

Ainda nesse estudo, a taxa de resposta objetiva foi de 57% no grupo EARI contra 12%. A sobrevida livre de progressão foi de 12 meses no grupo EARI contra 3,6 meses. A incidência de EARI e anticorpo antitireoidiano preexistentes foi significativamente maior nos respondedores ao tratamento do que em não respondedores. Na análise multivariada identificou-se a incidência de EARI e anticorpo antitireoidiano preexistente como preditor de resposta ao tratamento. O desenvolvimento de EARI foi associado à eficácia clínica e à presença de pré-anticorpo antitireoidiano pode estar correlacionado com a resposta ao tratamento com nivolumabe em monoterapia (TOI *et al.*, 2018).

Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço

No período entre abril de 2017 a agosto de 2018, 108 pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço recorrente/metastático tratados com nivolumabe foram avaliados.

O nivolumabe foi utilizado em 64 de 108 (59%) pacientes como primeira linha, em 33 de 108 (31%) pacientes como segunda linha, em 10 de 108 pacientes (9%) como terceira linha e 1 de 108 paciente (1%) como quarta linha. O acompanhamento do paciente durou até a morte ou até a data de corte (30 de junho de 2019). O intervalo médio de acompanhamento foi de 7,5 meses. Ao final do estudo, as análises mostraram uma taxa de resposta objetiva de 29,6% (32/108 pacientes) e a taxa de controle da doença foi de 50,0% (54/108 pacientes). A sobrevida global foi de 13,0 meses e a sobrevida livre de progressão da doença de 3,7 meses (MATSUO *et al.*, 2020).

Foram 53 eventos adversos relacionados a imunidade (EARI) sendo mais frequente no sexo masculino (87,8% vs. 12,2 %). O tempo médio para o surgimento do EARI, considerando o primeiro dia de tratamento com nivolumabe foi de 8,6 semanas. O padrão mais típico de EARI foi de Grau 1 a 2 (42/53 eventos, 79,2%) e início após mais de duas semanas (40/53 eventos, 75,5%). Os EARI endócrinos foram os mais frequentes (14/53 eventos, 26,4%), seguidos pelos cutâneos (11/53 eventos, 20,8%) e gastrointestinais (8/53 eventos, 15,1%) (MATSUO *et al.*, 2020). Embora não tenha havido associação significativa entre progressão livre de doença e os EARIs, endócrinos ou cutâneos, a progressão livre de doença foi mais longa em pacientes com EARIs gastrointestinais do que naqueles com EARIs não gastrointestinais (MATSUO *et al.*, 2020).

Um ensaio clínico randomizado, de fase III, realizado entre junho de 2014 a agosto de 2015, avaliou 361 pacientes com carcinoma epidermoide (ou espinocelular) recorrente da cabeça e pescoço, cuja doença progrediu dentro de 6 meses após a quimioterapia à base de platina. 240/361 pacientes receberam dose padrão de nivolumabe e 121/361 pacientes utilizaram terapia sistêmica padrão de agente único (cetuximabe 400 mg/m², endovenoso, dose única, depois 250 mg/m² semanalmente ou metotrexato 40 mg/m², endovenoso, uma vez por semana, aumentado para 60 mg/m² se tolerado ou docetaxel 30 mg/m², endovenoso, semanalmente, aumentado para 40 mg/m², se tolerado). Não houve cruzamento entre os grupos até a análise intermediária. O desfecho primário foi a sobrevivência global, mas também avaliaram a sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, segurança e qualidade de vida relatada pelo paciente (FERRIS *et al.*, 2016).

Os resultados mostraram uma taxa de sobrevida global média no grupo nivolumabe (7,5 meses vs 5,1 meses), sobrevida global foi significativamente maior com o nivolumabe (36%) do que com a terapia padrão (16,6%); sobrevida mediana livre de progressão (2,0 meses vs 2,3 meses), taxa de sobrevida livre de progressão em 6 meses (19,7% vs 9,9%) e taxa de resposta (13,3% vs 5,8%). A taxa de resposta entre os pacientes tratados com nivolumabe foi de 13,3%, incluindo seis respostas completas e 26 respostas parciais. No grupo de terapia padrão, a taxa de resposta foi de 5,8%, incluindo uma resposta completa e seis respostas parciais. Os resultados apontaram que o tratamento com nivolumabe em monoterapia resultou em maior sobrevida global do que o tratamento com a terapia padrão

(FERRIS *et al.*, 2016).

No grupo nivolumabe, os eventos adversos mais frequentes de qualquer grau foram fadiga, náusea, erupção cutânea, diminuição do apetite e prurido. Entre os eventos adversos selecionados, os eventos gastrointestinais foram menos comuns com o nivolumabe (6,8% vs 14,4% principalmente diarreia), enquanto os eventos adversos da pele foram mais comuns (15,7% vs 12,6%; principalmente erupção cutânea e prurido), assim como os eventos adversos do sistema endócrino (7,6% vs 0,9%; principalmente hipotireoidismo). Pneumonite foi observada em 2,1% dos pacientes tratados com nivolumabe (FERRIS *et al.*, 2016).

Em compensação, Kiyota *et al.* (2017) relataram que a resposta objetiva e a sobrevida global se mostraram promissoras também na população asiática. Os pacientes randomizados foram os mesmos do estudo de Ferris *et al.* (2016) sendo 34 de 361 pacientes de etnia asiática. Desses, 23 foram randomizados para nivolumabe e 11 para outros medicamentos, os quais foram metotrexato (n=8), docetaxel (n=2) e cetuximabe (n=1).

A duração média do tratamento foi de 1,9 meses no grupo nivolumabe e 7,2 com cetuximabe, 0,8 com metotrexato e 0,7 meses com docetaxel. No total, 78,3% dos pacientes tratados do grupo nivolumabe receberam a dose 90% do tempo planejado em comparação com cetuximabe (100,0%), metotrexato (37,5%) e docetaxel (50,0%). A população asiática que recebeu nivolumabe foi comparada com os resultados globais. O estudo indicou que a resposta objetiva foi de 29,6% e a taxa de sobrevida global em um ano foi de 54,4%, sugerindo que o nivolumabe pode ser eficaz para o câncer espinocelular de cabeça e pescoço na população asiática (KYOTA *et al.*, 2017).

Carcinoma hepatocelular

Um estudo multicêntrico, coorte, não comparativo, realizado entre novembro de 2012 e agosto de 2016, avaliou 262 pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, tendo ou não HBV ou HCV sendo que 48 pacientes receberiam doses escalonadas de nivolumabe e 214 receberiam expansão da dose (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Foram administradas doses de 0,1-10 mg/kg de nivolumabe a cada duas semanas, na fase de escalonamento da dose. Foram incluídos 23 de 48 pacientes sem hepatite viral, 10 de 48 pacientes com HCV e 15 de 48 pacientes com HBV. Nesses três grupos, seis pacientes foram designados para nivolumabe 0,1 mg/kg, nove pacientes 0,3 mg/kg, dez pacientes 1 mg/kg, dez pacientes 3 mg/kg e 13 pacientes 10 mg/kg, a cada duas semanas. Somente pacientes da coorte sem hepatite viral foram atribuídas doses máximas de 10 mg/kg (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Na fase de escalonamento da dose, a idade média geral dos pacientes foi de 62 anos. Foram tratados previamente 37 de 48 previamente com sorafenibe. Os resultados

mostraram que 46 de 48 pacientes tiveram o tratamento descontinuado: 42 pacientes devido a progressão da doença e dois após atingir uma resposta completa, os quais entraram no período de acompanhamento, uma descontinuação devido a toxicidade relacionada ao nivolumabe e mais uma descontinuação por ocorrência de eventos adversos não relacionados ao tratamento. Continuaram o tratamento com nivolumabe apenas dois de 48 pacientes de grupo de escalonamento de doses (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Eventos adversos (EA) relacionados ao tratamento de grau 3 e 4 ocorreram em 12 de 48 pacientes. Os EA de maior ocorrência foram erupções cutâneas (11/48), aumento de aspartato aminotransferase (10/48), aumento de alanina aminotransferase (7/48), 10/48 aumentos da lipase (10/48), aumento da amilase (9/48) e prurido (9/48). Em relação às EA graves relacionados ao tratamento, descreveu-se em três pacientes: penfigóide, insuficiência adrenal e doença hepática. Os EA de grau 3 e 4 que foram monitorados devido ao seu potencial inflamatório foram insuficiência adrenal, diarreia, hepatite, hipersensibilidade à infusão e lesão com insuficiência renal aguda. Durante a fase de aumento da dose, 30 de 48 pacientes morreram, todavia, os óbitos não foram relacionados à terapia com nivolumabe (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

A taxa de resposta objetiva geral foi de 15% na fase de aumento da dose, incluindo três respostas completas e quatro respostas parciais. As respostas ocorreram no início do tratamento; dos sete pacientes que alcançaram uma resposta objetiva, cinco respondeu dentro de três meses após o início do tratamento. A taxa de controle da doença foi de 58% e o tempo médio para progressão foi de 3,4 meses. A duração mediana da resposta foi 17 meses e em seis e nove meses as taxas gerais de sobrevivência foram de 66%. Sobrevida global mediana para pacientes no escalonamento de dose foi de 15,0 meses (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Na fase de expansão de doses, 214 pacientes com carcinoma hepatocelular avançado foram tratados em quatro coortes: 56/214 não infectados com HCV ou HBV e não tratados com sorafenibe anteriormente, 57/214 tiveram progressão da doença após uso de sorafenibe; 50/214 foram infectados com HCV; 51/214 foram infectados com HBV; e 145/214 haviam sido previamente tratados com sorafenibe. A dose padrão de nivolumabe foi selecionada para a fase de expansão da dose (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Ao final do estudo, os resultados revelaram que 132/214 descontinuaram o tratamento. Respostas objetivas foram observadas em 42 pacientes (3/42 respostas completas e 39/42 respostas parciais). Doença estável foi observada em 96/214 pacientes e, portanto, foi observado controle da doença em 138/214 pacientes. (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

A maioria das respostas objetivas ocorreu antes de três meses em 29 de 42 participantes e 28 de 42 participantes apresentaram respostas contínuas no momento do corte de dados. A duração mediana da resposta foi de 9,9 meses. A maioria das estabilizações da doença durou pelo menos seis meses, conforme relatado em 79 de 138

pacientes com controle da doença. Na fase de expansão da dose, o tempo médio para progressão foi de 4,1 meses. A taxa de sobrevida foi de 83% e a sobrevida global foi de 74% com nivolumabe. A taxa de sobrevida livre de progressão em seis meses foi de 37% e a taxa de sobrevida foi de 28% (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Respostas objetivas ocorreram em 13/56 pacientes sem hepatite que não havia sido tratada anteriormente com sorafenibe. As três respostas completas na fase de expansão da dose ocorreram em dois pacientes sem hepatite viral com progressão com sorafenibe e um paciente com infecção por HBV e foi previamente tratado com sorafenibe. O controle da doença foi observado em 42 (75%) dos 56 pacientes sem hepatite viral que não haviam sido tratados anteriormente com sorafenibe ou eram intolerantes e 35 (61%) dos 57 pacientes tratados anteriormente com sorafenibe e sem hepatite viral. (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

As taxas de resposta objetiva foram observadas em dez (20%) dos 50 pacientes infectados pelo HCV e sete (14%) dos 51 pacientes infectados pelo HBV. O controle da doença foi alcançado em 33 (66%) pacientes infectados com HCV e 28 (55%) pacientes infectados com HBV. A sobrevida global em seis meses foi de 85% na coorte com infecção por HCV e 84% na coorte com infecção por HBV. O nivolumabe exibiu atividade antiviral limitada. A cinética dos níveis de RNA (Ácido ribonucleico) do HCV ao longo do tempo foi avaliada em pacientes infectados pelo HCV com carcinoma hepatocelular avançado e nenhum paciente obteve resposta virológica sustentada por mais de 24 semanas e alguns pacientes infectados com HCV tiveram reduções transitórias no RNA do HCV (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

O perfil geral de segurança do nivolumabe em pacientes na fase de expansão da dose foi comparável ao ocorrido na fase de aumento da dose. EA de grau 3 e 4 relacionados ao tratamento foram observados em 40 pacientes e EA graves foram observados em nove pacientes. Eventos adversos sintomáticos relacionados ao tratamento foram comparáveis em pacientes com e sem HCV ou HBV. Eventos adversos levaram à descontinuação do tratamento em 24 pacientes e não houve óbitos relacionados ao tratamento (EL-KHOUEIRY *et al.*, 2017).

Um ensaio de fase I/II avaliou a segurança e eficácia do nivolumabe na população asiática (YAU *et al.*, 2019). Eles foram divididos em população geral e pacientes asiáticos, sendo 182 na população geral e 85 asiáticos. Esse estudo avaliou pacientes nas fases de aumento da dose e expansão de dose (YAU *et al.*, 2019).

A maioria dos pacientes recebeu nivolumabe na dose padrão (76/230 asiáticos). Menos pacientes receberam doses mais baixas de 0,1 mg/kg (população geral n=5; asiática n=3), 0,3 mg/kg (população geral n=7; asiática n=3) ou 1,0 mg/kg (população geral n=6; asiática n=2) ou dose de 10 mg/kg (população geral n=10; asiática n=1). Uma porcentagem maior de pacientes asiáticos teve infecções por HBV, metástases extra-hepáticas e terapias anteriores (YAU *et al.*, 2019).

O acompanhamento médio da população geral e asiática foi de 31,6 vs. 31,3 meses

e as taxas de resposta objetiva foram de 14% vs. 15%, respectivamente. Na coorte asiática, pacientes com HBV, HCV ou não infectados tiveram taxas de resposta objetiva de 13%, 14% e 21%, respectivamente. A duração mediana da resposta foi maior na população geral (19,4 vs. 9,7 meses). A sobrevivência global mediana foi semelhante entre pacientes (15,1 vs. 14,9 meses) e não foi afetada pela etiologia em pacientes asiáticos. O perfil de segurança do nivolumabe foi semelhante e gerenciável em ambas as populações (YAU *et al.*, 2019).

Um total de 60 pacientes asiáticos e 130 da população geral morreram durante o estudo. A causa mais comum de morte nas duas populações foi a progressão da doença (asiática 66% e população geral 65%). Um asiático morreu de um EA grave (pneumonite grau cinco) que ocorreu com mais de 100 dias após a descontinuação do nivolumabe por causa da progressão da doença e após tratamento subsequente com sorafenibe. Este evento foi considerado pelos pesquisadores como relacionado ao tratamento com nivolumabe e sorafenibe. Nos outros casos da coorte asiática, as causas de morte não estavam relacionadas ao medicamento do estudo e foram listadas como hemorragia intracraniana (n=1), suspeita de infecção (n=1) e indeterminável (n=1) (YAU *et al.*, 2019).

Câncer urotelial

Um ensaio multicêntrico, de fase II foi realizado para avaliar a eficácia e segurança do nivolumabe em monoterapia para o tratamento de câncer urotelial avançado localmente metastático ou cirurgicamente irresssecável. Foram selecionados 265 pacientes em 11 países que receberam terapia padrão de nivolumabe; não receberam mais de duas linhas anteriores de quimioterapia e sem metástase hepática. O tratamento continuou até progressão da doença, deterioração clínica do paciente, toxicidade inaceitável ou solicitação do paciente para sair do estudo (SHARMA *et al.*, 2017).

Os resultados mostraram que nenhum paciente apresentou expressão PD-L1 indeterminada. A descontinuação do tratamento foi necessária por progressão da doença em 144 pacientes (53%); 34 pacientes (13%) por causa de eventos adversos não relacionados ao tratamento e 14 (5%) devido a toxicidade do medicamento em estudo. Nove pacientes (3%) solicitaram a interrupção do tratamento, um paciente (<1%) retirou o consentimento, um paciente foi perdido no seguimento (<1%) e um paciente (<1%) apresentou baixa ou não adesão ao tratamento. A resposta objetiva foi alcançada em 52/265 (19,6%); 6/265 pacientes (2%) tiveram resposta completa e 46/265 (17%) resposta parcial. A resposta objetiva foi alcançada em 23/81 participantes com expressão de PD-L1 igual ou superior a 5%, 29/122 (23,8%) com expressão de PD-L1 igual ou superior a 1% e 23/143 (16,1%) com expressão de PD-L1 inferior a 1% (SHARMA *et al.*, 2017).

EA relacionados ao tratamento ocorreram em 174/ 265 participantes (64%). O EA mais comum em qualquer grau foi fadiga que ocorreu 45/265 pacientes (17%). EA relacionados ao tratamento de grau 3 ou 4 ocorreram em 48/265 pacientes (18%). Foi

necesário interromper o tratamento em 13 pacientes (5%) devido à toxicidade do nivolumabe, incluindo quatro (1%) por pneumonite, dois (1%) por penfigoide e um (<1%) por dispneia, doença pulmonar intersticial, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea pruriginosa, dor abdominal, diarreia e colapso circulatório. Os EA imunomediados relacionados ao tratamento mais comuns (qualquer grau) foram pele (17%) e de origem endócrina (14%). A maioria dos EA foi tratado com corticosteróides sistêmicos (SHARMA *et al.*, 2017).

Um estudo multicêntrico em fase aberta I/II, avaliou o uso de nivolumabe em monoterapia ou terapia combinada para vários tipos de câncer, incluindo o câncer urotelial previamente tratados com quimioterapia à base de platina. O estudo incluiu 86 pacientes entre junho de 2014 e abril de 2015, dos quais 78 foram eventualmente tratados com terapia padrão de nivolumabe até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As doses de nivolumabe variaram de uma a 46 doses. Foi observada resposta objetiva em 24,4% dos tratados, com 5/78 pacientes obtendo resposta completa e 14/78 (18,8%) pacientes obtendo resposta parcial. O tempo médio de resposta foi de 1,5 meses e a duração mediana da resposta foi de 9,4 meses. A sobrevida livre de progressão foi uma média de 2,8 meses e 77% dos pacientes tiveram progressão da doença no momento da coorte dos dados. A sobrevida global média foi de 9,7 meses, com taxa de sobrevida em um ano de 46%. Para pacientes com expressão de PD-L1 na membrana tumoral de pelo menos 1%, a resposta geral foi de 24% em comparação com 26% para pacientes com expressão menor que 1% (TEO e ROSENBERG, 2018).

Linfoma de Hodgkin

No ensaio clínico de fase I, publicado por Ansell (2016), foram avaliados 23 pacientes em uso de nivolumabe com linfoma de Hodgkin e observou-se que 87% dos pacientes responderam a terapia com nivolumabe e 17% tiveram uma resposta completa. A sobrevida livre de progressão observada após 24 semanas foi de 86%. A sobrevida global em 1 ano foi de 91% e 83% em 1,5 anos. Muitos pacientes deste estudo foram tratados previamente com BV e a maioria já tinham feito transplante autólogo de células-tronco. Foi possível reiniciar o tratamento com nivolumabe em pacientes que completaram dois anos de tratamento, entretanto, tiveram progressão da doença e foram observados, posteriormente.

Em outro ensaio de fase II do mesmo autor, foi utilizado nivolumabe em pacientes que houve falha no transplante autólogo de células-tronco e com BV. A taxa de resposta geral foi de 66%; a maioria dos pacientes teve resposta parcial ao tratamento, a taxa de resposta completa foi de 8,8%; a taxa de resposta foi de 57,5%; a sobrevida livre de progressão da doença em seis meses foi de 77% e uma sobrevida global de 99% (ANSELL, 2016).

Os EA demonstrados nesses dois ensaios clínicos de fase I e II foram aqueles relacionados ao sistema imunológico, como pneumonite, colite, hepatite, endocrinopatias,

nefrite e disfunção renal, erupção cutânea, encefalite. Na fase I, predominou fadiga, pneumonite, prurido, diarreia e hipocalcemia. No ensaio clínico de fase II, os eventos adversos ocorrem em mais de 15% e incluíram fadiga, reações relacionadas à infusão e erupção cutânea. Os EA mais comuns de grau 3 ou 4 foram neutropenia e aumento nos níveis séricos de lipase. O acompanhamento a longo prazo dos ensaios de fase I apontou que o medicamento poderia ser administrado por um período de 2 anos sem um aumento significativo da toxicidade ao longo do tempo. A avaliação geral dos ensaios de fase I e II indicou que o medicamento era seguro e os eventos adversos eram controláveis com o uso de esteroides e adiamento ou suspensão de terapia com resolução dos sintomas (ANSELL, 2016).

Um relato de caso de paciente com recidiva linfoma de Hodgkin desenvolveu diabetes mellitus tipo I fulminante como um EA grave do tratamento com nivolumabe (MUNAKATA *et al.*, 2016)

Um estudo multicêntrico, com braço único, avaliou 243 pacientes com relação a eficácia de nivolumabe em pacientes com recidiva do linfoma de Hodgkin e que tiveram falha após o transplante de células hematopoiéticas autólogas entre agosto de 2014 e agosto de 2015 sendo 63 na coorte A, 80 na coorte B e 100 na coorte C. (ARMAND *et al.*, 2018).

Os pacientes foram divididos em três coortes por histórico de tratamento: BV (coorte A); BV recebida após o transplante de células hematopoiéticas autólogas (coorte B), e BV recebida antes e/ou depois do transplante de células hematopoiéticas autólogas (coorte C). Todos os pacientes receberam dose padrão do nivolumabe até progressão da doença ou toxicidade inaceitável (ARMAND *et al.*, 2018).

Após um acompanhamento em média de 18 meses, 40% continuaram a receber o tratamento. A taxa de resposta objetiva mediana foi de 69% (65% a 73% em cada coorte). A duração mediana de resposta foi de 16,6 e sobrevida mediana livre de progressão foi de 14,7 meses. De 70 de 243 pacientes tratados após doença convencional apresentavam carga tumoral estável ou reduzida. Ocorreram 29 óbitos sendo que nenhum foi considerado relacionado ao tratamento (ARMAND *et al.*, 2018).

O nivolumabe demonstrou altas taxas de resposta duráveis na maioria dos pacientes das diferentes coortes. Benefícios significativos foram observados em diferentes pacientes, incluindo refratários a terapias anteriores e com ou sem exposição prévia à VB (ARMAND *et al.*, 2018).

Melanoma

É um tipo de câncer de pele que está crescendo nas populações de diversos países. A estimativa é que para cada ano do triênio 2020/2022, sejam diagnosticados no Brasil 8.450 novos casos de melanoma (4.200 em homens e 4.250 em mulheres) (INCA, 2018). O fator

de risco ambiental mais importante e potencialmente modificável para o desenvolvimento de melanoma maligno é a exposição aos raios ultravioleta (UV) devido ao seu efeito genotóxico (RASTRELLI *et al.*, 2014).

A dacabazina é utilizada no manejo do melanoma metastático e foi evidenciado que seu uso em monoterapia era a abordagem terapêutica mais indicada para o tratamento de melanoma metastático (TAWBI E KIRKWOOD, 2007). Em 22 de dezembro de 2014, o FDA concedeu aprovação do nivolumabe para o tratamento de pacientes com melanoma metastático e para pacientes com progressão da doença após o uso de ipilimumabe (HAZARIKA *et al.*, 2017).

Um estudo de coorte publicado por Topalian *et al.* (2014) relatou o uso de nivolumabe em pacientes com melanoma avançado. Eles receberam a dose padrão por até 96 semanas e foram observados os desfechos de sobrevida global, segurança e duração da resposta após a descontinuação do tratamento. Foram incluídos no estudo, 107 pacientes no período de novembro de 2008 a janeiro de 2012, sendo que 62% haviam recebido pelo menos dois tratamentos sistêmicos anteriores para melanoma, 78% tinham uma lesão metastática visceral e 36% tinham um nível aumentado de lactato desidrogenase (LDH) no sangue, um fator associado ao prognóstico ruim em pacientes com melanoma avançado. Não foi levado em consideração o local anatômico de origem do melanoma para incluir os pacientes no estudo. A faixa etária dos pacientes não foi mencionada e aqueles com histórico de doença auto-imune; terapia prévia com anticorpos moduladores de células T; condições que requerem imunossupressão; infecções crônicas ou histórico de outras doenças invasivas nos dois anos anteriores foram excluídos

Em análise retrospectiva, a sobrevida global mediana estimada foi de 16,8 meses. As taxas de sobrevida em um e dois anos foram de 62% e 43%, respectivamente. A sobrevida livre de progressão da doença foi de 3,7 meses, com taxas de sobrevida sem progressão em um e dois anos de 36% e 27%, respectivamente (TOPALIAN *et al.*, 2014).

Os EA mais comuns de qualquer grau foram: fadiga (34/107), erupção cutânea (24/107) e diarreia (19/107), sendo EA de grau 3 e 4 observados em 24 de 107 pacientes. EA relacionados ao tratamento de qualquer grau foram observados em 58 de 107 pacientes, sendo os mais comuns os distúrbios da pele (36%), eventos gastrointestinais (18%) e endocrinopatias (13%), sendo EA de grau 3 a 4 observados em 5 de 107 (5%) pacientes. Nesse sentido, a maioria dos eventos adversos ocorreu nos primeiros seis meses de terapia, e toxicidades cumulativas não foram observadas com exposição prolongada ao medicamento. Não houve mortes relacionadas a medicamentos na população de pacientes com melanoma (TOPALIAN *et al.*, 2014).

Foram alcançadas taxas de sobrevida global de 62% e 43% em 1 e 2 anos, respectivamente com uma sobrevida global média de 16,8 meses nos pacientes que usaram o nivolumabe. Esta sobrevida global foi consideravelmente maior que a sobrevida livre de progressão da doença. Dos 107 pacientes avaliados, 31% experimentaram regressões do

tumor confirmadas quando receberam terapia com nivolumabe e 7% tiveram estabilização da doença por pelo menos seis meses e 4% dos pacientes manifestaram padrões de resposta imune não convencionais (TOPALIAN *et al.*, 2014).

No Japão, Nakano *et al* (2020) publicou um estudo retrospectivo, foram incluídos 128 pacientes com idade média de 66 anos (17-92 anos), 54,7% homens, a fim de relacionar o prognóstico dos pacientes com melanoma irressecável em estágio III/ IV com o desenvolvimento de vitiligo, além de outras reações cutâneas. O estudo englobou todos os pacientes que receberam a primeira dose de nivolumabe entre julho de 2014 e março de 2017. O tratamento foi descontinuado quando o paciente manifestou algum EA de grau III ou IV e quando houve progressão da doença. Pacientes que haviam recebido tratamento prévio com algum imunoterápico foram excluídos do estudo.

A duração média do acompanhamento foi de 646 dias e foi administrado na dose de dois mg/kg de três em três semanas, a primeira dose aprovada no Japão ou dose padrão. O tratamento foi interrompido quando os pacientes apresentaram eventos adversos graves ou doença progressiva (NAKANO *et al.*, 2020).

Os resultados mostraram que as respostas clínicas foram significativamente melhores em pacientes com algum evento adverso cutâneo (EAC). Três pacientes atingiram resposta completa, 22 atingiram resposta parcial, 20 tiveram estabilização da doença e 16 (26,2%) tiveram progressão da doença. Por outro lado, em pacientes sem EAC, não houve resposta completa, quatro pacientes alcançaram resposta parcial, 14 obtiveram estabilização da doença e 49 tiveram progressão da doença. A taxa de resposta foi de 41% em pacientes com algum EAC e 6% naqueles que não o manifestaram. A sobrevida livre de progressão da doença em pacientes com EAC (em média 377 dias) foi significativamente melhor do que em pacientes que não o manifestaram (média de 62 dias). Pacientes com algum EAC apresentaram melhor taxa de sobrevida global (em média 763 dias) do que pacientes sem EAC (média de 209 dias) (NAKANO *et al.*, 2020).

A análise dos pacientes que desenvolveram vitiligo evidenciou que vinte e cinco tiveram ocorrência de vitiligo e cinco tiveram expansão do vitiligo pré-existente após a administração de nivolumabe. O tempo médio para o aparecimento ou expansão do vitiligo após a infusão de nivolumabe foi de 117 dias. Seis pacientes apresentaram vitiligo ao redor do tumor, vinte e dois desenvolveram vitiligo em áreas expostas ao sol e sete desenvolvimentos foram em áreas não expostas ao sol (NAKANO *et al.*, 2020).

Entre pacientes com vitiligo, três atingiram resposta completa, 13/107 pacientes alcançaram resposta parcial, 10/107 obtiveram estabilização da doença e 4/107 obtiveram progressão da doença. Entre 98 pacientes sem vitiligo, nenhum alcançou resposta completa, treze alcançaram resposta parcial, vinte e quatro apresentaram estabilização da doença e sessenta e um tiveram progressão da doença. Os pacientes apresentaram taxa de resposta de 53,3% com vitiligo vs. 13,3% e taxa de controle da doença de 86,3% com vitiligo vs 37,7%. Tais resultados sugerem que a ocorrência de um EA indica um prognóstico

favorável no tratamento de melanoma (NAKANO *et al.*, 2020).

A combinação de um medicamento anti-CTLA-4 (ipilimumabe) e anti-PD-1 (nivolumabe) tornou-se um suporte do tratamento para pacientes com melanoma metastático. Porém, Olson *et al* (2020) observaram que essa combinação também resulta em eventos adversos relacionados ao sistema imunológico mais frequentes, podendo ser graves e de patogênese pouco conhecida. Ele apresenta paciente que desenvolveu hipotireoidismo primário relacionado ao sistema imunológico após o segundo ciclo, para o qual iniciou a levotiroxina. A paciente relatou ter piorado gradualmente a fadiga e a dispneia aos esforços três semanas após completar sua quarta dose de nivolumabe e ipilimumabe através de exames foi verificada presença de anemia hemolítica auto-imune e foi internada no hospital para suporte à transfusão e corticosteroides intravenosos (OLSON *et al.*,2020).

Dada a falta de resposta com corticosteróides e micofenolato de mofetil, foi iniciada a imunossupressão direcionada a células T com ciclosporina A (cinco mg/kg /dia em doses divididas), juntamente com a administração continuada de um mg/kg de prednisona. O tratamento com corticosteroides e ciclosporina A reverteu o quadro da paciente e permitiu a recuperação estável dos glóbulos vermelhos circulantes. Este caso difunde a importância do reconhecimento e diagnóstico precisos de EA raros relacionados à imunidade e os desafios encontrados no gerenciamento destes eventos de alto grau e isentos aos esteroides (OLSON *et al.*, 2020).

EVENTOS ADVERSOS OBSERVADOS

O nivolumabe é classificado como inibidor de PD-1 e, em geral, os inibidores de PD-1 apresentam menor incidência de EARI em comparação com aqueles que bloqueiam o CTLA-4 como o ipilimumabe. Em uma revisão elaborada por Friedman, Proverbs-Singh e Postow (2016), os EARI mais comuns associado à utilização de inibidores de PD-1 foram elencados, sendo elas: erupções cutâneas; diarreia e/ ou colite; mucosite, gengivite e secura da mucosa; vitiligo; hepatite; endocrinopatias (hipofisite, hipotireoidismo, hiperglicemia, etc.); pneumonite, pancreatite; toxicidade hematológica (citopenias assintomáticas a relatos mais significativos de púrpura trombocítica, anemia hemolítica auto-imune, adquirida hemofilia e coagulopatia intravascular disseminada) e efeitos tóxicos neurológicos (neuropatias sensoriais, como parestesias, efeitos tóxicos mais graves, como meningite asséptica, síndrome do tipo miastenia gravis, e síndrome de Guillain-Barré).

Os EARI mais raros desencadeados com a terapia com nivolumabe foram mencionados em relatos de caso. Dentre os encontrados na literatura, estão: miocardite (MONGE, 2018); lesões cutâneas bolhosas tipo penfigóide e eosinofilia (ANASTASOPOULOU, 2018); encefalopatia necrosante fatal (LEITINGER, 2018); trombocitopenia grave (HASEGAWA *et al.*, 2019); diabetes melitos tipo I (MUNAKATA *et al.*, 2016) e anemia hemolítica auto-imune (OLSON *et al.*, 2020).

É sabido que os tratamentos anticâncer aumentam o início da trombose associada ao câncer (TAC). A fim de investigar a ocorrência de eventos trombolíticos em pacientes com câncer, Ando *et al.* (2019) relataram que, comparado com os pacientes sem câncer, a taxa de aparecimento de tromboembolismo venoso (TEV) é de quatro a sete vezes maior para pacientes diagnosticados com câncer e a taxa de tromboembolismo arterial (TA) é duas vezes mais alto para estes pacientes. Vários fatores de risco estão associados ao surgimento de TAC, como idade, sexo, tipo de câncer, o tipo de tratamento recebido e o desempenho do paciente durante o tratamento.

Um estudo retrospectivo entre 1º de abril de 2017 a 31 de março de 2018 avaliou 122 pacientes diagnosticados com câncer de pulmão, câncer de rim, câncer de estômago, carcinoma urotelial ou melanoma maligno sendo que 85/122 pacientes receberam nivolumabe (Grupo N) e 37/122 receberam pembrolizumabe (Grupo P).

Incidência de TAC no grupo nivolumabe e no grupo de pembrolizumabe foi de 7,1% e 10,8%, respectivamente, sem diferenças significativas entre os dois grupos. Foram encontradas diferenças entre a história da doença tromboembólica e história de doença cardíaca entre os dois grupos. Os medicamentos utilizados durante a administração do nivolumabe e pembrolizumabe foram investigados, e verificou-se que o uso de medicamentos antiplaquetários foi maior em grupo P do que no grupo N (ANDO *et al.*,2019).

Ao longo do estudo, 10 pacientes desenvolveram TAC. A idade média foi de 75 anos e o câncer de pulmão foi o tipo mais comum (seis casos), seguido por câncer de estômago (três casos) e câncer de rim (um caso). O número médio de dias para o surgimento da TAC foi de 90,0 dias, com no mínimo seis dias e no máximo 178 dias, sendo que seis pacientes receberam nivolumabe e quatro receberam pembrolizumabe.

Em termos de TAC, cinco pacientes desenvolveram TA, quatro desenvolveram TEV e um desenvolveu TA e TEV. Aproximadamente 4,9% (6/122 pacientes) e 4,1% (5/122 pacientes) desenvolveram TA e TEV, respectivamente enquanto recebiam o tratamento com nivolumabe e pembrolizumabe (ANDO *et al.*,2019).

A alta incidência de TAC (8,2%) durante a administração de nivolumabe e pembrolizumabe sugeriu que estes medicamentos não estão associados a um risco menor de desenvolver coágulos sanguíneos do que outros agentes anticâncer investigados em estudos anteriores. Para pacientes com TEV, TA ou histórico de doença cardíaca, é crucial considerar a possibilidade de TAC mesmo com terapia antiplaquetária (ANDO *et al.*,2019).

DISCUSSÃO

Ao analisar os estudos publicados sobre o uso do nivolumabe para câncer colorretal com instabilidade microssatélites, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células não pequenas, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, carcinoma hepatocelular, câncer urotelial, linfoma de Hodgkin e melanoma, pode-se salientar que os desfechos

clínicos demonstrados nos estudos mostraram o potencial do nivolumabe para tratar as neoplasias citadas.

Ainda são necessários estudos que avaliem pacientes diagnosticados com algum tipo de neoplasia e os resultados do nivolumabe alcançados. Esta carência pode ser explicada pelo fato de que estudos como ensaio clínico randomizado e de coorte ser mais demorados e de alto custo para o desenvolvimento, características que geram o desinteresse em realizar tais análises.

Outra observação relevante é o fato de que a maioria dos estudos encontrados foram de fase I, II e III (n=10), ou seja, são análises feitas enquanto o medicamento estava em fase de pesquisa, mostrando, mais uma vez, que há poucos estudos posteriores ao registro do medicamento.

A maioria dos estudos (n=15) foi patrocinada por indústrias farmacêuticas. Isso implica no interesse comercial que envolve estes medicamentos usados no tratamento de neoplasias. São tratamentos longos e de alto custo, logo, se o medicamento mostrar bons resultados, será prescrito pelos oncologistas e isso renderá em milhões para a indústria que o fabrica.

Também não foram encontrados registros do uso de nivolumabe como primeira linha de tratamento. Tal casualidade pode ser explicada pelo fato dele ser um medicamento de alto custo, sendo que uma dose de 100mg custa em média R\$ 6.184,62 para hospitais (ANVISA, 2020). Uma dose padrão de nivolumabe (240mg a cada duas semanas), totalizaria um custo mensal estimado em mais de R\$ 24.000,00 por paciente. Logo, é preferível tratar com as quimioterapias convencionais e, se não houver a resposta desejada, iniciar-se o tratamento com nivolumabe.

Os perfis de eficácia e segurança não foram estabelecidos para crianças. Os estudos relatados apresentaram pacientes maiores de 18 anos de idade. O uso pediátrico deste medicamento deve ser avaliado pelo médico oncologista e monitorado com cautela.

Os estudos de coorte realizados por Bramer (2010) e Topalian (2012) em pacientes com câncer colorretal com instabilidade microssatélites, avaliaram somente 14 e 19 pacientes, respectivamente. Embora estes dois estudos sejam pouco satisfatórios, é possível mostrar o potencial de nivolumabe para o tratamento desta neoplasia. Somado ao estudo de Overman (2017), cuja análise englobou 74 pacientes diagnosticados com câncer colorretal com instabilidade microssatélites, nivolumabe mostrou-se capaz de prolongar o tempo de sobrevivência mediana dos pacientes, além de desempenhar um perfil de segurança aceitável. A terapia combinada com outros imunoterápicos deve ser mais explorada, a fim de investigar os riscos e benefícios que ela pode trazer para o tratamento desta neoplasia.

Ao analisar os dois estudos descritos neste trabalho para carcinoma de célula renais, publicados por (OCHOA e JOSEPH, 2018) e Motzer *et al.* (2018), ressalta-se que ambos são ensaios clínicos randomizados, os quais avaliaram um grande número de pacientes (821 e 1082, respectivamente). O nivolumabe mostrou-se mais satisfatório do que o

everolimo, com taxa de sobrevida global de 25 meses para nivolumabe e de 19,6 meses para everolimo e eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram menores em pacientes usando nivolumabe (OCHOA e JOSEPH, 2018). A resposta objetiva e o perfil de segurança do nivolumabe mais o ipilimumabe foram significativamente mais elevadas do que com sunitinibe (MOTZER *et al.*, 2018). Ainda que careçam de estudos para este tipo de câncer, o nivolumabe apresentou benefícios clínicos no tratamento tanto em monoterapia quando em uso combinado com implimumabe.

O nivolumabe foi bem tolerado em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas. A análise de ensaio clínico randomizado revelou que a taxa de sobrevida global foi significativamente maior com nivolumabe do que com docetaxel; o risco de morte foi 41% menor com nivolumabe e com melhor perfil de segurança (BRAHMER *et al.*, 2015). O estudo retrospectivo de Toy *et al.* (2018) relacionou o surgimento de eventos adversos com a eficácia do tratamento com o nivolumabe em monoterapia. Os resultados mostraram que o desenvolvimento de EA foi associado à eficácia clínica no tratamento com nivolumabe em monoterapia. Seria conveniente associar os eventos adversos com a eficácia do nivolumabe também para outros tipos de neoplasias, possibilitando a consolidação deste fato para vários pacientes.

De todas as neoplasias descritas, o carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço é a neoplasia com diagnóstico mais sombrio para o paciente. Os estudos com nivolumabe avaliados para esta doença proporcionaram resultados suficientes quando comparado à terapia padrão, detendo as melhores taxas de sobrevida livre de progressão; melhor taxa de resposta e maior sobrevida global do que o tratamento com a terapia padrão (FERRIS *et al.*, 2016). O estudo retrospectivo publicado por Matsuo *et al.* (2020), além de identificar resultados clínicos positivos para o uso de nivolumabe, também relacionaram o surgimento de eventos adversos com melhores resultados do tratamento.

Os dois estudos de coorte publicado por El-khoueiry *et al.* (2017) e Yau *et al.* (2019) para carcinoma hepatocelular declarou que o nivolumabe tem potencial para tratar essa doença, inclusive na população asiática, em que os resultados foram comparáveis com os obtidos para a população geral (YAU *et al.*, 2019).

Poucas publicações que avaliavam o nivolumabe em câncer urotelial foram encontradas. A monoterapia com nivolumabe forneceu benefícios clínicos significativos e teve um perfil de segurança aceitável (SHARMA *et al.*, 2017). É necessário o desenvolvimento de estudos para avaliar os EARI no câncer urotelial, na intenção de confirmar o perfil de segurança do nivolumabe para este tratamento considerando que em estudos atuais, 59% apresentaram eventos adversos e em 10% dos pacientes foram graves (TEO E ROSENBERG, 2018).

Para linfoma de Hodgkin e melanoma, os resultados para nivolumabe foram promissores, com respostas positivas para taxa de sobrevida global mediana; taxas de sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida sem progressão da doença.

O prognóstico de pacientes com melanoma, tratados com nivolumabe foi relacionado com a ocorrência de EAC. Não apenas o vitiligo, mas também outros EAC foram indicadores favoráveis de resposta clínica e sobrevida no estudo de NAKANO *et al* (2020). A ocorrência de EARI foi associada ao benefício clínico também para câncer de pulmão de células não pequenas (TOI *et al.*, 2018) e para carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (MATSUO *et al.*, 2020). Tanto o mecanismo do EAC quanto a razão pela qual os pacientes com EAC apresentaram melhor resposta e a sobrevivência permanece desconhecida; no entanto, sugere-se que o bloqueio de PD-1 associado a Célula T estava relacionada a alterações cutâneas semelhantes às associadas à doença do enxerto contra o hospedeiro, onde os sintomas se desenvolvem (NAKANO *et al.*, 2020).

No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou a incorporação de imunoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) e avaliou o custo benefício da incorporação de nivolumabe para o tratamento de melanoma. A incorporação de nivolumabe e a associação deste com o ipilumabe ao final de cinco anos, resultaria em um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.779.254.111,34 e R\$ 2.880.924.401,13 respectivamente. Ainda indicou que é necessário reduzir 8,5 vezes o preço do nivolumabe e 5,5 vezes o do ipilimumabe para que esses medicamentos se tornem custo-efetivos para possível incorporação no SUS (CONITEC, 2019).

Os eventos tromboembólicos não foram descritos dentre os eventos adversos mais comuns durante o uso de nivolumabe, uma vez que não são EARI. A alta incidência de TAC durante a administração de nivolumabe e pembrolizumabe não é maior do que aquela encontrada para outros medicamentos utilizados em estudos anteriores. O histórico de doenças cardiovasculares, TEV e TA foi um fator de risco para aumentar a possibilidade de desencadear algum evento tromboembólico durante o tratamento com nivolumabe e pembrolizumabe (ANDO *et al.*, 2019).

Destaca-se também a importância de conduzir estudos científicos para elucidar o perfil dos medicamentos que têm sido descobertos e lançados no mercado. Os dados publicados servem de base para os profissionais de saúde direcionarem a terapia do paciente, bem como contribui para a aquisição do insumo pelas instituições de saúde.

O papel do farmacêutico nesse contexto, além da manipulação dos quimioterápicos, está em compor a equipe multidisciplinar que realizar orientação ao paciente ao longo de todo tratamento. É da responsabilidade profissional, acompanhar a farmacoterapia dos pacientes com câncer, monitorando os parâmetros de efetividade e segurança dos medicamentos utilizados. Os novos tratamentos que estão surgindo têm perfil de toxicidade parcialmente conhecido, logo, o farmacêutico pode atuar nas ações de farmacovigilância dentro das instituições, auxiliando nas avaliações em fase IV ou de pós-comercialização dos novos medicamentos, que estão registrados.

CONCLUSÃO

Os medicamentos biológicos estão inovando o tratamento contra o câncer. Diante dos benefícios promissores que eles podem proporcionar ao paciente, foi realizado um levantamento bibliográfico com a finalidade de esboçar os resultados da terapia com o nivolumabe.

Foi possível descrever os desfechos clínicos desejados com esta revisão narrativa e concluir que o nivolumabe tem perfil de eficácia e segurança aceitáveis para diversos tipos de neoplasias. As reações adversas do tratamento, na sua grande maioria, podem ser manejadas com corticoides e monitoramento adequado por parte da equipe multidisciplinar.

Os resultados dos desfechos clínicos, relatados nos estudos selecionados para compor este trabalho, estabeleceram que tal medicamento biológico é uma nova alternativa de tratamento para pacientes diagnosticados com tumores metastáticos, refratários e que não respondem à terapia padrão.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, Vera Lúcia de *et al.* Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. **Química nova**. 28.1: 118-129, 2005.
2. ANASTASOPOULOU, Amalia, *et al.* Bullous Pemphigoid–like skin lesions and overt eosinophilia in a patient with melanoma treated with nivolumab: case report and review of the literature. **Journal of Immunotherapy**. 41.3: 164-167, 2018.
3. ANDO, Yosuke, *et al.* Risk factors for cancer-associated thrombosis in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. **Investigational New Drugs**. 1-7, 2019.
4. ANSELL, Stephen M. Nivolumab in the treatment of Hodgkin lymphoma. **Clinical Cancer Research**. 23.7: 1623-1626, 2017.
5. ANVISA. **Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia**. 2011.
6. ANVISA. **Lista de preço de medicamentos**. 2020. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos/>>. Acesso em 05 jul.2020.
7. ARMAND, Philippe *et al.* Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. **Journal of Clinical Oncology**. v. 36, n. 14, p. 1428, 2018.
8. BAUDINO, A Troy. Targeted cancer therapy: the next generation of cancer treatment. **Current drug discovery Technologies**. 12.1: 3-20, 2015.
9. BRAHMER, Julie R. *et al.* Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. **Journal of clinical oncology**, v. 28, n. 19, p. 3167, 2010.

10. BRAHMER, Julie *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 2, p. 123-135, 2015.
11. BRAY, Freddie, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**. 68.6: 394-424, 2018.
12. CAGLE, Philip T.; MILLER, Ross A.; ALLEN, Timothy Craig. Nonneuroendocrine Carcinomas (Excluding Sarcomatoid Carcinoma) and Salivary Gland Analogue Tumors of the Lung. **Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach**. Elsevier. p. 573-596, 2018.
13. CAMPOS, FÁBIO GUILHERME, *et al.* Incidência de câncer colorretal em pacientes jovens. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. 44.2: 208-215, 2017.
14. CONITEC. **Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático**. 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_TerapiaAlvoImunoterapia_CP_85_2019.pdf> Acesso em: 09 ago. 2020.
15. CROOKER, Kyle, *et al.* A review of promising natural chemopreventive agents for head and neck cancer. **Cancer Prevention Research**. 11.8: 441-450, 2018.
16. DOROSHOW, Deborah B.; DOROSHOW, James H. Genomics and the History of Precision Oncology. **Surgical Oncology Clinics**. 29.1: 35-49, 2020.
17. EL-KHOUEIRY, Anthony B., *et al.* Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. **The Lancet**. 389.10088: 2492-2502, 2017.
18. ELLITHI, Moataz *et al.* Toxicities of Immune Checkpoint Inhibitors: Itis-Ending Adverse Reactions and more. **Cureus**. v. 12, n. 2, 2020.
19. FARINA, Matthew S.; LUNDGREN, Kevin T.; BELLMUNT, Joaquim. Immunotherapy in urothelial cancer: recent results and future perspectives. **Drugs**. 77.10: 1077-1089, 2017.
20. FERRIS, Robert L. *et al.* Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. **New England Journal of Medicine**. v. 375, n. 19, p. 1856-1867, 2016.
21. FINKELMEIER, Fabian; WAIDMANN, Oliver; TROJAN, Joerg. Nivolumab for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Expert review of anticancer therapy**. 18.12: 1169-1175, 2018.
22. FITZMAURICE, Christina. Global burden of disease cancer collaboration *et al.* Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA oncology**. v. 5, n. 12, p. 1749-1768, 2019.
23. FRIEDMAN, Claire F.; PROVERBS-SINGH, Tracy A.; POSTOW, Michael A. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. **JAMA oncology**. v. 2, n. 10, p. 1346-1353, 2016.

24. HAZARIKA, Maitreyee, *et al.* US FDA approval summary: nivolumab for treatment of unresectable or metastatic melanoma following progression on ipilimumab. **Clinical Cancer Research**. 23.14: 3484-3488, 2017.
25. HSU, Fu-Shun; SU, Chun-Hung; HUANG, Kou-How. A comprehensive review of US FDA-approved immune checkpoint inhibitors in urothelial carcinoma. **Journal of immunology research**. 2017.
26. INCA. **O que causa o câncer?** 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/en/node/640>>. Acesso em: 28 mar. 2020.
27. INCA. **Estimativa 2020**. Acesso em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introducao>> Acesso em: 28 mar. 2020.
28. INCA. **Tumores renais**. 2018. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/es/node/2858>>. Acesso em: 13 abr. 2020.
29. INCA. **Ministério da Saúde amplia tratamento para câncer renal**. 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/noticias/ministerio-da-saude-amplia-tratamento-para-cancer-renal>>. Acesso em 13 abr. 2020.
30. JORGE, Maria Helena P.; LAURENTI, Ruy; DI NUBILA, Heloisa Brunow Ventura. O óbito e sua investigação: reflexões sobre alguns aspectos relevantes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. v. 13, p. 561-576, 2010.
31. KASAMON, Yvette L., *et al.* FDA approval summary: nivolumab for the treatment of relapsed or progressive classical Hodgkin lymphoma. **The oncologist**. 22.5: 585, 2017.
32. KAZANDJIAN, Dickran, *et al.* FDA approval summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. **The oncologist**. 21.5: 634, 2016.
33. KEMP, Robert; PRASAD, Vinay. Surrogate endpoints in oncology: when are they acceptable for regulatory and clinical decisions, and are they currently overused? **BMC medicine**. v. 15, n. 1, p. 134, 2017.
34. KILICKAP, Saadettin *et al.* Endpoints in oncology clinical trials. **Jbuon**. 23, 1-6, 2018.
35. KIYOTA, Naomi *et al.* A randomized, open-label, phase III clinical trial of nivolumab vs. therapy of investigator's choice in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a subanalysis of Asian patients versus the global population in checkmate 141. **Oral oncology**. v. 73, p. 138-146, 2017.
36. LEITINGER, Markus, *et al.* Fatal necrotizing encephalopathy after treatment with nivolumab for squamous non-small cell lung cancer: case report and review of the literature. **Frontiers in immunology**. 9:108, 2018.
37. LI, Edward; RAMANAN, Sundar; GREEN, Larry. Pharmacist substitution of biological products: issues and considerations. **Journal of managed care & specialty pharmacy**. v. 21, n. 7, p. 532-539, 2015.
38. MAROTTI, Marcelo. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? **Revista da Associação Médica Brasileira**. v. 53, n. 6, p. 477-478, 2007.

39. MATSUO, Mioko *et al.* Relationship between immune-related adverse events and the long-term outcomes in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with nivolumab. **Oral Oncology**. v. 101, p. 104525, 2020.
40. MONGE, Cecilia, *et al.* Myocarditis in a patient treated with Nivolumab and PROSTVAC: a case report. **Journal for immunotherapy of cancer**. 6.1: 1-4, 2018.
41. MOTZER, Robert J., *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. **New England Journal of medicine**. 378.14: 1277-1290, 2018.
42. MUNAKATA, Wataru, *et al.* Fulminant type I diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. **International journal of hematology**. 105.3: 383-386, 2017.
43. NAKANO, Eiji, *et al.* Correlation between cutaneous adverse events and prognosis in patients with melanoma treated with nivolumab: A single institutional retrospective study. **The Journal of Dermatology**, 2020.
44. OCHOA, Cesar E.; JOSEPH, Richard W. Nivolumab in renal cell carcinoma: Current trends and future perspectives. **Journal of kidney cancer and VHL**. 5.1: 15, 2018.
45. OLSON, Daniel J. *et al.* A case of dual-mechanism immune-related anaemia in a patient with metastatic melanoma treated with nivolumab and ipilimumab. **Journal for Immunotherapy of Cancer**. v. 8, n. 1, 2020
46. OVERMAN, Michael J. *et al.* Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. 2018.
47. PÉREZ-HERRERO, Edgar; FERNÁNDEZ-MEDARDE, Alberto. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**. 93: 52-79, 2015.
48. PINTO, Valdair. Entendendo os medicamentos biológicos. **Interfarma**, 2012.
49. RAGGI, Daniele; NECCHI, Andrea; GIANNATEMPO, Patrizia. Nivolumab and its use in the second-line treatment of metastatic urothelial cancer. **Future Oncology**. v. 14, n. 26, p. 2683-2690, 2018.
50. RASTRELLI, Marco, *et al.* Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. **In vivo**. 28.6: 1005-1011, 2014.
51. RUGO, Hope S., *et al.* A clinician's guide to biosimilars in oncology. **Cancer treatment reviews**. 46: 73-79, 2016.
52. SARSHEKEH, Amir Mehrvarz; OVERMAN, Michael J.; KOPETZ, Scott. Nivolumab in the treatment of microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. **Future Oncology**. 14.18: 1869-1874, 2018.
53. SHARMA, Padmanee *et al.* Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. **The Lancet Oncology**. v. 18, n. 3, p. 312-322, 2017.

54. TAKEO; Hasegawa *et al.* Nivolumab-related severe thrombocytopenia in a patient with relapsed lung adenocarcinoma: a case report and review of the literature. **Journal of medical case reports.** 3.1: 316, 2019.
55. Tawbi, H. A., & Kirkwood, J. M. Management of metastatic melanoma. **Seminars in oncology.** v. 34, n. 6, p. 532-545. 2007.
56. TEO, Min Yuen; ROSENBERG, Jonathan E. Nivolumab for the treatment of urothelial cancers. **Expert review of anticancer therapy.** 18.3: 215-221, 2018.
57. TOI, Yukihiro, *et al.* Association of immune-related adverse events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. **The oncologist.** 23.11: 1358-1365, 2018.
58. TOPALIAN, Suzanne L., *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. **New England Journal of medicine.** 366.26: 2443-2454, 2012.
59. TOPALIAN, Suzanne L., *et al.* Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. **Journal of clinical oncology.** 32.10: 1020, 2014.
60. VALADÃO, Marcus; CASTRO, Leonaldson dos Santos. Câncer colo-retal hereditário. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias.** 34.3: 193-200, 2007.
61. WAILOO, Allan J., *et al.* Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. **Arthritis & Rheumatism.** 58.4: 939-946, 2008.
62. Wainstein, Alberto Julius, *et al.* "Brazilian guidelines for the management of immune-related adverse events associated with checkpoint inhibitors." **Brazilian Journal of Oncology.** 13.43. p.1-15, 2017.
63. WAKIUCHI, Julia, *et al.* A QUIMIOTERAPIA SOB A ÓTICA DA PESSOA COM CÂNCER: UMA ANÁLISE ESTRUTURAL. **Texto & Contexto-Enfermagem.** 28, 2019.
64. WEBER, Jeffrey S. *et al.* Toxicities of immunotherapy for the practitioner. **Journal of Clinical Oncology.** v. 33, n. 18, p. 2092, 2015.
65. XU, James Xunhai, *et al.* FDA approval summary: Nivolumab in advanced renal cell carcinoma after anti-angiogenic therapy and exploratory predictive biomarker analysis. **The oncologist.** 22.3: 311, 2017.
66. YAU, Thomas *et al.* Nivolumab in advanced hepatocellular carcinoma: Sorafenib-experienced Asian cohort analysis. **Journal of hepatology.** v. 71, n. 3, p. 543-552, 2019
67. ZARRABI, Kevin; FANG, Chunhui; WU, Shenhong. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy. **Journal of hematology & oncology.** 10.1: 38, 2017.
68. ZHAO, X., *et al.* Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. **Annals of Oncology.** 28.8: 2002-2008, 2017.
69. ZHAO, X., *et al.* Model-based evaluation of the efficacy and safety of nivolumab once every 4 weeks across multiple tumor types. **Annals of Oncology.** 31.2: 302-309, 2020.