

# PD-L1 inhibitorius pembrolizumabas – pirmos eilės išplitusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti

PD-L1 INHIBITOR PEMBROLIZUMAB – FOR FIRST LINE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER THERAPY

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pembrolizumabas – tai pirmasis ir vienintelis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) monoterapijai, skiriamas esant nustatytai aukštai programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiškai ( $\geq 50$  proc.) navikiniame audinyje ir nesant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Šio vaisto saugumas ir veiksmingumas patvirtintas klinikiniais tyrimų duomenimis, kuriais remiantis, pembrolizumabas lėmė statistiškai reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo esant NSLPV ir aukštai PD-L1 raiškai bei sukėlė mažiau šalutinių poveikių, lyginant su chemoterapiu gydymu platinos pagrindu. Tai saugus ir veiksmingas imunoterapinis preparatas išplitusiam arba metastazavusiam NSLPV gydyti, kai nustatoma aukšta PD-L1 raiška.

**Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

**Summary.** Pembrolizumab is first and the only programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy, when tumor express high programmed death ligand 1 (PD-L1) level ( $\geq 50$  proc.), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. Approval of pembrolizumab efficacy and safety is based on a series of clinical trials, in which pembrolizumab significantly prolonged overall survival and progression free survival rates compared with platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression, pembrolizumab also and was related with less adverse events. It is safe and effective immunotherapy drug for advanced or metastatic NSCLC treatment with high PD-L1 expression.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, immunotherapy, programmed cell death protein-1, programmed cell death ligand-1.

## IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių onkologinių ligų. Nepaisant tobulėjančių diagnostikos metodų, dažniausiai dėl slaptos klinikinės eigos, plaučių vėžys nustatomas jau pažengusios stadijos, kai dar neseniai vienintelis galimas gydymas buvo chemoterapija. Nepaisant to, jog chemoterapinis gydymas dažniausiai prailgina išgyvenamumo medianą iki 7–13 mėn., didžiausias atsako į gydymą dažnis yra 25–33 proc., tuo tarpu chemoterapijos citotoksinis poveikis neretai sukelia šalutinį emetogeninį ir hematotoksinį poveikį, todėl galimos ir gyvybei pavojingos infekcinės komplikacijos [1, 2].

Chemoterapiniam gydymui pasiekus savo galimybių ribas, tęsiami tyrimai, siekiant sukurti veiksmingesnius bei mažesnę toksiškumą sukeliančius gydymo būdus. Dar neseniai pirmieji tyrimų rezultatai vėžio imunologijos srityje buvo kontraversiški, o plaučių vėžys laikytas mažai imunogenišku. Tačiau, atradus imuninės sistemos kontrolės mechanizmus, neabejojama,

jog imuninė sistema atlieka lemiamą vaidmenį vėžio vystymesi [3]. Tęsiant klinikinius tyrimus, sukurti imunoterapiniai preparatai, kurie sėkmingai naudojami gydant daugelį vėžio formų, tarp jų ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV) [3]. Šiandien vis daugiau dėmesio skiriama individualizuotam gydymui, o plaučių vėžio imunoterapija, kurios tikslas – aktyvinti organizmo imunines ląsteles, kad šios gebėtų atpažinti ir sunaikinti vėžines ląsteles, yra naujas, daug žadantis gydymo būdas.

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą – 1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1). Dar 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino pembrolizumabo vartojimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma programuotos ląstelės žūties ligando-1 (angl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1) raiška.

# Farmakoterapija

2016 m. pembrolizumabas tapo pirmuoju ir vieninteliu imunoterapiniu preparatu, patvirtintu pirmos eilės išplitusio NSLPPV monoterapijai, esant aukštai PD-L1 raiškai ( $\geq 50$  proc.) ir nenustačius epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Tęsiant klinikinius tyrimus, patvirtintas ir pembrolizumabo vartojimas derinyje su chemoterapiniais preparatais [4].

## **PEMBROLIZUMABO VEIKSMINGUMAS. KEYNOTE 001 TYRIMO DUOMENYS**

Pembrolizumabo veikimo mechanizmas paremtas jo jungimusi su PD-1 receptoriais, todėl blokuojama šio receptoriaus sąveika su PD-L1. Tokiu būdu aktyvinamas T ląstelių imuninis ir priešvėžinis atsakas.

2011 m. pradėtas pirmasis PD-1 inhibitoriaus pembrolizumabo veiksmingumą vertinantis tyrimas KEYNOTE 001. Į šį I b fazės klinikinį tyrimą įtraukta 550 pacientų. Kadangi tuo metu imunoterapinis gydymas nebuvo plačiai taikomas ir lengvai prieinamas, didžiąjai daliai į tyrimą įtrauktų pacientų iki tyrimo taikytas chemoterapinis gydymas arba taikinių terapija ( $n=449$ ), penktadaliui pradinis gydymas nebuvo skirtas ( $n=101$ ). Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams skirtas gydymas pembrolizumabu, iš pradžių dozę koreguojant pagal kūno svorį, vėliau 200 mg dozę kas tris savaites [5].

Atliekant rezultatų analizę, vidutiniškai po 60,6 mėn. stebėsenos 18 proc. ( $n=100$ ) pacientų dar buvo gyvi (23 proc. negydytų ir 15,5 proc. prieš tai gydytų). Nustatytas ryšys tarp PD-L1 raiškos ir geresnių išgyvenamumo rezultatų. Pacientų, kuriems pembrolizumabas skirtas kaip pirmos eilės monoterapinis gydymas, penkerių metų išgyvenamumas siekė net 29,6 proc. esant PD-L1 raiškai  $\geq 50$  proc. ir 15,7 proc., kai PD-L1  $< 50$  proc.. Tuo tarpu prieš tai gydytų pacientų grupėje penkerių metų išgyvenamumas siekė 25 proc. esant PD-L1 raiškai  $\geq 50$  proc., 12,6 proc. esant PD-L1 1–49 proc. ir tik 3,5 proc., kai PD-L1  $< 1$  proc. [5].

Grupėje, kurioje pembrolizumabas skiriamas pirmos eilės gydymui, atsakas į gydymą konstatuotas 23 proc. pacientų, o atsako trukmės mediana buvo 38,9 mėn. Tuo tarpu grupėje, kurioje pembrolizumabas buvo skiriamas antros eilės gydymui, atsakas konstatuotas 42 proc. pacientų, jo trukmės mediana – 16,8 mėn. [5].

## **PEMBROLIZUMABO VEIKSMINGUMAS. KEYNOTE 024 TYRIMO DUOMENYS**

Remiantis daug žadančiais Keynote 001 rezultatais, tęsti klinikiniai tyrimai, iš kurių vienas reikšmingiausių – Keynote 024. Dar 2016 m., remiantis šio III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo saugumo ir veiksmingumo rezultatais, FDA patvirtino pembrolizumabo vartojimą monoterapiniam pirmos eilės išplitusio arba

metastazavusio NSLPPV gydymui, esant nustatyta PD-L1 raiškai  $\geq 50$  proc. ir nenustačius EGFR mutacijos arba ALK translokacijos [4]. Į šį klinikinį tyrimą įtraukti 305 IV stadijos NSLPPV sergantys ir negydyti pacientai, kuriems nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., o EGFR arba ALK geno mutacijų nerasta. Pacientai atsitiktinai paskirti į pembrolizumabo ( $n=154$ ) arba chemoterapijos ( $n=151$ ) grupę [6].

Pembrolizumabo grupėje skirtas gydymas intravenine pembrolizumabo infuzija 200 mg kas tris savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Chemoterapijos grupėje buvo skiriamas gydymas platinos pagrindu nuo keturių iki šešių kursų (išskyrus platinos derinio su pemetreksedu pogrupį – neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju buvo galimas palaikomasis gydymas pemetreksedu) arba iki ligos progresavimo, arba nepriimtino toksiškumo. Atsakas buvo vertinamas kas devynias savaites [6].

Tarpinės analizės metu, atliktos vidutiniškai po 11,2 mėn. stebėsenos, nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo (šansų santykis (ŠS) 0,50; 95 proc. pasikliaujamasis intervalas (PI), 0,37–0,68;  $p < 0,001$ ) bei bendrojo išgyvenamumo (ŠS 0,60; 95 proc. PI, 0,41–0,89;  $p = 0,005$ ) prailgėjimas pembrolizumabo grupėje. Remiantis šiais rezultatais, leistas persidengimas – pembrolizumabo skyrimas pacientams, priklausantiems chemoterapijos grupei, po radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo. Nepaisant to, konstatuotas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo prailgėjimas, skiriant gydymą pembrolizumabu ir lyginant su chemoterapijos grupe [6].

Atliekant rezultatų vertinimą vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, vidutinė gydymo trukmė siekė 7,9 mėn. pembrolizumabo grupėje ir 3,5 mėn. chemoterapijos grupėje. Iš chemoterapinį gydymą gavusių pacientų, 82 asmenims po radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo skirtas persidengiantis gydymas pembrolizumabu. Šių pacientų gydymo trukmė pembrolizumabu vidutiniškai siekė 3,9 mėn. [6].

Išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertinant vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, pembrolizumabo grupėje siekė 10,3 mėn. (95 proc. PI 6,7–nepasiekta), tuo tarpu chemoterapijos grupėje – tik 6 mėn. (95 proc. PI 4,2–6,2). Taikant Kaplano – Mejerio metodą vertinant 12 mėn. laikotarpį, nustatytas ilgesnis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje ir siekė 48 proc., lyginant su chemoterapijos grupe – 15 proc.; šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Taigi, pembrolizumabas 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu, esant išplitusiam arba metastazavusiam NSLPPV ir PD-L1 raiškai  $\geq 50$  proc. (ŠS=0,50; 95 proc. PI 0,37–0,68,  $p < 0,001$ ) (1 pav.) [6].

Bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 30 mėn. (95 proc. PI 18,3 mėn. – nepasiekta) pembrolizumabo

ir 14,2 mėn. (95 proc. PI 9,8–19 mėn.) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,63; 95 proc. PI 0,47–0,86;  $p=0,002$ ). Taikant Kaplano – Mejerio metodą, nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe tiek po 12 mėn., tiek po 24 mėn., atitinkamai – 70,3 proc. ir 51,5 proc. pembrolizumabo grupėje ir 54,8 proc. bei 34,5 proc. chemoterapijos grupėje (2 pav.). Taigi, pembrolizumabas 40 proc. sumažino mirties riziką, palyginus su chemoterapija platinos pagrindu, esant metastazavusiam NSLPV ir PD-L1 raiškai  $\geq 50$  proc. (ŠS=0,60; 95 proc. PI 0,41–0,89,  $p=0,005$ ). Panašūs rezultatai nustatyti ir persidengiančioje grupėje. Svarbu, jog bendrojo išgyvenamumo rezultatai, skiriant gydymą pembrolizumabu, buvo statistiškai reikšmingai geresni nei chemoterapijos grupėje, nepriklausomai nuo paciento amžiaus, lyties, rasės, funkcinės būklės, histologinio plaučių vėžio tipo (plokščiųjų arba neplakščiųjų ląstelių), rūkymo stažo, metastazių galvos smegenyse ar taikytos chemoterapijos schemas [6].

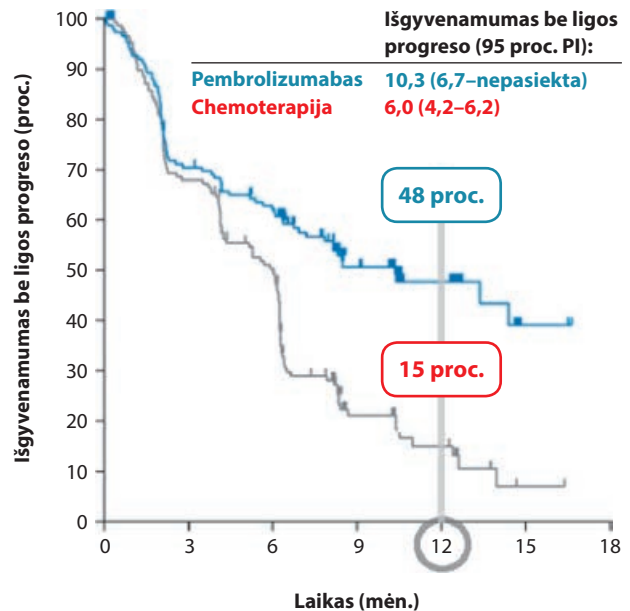
Remiantis KEYNOTE 024 tyrimo duomenimis, pembrolizumabas tapo pirmuoju ir vieninteliu imunoterapiniu preparatu, patvirtintu I eilės monoterapijai išplitusio arba metastazavusio NSLPV gydymui, kai nustatyta PD-L1 raiška navikiniame audinyje  $\geq 50$  proc. ir nenustatyta EGFR geno mutacijos arba ALK translokacijos [4]. Ši rekomendacija įrašyta ir JAV Nacionalinio pagrindinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) NSLPV gydymo rekomendacijų 5.2019 versijoje (3 pav.) [7].

## PEMBROLIZUMABO SAUGUMAS

Pembrolizumabas ne tik veiksmingas, bet ir saugus imunoterapinis preparatas. KEYNOTE 024 tyrimo duomenimis, šalutiniai poveikiai chemoterapijos grupėje siekė net 90 proc., o pembrolizumabo grupėje buvo 76,6 proc. Dažniausiai nustatyti šalutiniai poveikiai pembrolizumabo grupėje buvo žemo – 1–2 laipsnio, o 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė tik 31,2 proc. pacientų. Tuo tarpu chemoterapijos grupėje daugiau nei pusei pacientų nustatyti 3–5 laipsnio šalutiniai poveikiai. Kaip tikėtasi, dažniausi šalutiniai poveikiai pembrolizumabo grupėje buvo susiję su imunine sistema, tuo tarpu chemoterapijos grupėje – su hematotoksiniu poveikiu (1–3 lentelės) [6, 8].

Išplėstinių analizių apibendrinti klinikinių tyrimų duomenys parodė panašius pembrolizumabo saugumo rezultatus, lyginant su įprastiniu chemoterapiniu

gydymu. Vertinant 991 paciento klinikinių tyrimų duomenis, kuomet buvo skiriamas gydymas pembrolizumabu arba chemoterapija, daugiausia šalutinių poveikių, skiriant gydymą pembrolizumabu, buvo 1–2 laipsnio, dažniausi šalutiniai poveikiai buvo kosulys, odos išbėrimas ir niežulys, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skiriamas chemoterapinis gydymas. Vertinant 2799 pacientų, sergančių NSLPV, klinikinių

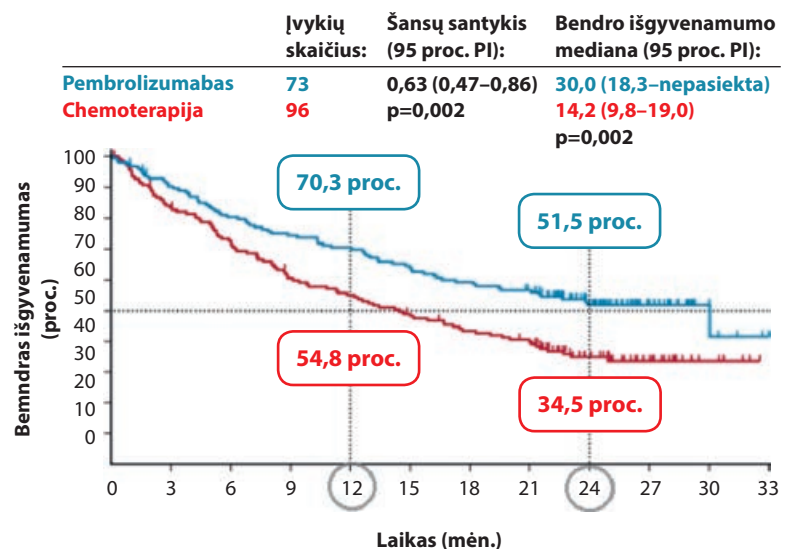


Tiriamieji, kuriems yra rizika:

—	154	104	89	44	22	3	1
—	151	99	70	18	9	1	0

1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

PI – pasikliaujamasis intervalas.

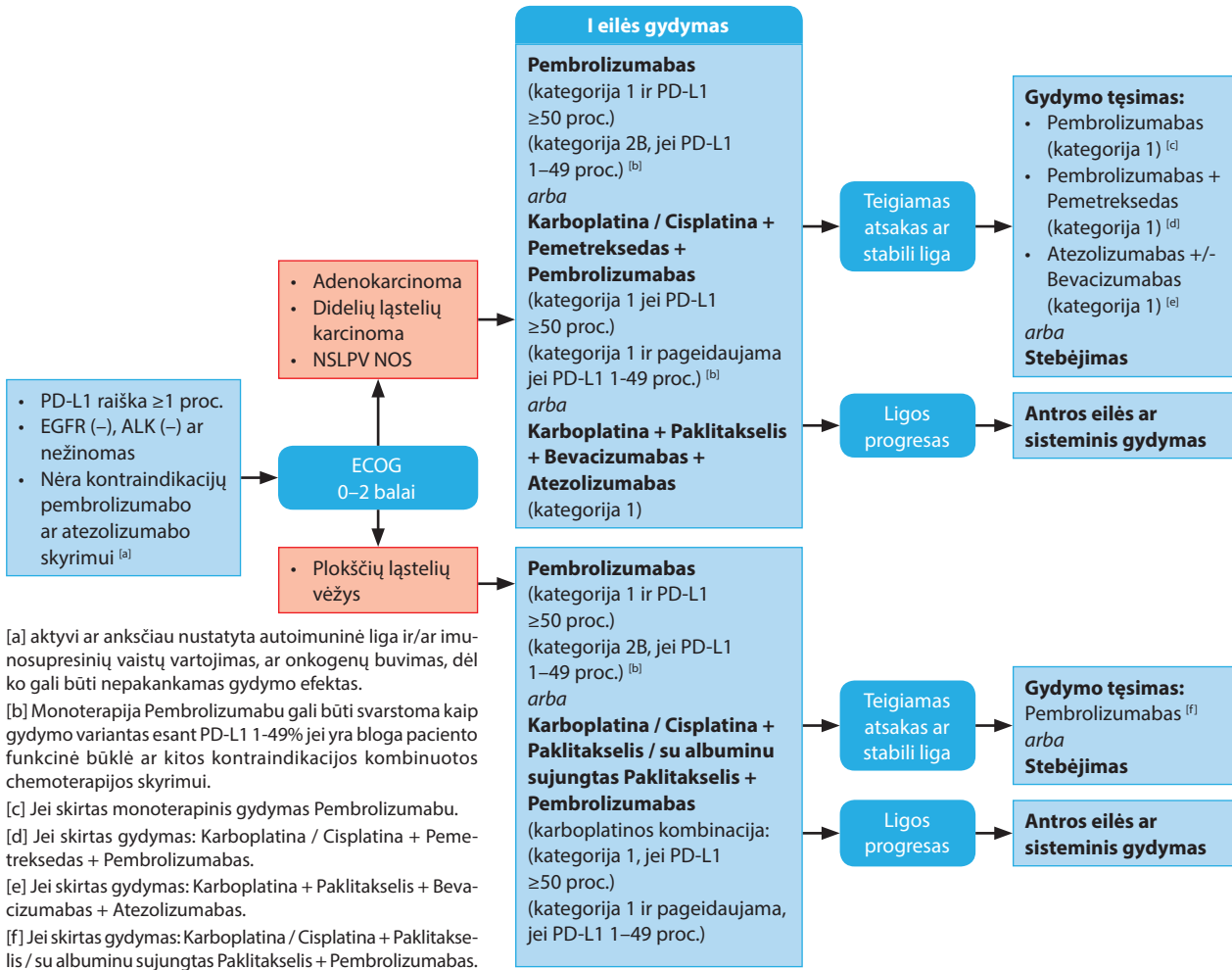


Tiriamieji, kuriems yra rizika:

—	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
—	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

PI – pasikliaujamasis intervalas.



3 pav. NSLNV gydymo rekomendacijos (modifikuota pagal NCCN NSLNV gydymo rekomendacijų versiją 5.2019)

**1 lentelė. Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai priklausomai nuo sunkumo laipsnio, lėmę vaistų vartojimo nutraukimą arba mirtį**

Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai	Pembrolizumabas (n = 154)	Chemoterapija (n=150)
Bet kurio laipsnio	118 (76,6 proc.)	135 (90,0 proc.)
3–5 laipsnio	48 (31,2 proc.)	80 (53,3 proc.)
Sunkūs	35 (22,7 proc.)	31 (20,7 proc.)
Lėmę vaistų vartojimo nutraukimą	21 (13,6 proc.)	16 (10,7 proc.)
Lėmę mirtį	2 (1,3 proc.)	3 (2,0 proc.)

tyrimų duomenis, tik 5 proc. atvejų pembrolizumabas nutrauktas dėl šalutinių poveikių, susijusių su gydymu, sunkūs su gydymu susiję šalutiniai poveikiai pasireiškė tik 10 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas pembrolizumabu, iš jų dažniausi: pneumonitas, kolitas, diarėja ir karščiavimas [6, 8].

Neseniai publikuotoje KEYNOTE 001 papildytoje

duomenų analizėje, atliktoje po penkerių metų stebėsenos, vertintas galimas uždelstas su imunine sistema susijęs šalutinis pembrolizumabo poveikis. Po penkerių metų stebėsenos su imunine sistema susijusių šalutinių poveikių dažnis pembrolizumabo grupėje siekė 17 proc. ir buvo panašus į trejų metų stebėsenos rezultatus – išryškėjo tik trys naujos su gydymu susijusios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos: hipertenzija, gliukozės netoleravimas ir padidėjusio jautrumo reakcija. Tuo tarpu nenustatyta nė vieno uždelstos pradžios 4–5 laipsnio šalutinio poveikio [8]. Taigi, dar kartą patvirtintas pembrolizumabo saugumas gydant išplitusį NSLNV.

Atsižvelgiant į gydymo pembrolizumabu saugumo rezultatus, suformuluotos keturios pagrindinės indikacijos, kai gydymas pembrolizumabu turi būti nutraukiamas:

- pasireiškus 4 laipsnio toksiniam poveikiui, išskyrus endokrinopatijas, kurios kontroliuojamos pakeičiamąja hormonų terapija;
- jeigu per 12 savaičių kortikosteroidų dozė negali būti sumažinta iki ≤10 mg prednizolono arba ekvivalento dozės per parą;

- jeigu per 12 savaičių po paskutinės pembrolizumabo dozės su gydymu susijęs toksinis poveikis nesusilpnėja iki 0–1 laipsnio;
- jeigu bet kuris šalutinis poveikis pasikartoja  $\geq 3$  laipsnio sunkumu.

Jei gydymo pembrolizumabu metu, skiriant 200 mg kas tris savaites (arba individualiais atvejais 400 mg kas šešias savaites), nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis, gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo.

## APIBENDRINIMAS

Klinikinių tyrimų duomenimis, pembrolizumabas, skiriamas pirmos eilės išplitusio arba metastazavusio NSLPV monoterapijai, kai PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., yra susijęs su geresniais bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatais. KEYNOTE 024 duomenimis, bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje buvo dukart ilgesnis nei chemoterapijos grupėje (atitinkamai – 30 mėn. ir 14,2 mėn.). Svarbu tai, kad geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai stebėti nepaisant to, kad net 43,7 proc. pacientų, gydytų pirmos eilės chemoterapija, po ligos progresavimo tęsė gydymą pembrolizumabu. Galima daryti prielaidą, jog tais atvejais, kai minėtas persidengimas grupėse nebūtų leistas, pembrolizumabo grupėje būtų nustatyti dar geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai. Išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai taip pat buvo geresni pembrolizumabo grupėje – 10,3 mėn., palyginus su chemoterapijos grupe – 6 mėn. Taigi, skiriant gydymą pembrolizumabu, 50 proc. sumažėja ligos progresavimo arba mirties rizika, lyginant su chemoterapiniu gydymu.

Kaip ir kitų klinikinių tyrimų metu KEYNOTE 024 skiriant pembrolizumabą, užfiksuotos šalutinės imuninės reakcijos, tačiau dažniausiai lengvos (1–2 laipsnio). Per 25 mėn. laikotarpį konstatuota tik viena mirtis, susijusi su šalutiniais poveikiais (dėl pneumonito).

Remiantis KEYNOTE 024 tyrimo duomenimis,

**2 lentelė. Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, pasireiškę  $\geq 10$  proc.**

Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, pasireiškę $\geq 10$ proc.	Pembrolizumabas (n=154)		Chemoterapija (n=150)	
	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)
Viduriavimas	25 (16,2)	6 (3,9)	21 (14,0)	2 (1,3)
Nuovargis	22 (14,3)	3 (1,9)	43 (28,7)	5 (3,3)
Karščiavimas	18 (11,7)	0	9 (6,0)	0
Niežulys	18 (11,7)	0	3 (2,0)	0
Išbėrimas	16 (10,4)	2 (1,3)	3 (2,0)	0
Pykinimas	15 (9,7)	0	65 (43,3)	3 (2,0)
Apetito sumažėjimas	15 (9,7)	0	39 (26,0)	4 (2,7)
Anemija	8 (5,2)	2 (1,3)	66 (44,0)	29 (19,3)
Vidurių užkietėjimas	6 (3,9)	0	17 (11,3)	0
Ureminių rodiklių padidėjimas	5 (3,2)	0	16 (10,7)	0
Vėmimas	4 (2,6)	0	30 (20,0)	0
Stomatitas	4 (2,6)	0	18 (12,0)	2 (1,3)
Neutropenija	1 (0,6)	0	33 (22,0)	20 (13,3)
Trombocitopenija	0	0	16 (10,7)	8 (5,3)

**3 lentelė. Su gydymu susiję imuninės sistemos šalutiniai poveikiai, pasireiškę  $\geq 0$  proc.**

Su gydymu susiję imuninės sistemos šalutiniai poveikiai, pasireiškę $\geq 0$ proc.	Pembrolizumabas (n = 154)		Chemoterapija (n=150)	
	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)
Bet kokia	52 (33,8)	20 (13,2)	8 (5,3)	1 (0,7)
Hipopituitarizmas	16 (10,4)	0	3 (2,0)	0
Pneumonitas	12 (7,8)	4 (2,6)	1 (0,7)	1 (0,7)
Hipertirozė	11 (7,1)	0	2 (1,3)	0
Reakcijos infuzijos metu	8 (5,2)	1 (0,6)	2 (1,3)	0
Sunkios odos reakcijos	8 (5,2)	8 (5,2)	0	0
Kolitas	6 (3,9)	3 (1,9)	0	0
Tiroiditas	4 (2,6)	0	0	0
Miozitas	3 (1,9)	0	0	0
Hepatitas	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Hipofizės uždegimas	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Nefritas	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0

nuo 2016 m. pembrolizumabas yra vienintelis PD-1 inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės išplitusio arba metastazavusio NSLPV monoterapijai, esant aukštai PD-L1 raiškai ( $\geq 50$  proc.) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos. 2019 m. kovo mėn.

# Farmakoterapija

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos sprendimu, pembrolizumabas įtrauktas kaip rezervinis vaistas, rekomenduojamas įrašyti į A sąrašą, ir tikimasi, jog, remiantis minėta indikacija, vaistas taps prieinamu sergantiesiems NSLPV ir Lietuvoje.

## IŠVADOS

Pembrolizumabas – tai pirmasis ir vienintelis PD-1 inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės išplitusio NSLPV monoterapijai, esant nustatytai aukštai PD-L1 raiškai ( $\geq 50$  proc.) ir nenustatytai EGFR geno mutacijai arba ALK translokacijai.

09/2019 LT-KEY-00016

## LITERATŪRA

1. **Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM, et al.** A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3):540-7.
2. **Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al.** Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543-51.
3. **Remark R, Becker C, Gomez JE, Damotte D, Dieu-Nosjean MC, Sautès-Fridman C, et al.** The Non-Small Cell Lung Cancer Immune Contexture. A Major Determinant of Tumor Characteristics and Patient Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(4):377-90.
4. **U.S. Food and Drug administration.** Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: <http://www.fda.gov>.
5. **Garon EB, Hellmann MD, Costa EC, Leighl NB, Ahn MJ, Eder JP, et al.** Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase 1 KEYNOTE-001 Study. Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology 2019; 2019 May 31 – June 4, 2019; Chicago, IL, USA.
6. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 – Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(14):1-11.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Treatment of Non Small Cell Lung Cancer Version 5.2019, 06/07/2019. Available at: <http://www.nccn.org>
8. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7):537-46.