



## CAPÍTULO 4

**Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2009;374(9699):1432-40.**

por **Viviane Teixeira Loiola de Alencar**

*Residência médica em Oncologia Clínica pelo AC Camargo Cancer Center (São Paulo); curso intensivo em Genetic Cancer Risk Assessment no City of Hope Cancer Center (Estados Unidos); cofundadora, diretora executiva e pesquisadora na Oncodata, na área de inteligência artificial para auxílio ao diagnóstico de câncer; membro titular da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT), da American Society of Clinical Oncology (ASCO) e da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*

# ABSTRACT

## BACKGROUND

Several studies have shown the efficacy, tolerability, and ease of administration of pemetrexed – an antifolate antineoplastic agent – in patients with advanced non-small cell lung cancer. We assessed pemetrexed as maintenance therapy in patients with this disease.

## METHODS

This randomised double-blind study was undertaken in 83 centres in 20 countries. Six hundred and sixty-three (663) patients with stage IIIB or IV disease who had not progressed on four cycles of platinum-based chemotherapy were randomly assigned (2:1 ratio) to receive pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>, day 1) plus best supportive care (n=441) or placebo plus best supportive care (n=222) in 21-day cycles until disease progression. Treatment was randomised with the Simon and Pocock minimisation method. Patients and investigators were masked to treatment. All patients received vitamin B12, folic acid, and dexamethasone. The primary end point of progression-free survival and the secondary end point of overall survival were analysed by intention to treat.

## FINDINGS

All randomly assigned participants were analysed. Pemetrexed significantly improved progression-free survival (4.3 months; 95% CI; 4.1-4.7 versus 2.6 months; 1.7-2.8; HR=0.50; 95% CI; 0.42-0.61; p<0.0001) and overall survival (13.4 months; 11.9-15.9; versus 10.6 months; 8.7-12; HR=0.79; 0.65-0.95; p=0.012) compared with placebo. Treatment discontinuations due to drug-related toxic effects were higher in the pemetrexed group than in the placebo group (21/5% versus 3/1%). Drug-related grade 3 or higher toxic effects were higher with pemetrexed than with placebo (70/16% versus 9/4%; p<0.0001), specifically fatigue (22/5% versus 1/1%; p=0.001) and neutropenia (13/3% versus 0; p=0.006). No pemetrexed-related deaths occurred. Relatively fewer patients in the pemetrexed group than in the placebo group received systemic post-discontinuation therapy (227/51% versus 149/67%; p=0.0001).

## INTERPRETATION

Maintenance therapy with pemetrexed is well tolerated and offers improved progression-free and overall survival compared with placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer.

## ANÁLISE DO ESTUDO

De 2005, quando este estudo foi iniciado, até 2009, momento de sua publicação, a terapia padrão de primeira linha para pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado era a quimioterapia baseada em platina por quatro a seis ciclos. A terapia de manutenção não era recomendada, em virtude da ausência de estudos comprovando benefício significativo em sobrevida global (SG) com essa abordagem. Os pacientes tipicamente já apresentavam resposta ao tratamento após dois a quatro ciclos de indução e não conseguiam tolerar o uso prolongado de quimioterapia. Apesar disso, com uma sobrevida em cinco anos estimada em apenas 15%, a busca por novas estratégias para melhoria de desfechos de pacientes com câncer de pulmão era necessária<sup>1</sup>.

O pemetrexede é um agente antineoplásico antifolato que atua na inibição multialvos de pelo menos três enzimas relacionadas ao metabolismo do folato e à síntese de purinas e pirimidinas<sup>2</sup>. À época da concepção do estudo, ele era aprovado para uso em primeira linha, em combinação com platina, para mesotelioma pleural maligno<sup>3</sup> e, em segunda linha, em monoterapia para CPNPC<sup>4</sup>.

Baseando-se nisso, em 2009, Ciuleanu *et al*, neste estudo de fase III, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, procuraram avaliar o benefício da manutenção com pemetrexede 500mg/m<sup>2</sup> IV D1 a cada 21 dias, até progressão de doença ou toxicidade limitante, para pacientes com CPNPC em estádios clínicos IIIB ou IV que não tivessem apresentado progressão de doença após terapia de indução com quatro ciclos de quimioterapia à base de platina (carboplatina e gencitabina; cisplatina e gencitabina; carboplatina e paclitaxel; cisplatina e paclitaxel; carboplatina e docetaxel; cisplatina e docetaxel). Regimes de indução à base de pemetrexede não foram incluídos, em virtude de o presente estudo ter sido iniciado antes da publicação do estudo pivotal de primeira linha de cisplatina e pemetrexede *versus* cisplatina e gencitabina<sup>5</sup>.

Pelo mesmo motivo, cerca de 30% dos pacientes incluídos neste estudo, em ambos os braços (embora não tenha sido critério de randomização), apresentavam histologia escamosa, sendo incluída uma análise pré-especificada de sobrevida de acordo com a histologia. O desfecho primário era sobrevida livre de progressão (SLP) e os desfechos secundários eram sobrevida global (SG), taxa de resposta objetiva, segurança e desfechos relatados pelo paciente (*patient reported outcomes*). Ao todo, 663 pacientes foram randomizados, em uma razão de 2:1 para o braço de pemetrexede<sup>5</sup>.

A mediana de seguimento foi de 11,2 meses para pacientes recebendo pemetrexede e de 10,1 meses para o placebo. O estudo evidenciou um benefício significativo em SLP (HR=0,50; IC de 95%; 0,42-0,61; p<0,0001; mediana de 4,3 meses *versus* 2,6 meses) e em SG (HR=0,79; IC de 95%; 0,65-0,95; p=0,012;

mediana de 13,4 meses *versus* 10,6 meses) na população por intenção de tratar. As taxas de resposta (6,8% *versus* 1,8%) e de controle de doença (51,7% *versus* 33,3%) também foram maiores para o braço que recebeu pemetrexede. Como esperado, à luz do conhecimento atual, o benefício nos desfechos de sobrevida ocorreram, primariamente, em pacientes com histologia não escamosa (SLP: HR=0,44; IC de 95%; 0,36-0,55; e SG: HR=0,70; IC de 95%; 0,56-0,88), em comparação com a histologia escamosa (SLP: HR=0,69; IC de 95%; 0,49-0,98; e SG: HR=1,07; IC de 95%; 0,77-1,5). Foi realizada uma revisão central de patologia para 14% dos pacientes e sua avaliação retrospectiva observou uma concordância de 89% para o diagnóstico histológico, em relação à diferenciação de tumores escamosos e não escamosos<sup>5</sup>.

Em relação à segurança, a taxa de eventos adversos graus 3 e 4 foi significativamente maior para o braço do pemetrexede (16% *versus* 4%), sendo os principais fadiga (5%) e neutropenia (3%), com três casos (<1%) de neutropenia febril. De modo geral, entretanto, foi uma droga bem tolerada e não houve diferenças significativas na incidência de eventos adversos graus 3 e 4 para pacientes que fizeram seis ciclos ou menos e aqueles que receberam mais de seis, dez ou mais de dez ciclos<sup>5</sup>.

Após progressão, apenas cerca de dois terços dos pacientes do braço placebo conseguiram receber algum tratamento de segunda linha, sendo a principal droga utilizada o docetaxel (18% dos pacientes receberam pemetrexede em segunda linha). Desse modo, o estudo demonstrou um benefício significativo em SLP e em SG, com uma redução de 50% no risco de progressão ou morte e uma redução de 21% no risco de morte, com o tratamento de manutenção com pemetrexede para pacientes com CPNPC avançado em primeira linha, após terapia de indução à base de platina, com boa tolerância em longo prazo<sup>5</sup>.

Embora não tenha incluído pacientes que utilizaram como terapia de indução regimes à base de pemetrexede em associação à platina, o estudo aqui detalhado e seus desfechos serviram de base para a concepção do estudo PARAMOUNT<sup>6</sup>, publicado em 2012, que demonstrou uma magnitude de benefício semelhante ao apresentado aqui para terapia de manutenção com pemetrexede em pacientes com diagnóstico de CPNPC avançado e histologia não escamosa que não progrediram ao tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução à base de platina e pemetrexede.

Esse regime se tornou o padrão quando há o uso de quimioterapia em primeira linha para pacientes com histologia não escamosa, tanto de forma isolada quanto em associação a diferentes classes de medicações, como imunoterapias e terapia-alvo, de acordo com as características clínicas e moleculares do paciente.

## MENSAGEM FINAL

Este estudo foi primordial para o estabelecimento do benefício e para a aprovação regulatória da terapia de manutenção com pemetrexede para pacientes com CPNPC avançado, após tratamento de primeira linha com quimioterapia de indução à base de platina, em um cenário em que os estudos anteriores haviam demonstrado benefício de terapias de manutenção apenas no que se refere à SLP, mas não à SG.

## REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J *et al.* Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Adjei AA. Pharmacology and mechanism of action of pemetrexed. *Clin Lung Cancer.* 2004;5(suppl.2):S51-S55.
3. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636-44.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed *versus* docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1589-97.
5. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2009;374(9699):1432-40.
6. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-55.