

Penkerių metų klinikinų duomenų analizės apžvalga gydant metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, kai PD-L1 raiška neigiama

REVIEW OF FIVE YEARS OF CLINICAL DATA ON THE TREATMENT OF METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PEMBROLIZUMAB AND CHEMOTHERAPY IN PD-L1 EXPRESSION-NEGATIVE PATIENTS

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas yra programuotos ląstelės žūties baltymo 1 inhibitorius, patvirtintas metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra šiuolaikinis metastazavusio NSLPV, nenustačius aktyvinančios epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EGFR) mutacijos ir anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokacijos, pirmosios eilės gydymo standartas, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties ligando (PD-L1) raiškos.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, chemoterapija ir imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1, realios klinikinės praktikos duomenys, pembrolizumabas.

Summary. Pembrolizumab is a programmed cell death protein 1 inhibitor, which is approved for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). The combination of pembrolizumab and chemotherapy is the current standard of first-line treatment for metastatic NSCLC with any programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression without an activating epidermal growth factor (EGFR) mutation and anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation.

Keywords: non-small cell lung cancer, chemotherapy and immunotherapy, programmed cell death ligand-1, real-world data, pembrolizumab.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1490>

IVADAS

Pembrolizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1), skirtas gydyti lokaliai išplitusį arba metastazavusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV) [1]. Rutiniškai atliekamas PD-L1 raiškos tyrimas navikiniame plaučių audinyje NSLPV sergantiems pacientams padeda pasirinkti tinkamiausią sisteminio gydymo derinį [2, 3]. Kai nenustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) geno translokacijos, o PD-L1 raiška yra lygi 50 proc. arba daugiau naviko proporcijos balais, rekomenduojama metastazavusiu NSLPV sergančius pacientus gydyti monoterapija pembrolizumabu [3, 4]; esant bet kokiai PD-L1 raiškai, rekomenduojamas pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys [3–7].

Realios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad apie 48 proc. pacientų, sergančių pažengusiu NSLPV, navikiniame plaučių audinyje nustatoma neigiama PD-L1 raiška (mažiau nei 1 proc.) [8–10]. Neatsižvelgiant į naujausius mokslinius įrodymus ir rekomendacijas, 62,4 proc. pacientų Europos šalyse (Prancūzijoje, Vokietijoje, Italijoje, Ispanijoje ir Jugtinėje Karalystėje) bei 32 proc. pacientų Jungtinėse Amerikos Valstijose, sergančių metastazavusiu NSLPV, kai PD-L1 raiška yra mažesnė nei 1 proc., yra toliau gydomi tik chemoterapija ir taip praranda optimalaus gydymo galimybes [9, 10]. Siekiant dar geriau išsiaiškinti ir suprasti šios pacientų grupės gydymo rezultatus didesnėje populiacijoje, apjungti klinikinį tyrimų KEYNOTE-189, KEYNOTE-407 ir KEYNOTE-021 duomenys [11]. Į bendrą šių tyrimų duomenų analizę įtraukta beveik 450 pacientų, kurių PD-L1 raiška neviršija 1 proc. Tyrimų duomenų analizė rodo, kad pembrolizumabas derinyje su chemoterapija statistiškai reikšmingai pa-

Farmakoterapija

gerina bendrą pacientų išgyvenamumą (angl. *overall survival*, OS) (rizikos santykis (RS) – 0,63, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,50–0,79), išgyvenamumą be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) (RS – 0,68, 95 proc. PI – 0,56–0,83) bei objektyvaus atsako rodiklį (angl. *objective response ratio*, ORR) (50,0 proc., palyginti su 29,8 proc.), palyginti su placebo ir chemoterapijos deriniu, gydant metastazavusiu NSLPV sergančius pacientus, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, kai navikiniame plaučių audinyje nenustatyta EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos [1, 2, 11].

Šiame straipsnyje apžvelgiami ilgalaikiai KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų stebėsenos, išgyvenamumo, saugumo (pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, palyginti su placebo ir chemoterapijos deriniu) duomenys pirmą kartą gydant metastazavusiu NSLPV sergančius pacientus, kai PD-L1 raiška navikiniame audinyje neviršija 1 proc. [14].

METODAI

Tiriamieji

Šioje aposteriorinėje analizėje sujungti atskiri pacientų, sergančių anksčiau negydytu metastazavusiu NSLPV, kai PD-L1 raiška neviršija 1 proc., atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, III fazės KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų duomenys [1, 2, 12, 13].

KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų įtraukimo bei neįtraukimo kriterijai išsamiai pateikiami ankstesnėse publikacijose [1, 2, 12, 13]. Apibendrinant, tyrime galėjo dalyvauti ne jaunesni nei 18 metų, prieš tai negydyti, IV stadijos NSLPV sergantys pacientai, kurių navikiniame audinyje nenustatyta EGFR mutacijų arba ALK geno translokacijos. Taip pat tiriamieji turėjo būti geros funkcinės būklės (0–1 balas pagal Rytų jungtinės onkologijos grupę (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), prognozuojama išgyvenamumo trukmė – ne mažesnė nei 3 mėn., adekvati organų sistemų funkcija bei bent vienas išmatuojamas taikinyms atsakui vertinti pagal RECIST 1.1 (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) kriterijus. Visi pacientai turėjo būti susipažinę ir pasirašę informuoto asmens sutikimo formas.

Tyrimo dizainas ir gydymas

KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimuose visi tiriamieji tuo metu buvo

gydyti chemoterapija. Priklausomai nuo tyrimo šakos, į kurią pateko tiriamieji, kartu su chemoterapija buvo skiriamas gydymas pembrolizumabu (200 mg į veną) arba placebo (fiziologinis tirpalas) kas 3 sav. Gydymas buvo tęsiamas ne ilgiau kaip 35 gydymo ciklus arba kol būdavo patvirtintas visiškas atsakas, ligos progresavimas arba sunkios nepageidaujamos reakcijos, tyrėjas dėl įvairių priežasčių nusprendavo baigti gydymą arba pats pacientas nutraukdavo dalyvavimą tyrime. Pacientai, kurie buvo gydomi chemoterapija ir placebo, patvirtinus ligos progresavimą pagal RECIST 1.1,

1 lentelė. Svarbiausi pacientų demografiniai ir klinikiniai duomenys [14]

Požymis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 255)	Placebas ir chemoterapija (n = 187)	35 gydymo kursai pembrolizumabu (n = 27)
Amžiaus mediana, metai	65,0 (31–87)	64,0 (43–82)	63,0 (31–74)
Lytis			
Vyrai	181 (71,0)	148 (79,1)	24 (88,9)
Moterys	74 (29,0)	39 (20,9)	3 (11,1)
Funkcinė būklė pagal ECOG			
0 balų	89 (34,9)	64 (34,2)	10 (37,0)
1 balas	165 (64,7)	123 (65,8)	17 (63,0)
2 balai	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)
Histologija			
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	134 (52,5)	64 (34,2)	8 (29,6)
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	111 (43,5)	119 (63,6)	18 (66,7)
Kita	10 (4,0)	4 (2,1)	1 (3,7)
Rūkymas			
Rūkantys arba metę rūkyti	225 (88,2)	175 (93,6)	26 (96,3)
Niekada nerūkę	30 (11,8)	12 (6,4)	1 (3,7)
Galvos smegenų metastazės	40 (15,7)	26 (13,9)	2 (7,4)
Kepenų metastazės	35 (13,7)	40 (21,4)	3 (11,1)
Anksčiau skirtas gydymas			
Radioterapija	–	34 (18,2)	1 (3,7)
Krūtinės ląstos radioterapija	–	13 (7,0)	0 (0)
Neoadjuvantinė terapija	–	4 (2,1)	0 (0)
Adjuvantinė terapija	–	8 (4,3)	1 (3,7)
Pacientų pasiskirstymas regionuose			
Rytų Azija	55 (21,6)	50 (26,7)	10 (37,0)
Europa	124 (48,6)	76 (40,6)	15 (55,6)
Jungtinės Amerikos Valstijos	31 (12,2)	20 (10,7)	0 (0)
Kita	45 (17,6)	41 (21,9)	2 (7,4)

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; n – tiriamųjų skaičius.

Duomenys lentelėje pateikiami n (procentais), nebent nurodyta kitaip.

galėjo toliau dalyvauti tyrime ir gauti gydymą pembrolizumabu (200 mg) kas 3 sav. iki 35 gydymo ciklų.

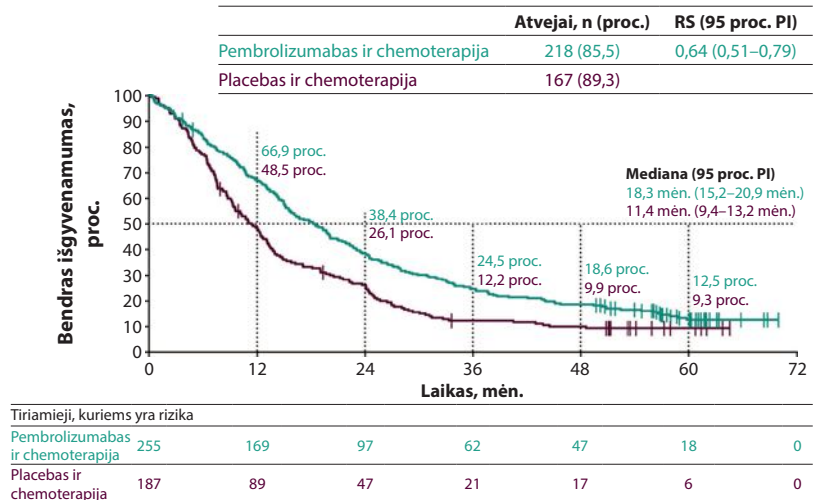
Vertinamosios baigtys

Tyrimuose dvi pirminės vertinamosios baigtys – bendras išgyvenamumas (laikas nuo įtraukimo į tyrimą iki mirties dėl bet kokios priežasties) ir laikas iki ligos progresavimo (laikas nuo įtraukimo į tyrimą iki ligos progresavimo arba mirties dėl bet kokios priežasties). Antrinės vertinamosios baigtys: objektyvaus atsako rodiklis (pacientai, kuriems patvirtintas visiškas atsakas arba dalinis atsakas (angl. *partial response*, PR), atsako trukmė (angl. *duration of response*, DOR) nuo pirmojo dokumentuoto dalinio arba visiško atsako iki ligos progresavimo arba mirties, saugumas.

REZULTATAI

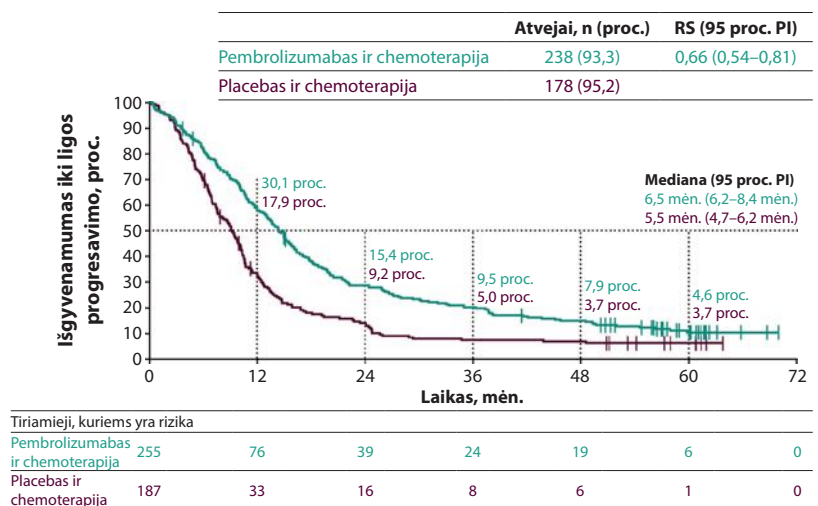
KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klinikiniuose tyrimuose iš viso dalyvavo 1 315 tiriamųjų. Pacientai, kurių PD-L1 raiška neviršijo 1 proc., buvo įtraukti į jungtinę penkerių metų duomenų analizę. Neigiama PD-L1 raiška nustatyta 442 (33,6 proc.), iš kurių 254 pacientai gydyti pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, 186 pacientai – placebo ir chemoterapijos deriniu.

Demografiniai ir svarbiausi klinikiniai pacientų duomenys tarp tiriamųjų grupių buvo ganėtinai panašūs. Tiriamųjų imtys buvo gerai subalansuotos statistinei analizei atlikti. Didžioji dalis visų tiriamųjų buvo vyrai (74,4 proc.), daugiau nei pusės pacientų funkcinė būklė pagal ECOG buvo 1 balas, penktadaliui pacientų prieš pradedant gydymą buvo rastos metastazės galvos smegenyse. Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų buvo daugiau nei placebo ir chemoterapijos grupėje (atitinkamai – 52,5 proc. ir 34,2 proc.). Be to, tyrimo pradžioje pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje (13,7 proc.) buvo mažiau pacientų su metastazėmis kepenyse, palyginti su placebo ir chemoterapijos grupe (21,4 proc.). Svarbiausi pacientų demografiniai ir



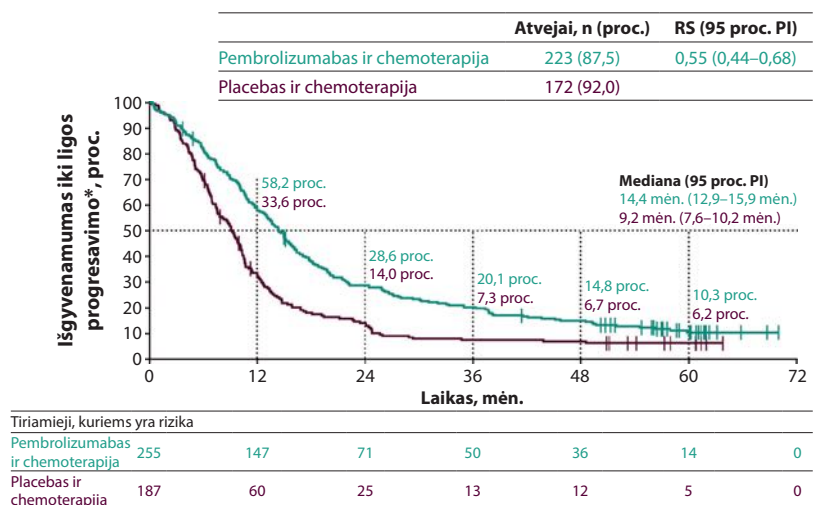
1 pav. Pacientų bendro išgyvenamumo palyginimas [14]

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



2 pav. Pacientų išgyvenamumas iki ligos progresavimo [14]

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



3 pav. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana, skiriant antros eilės gydymą [14]

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis. * Skiriant antros eilės gydymą.

Farmakoterapija

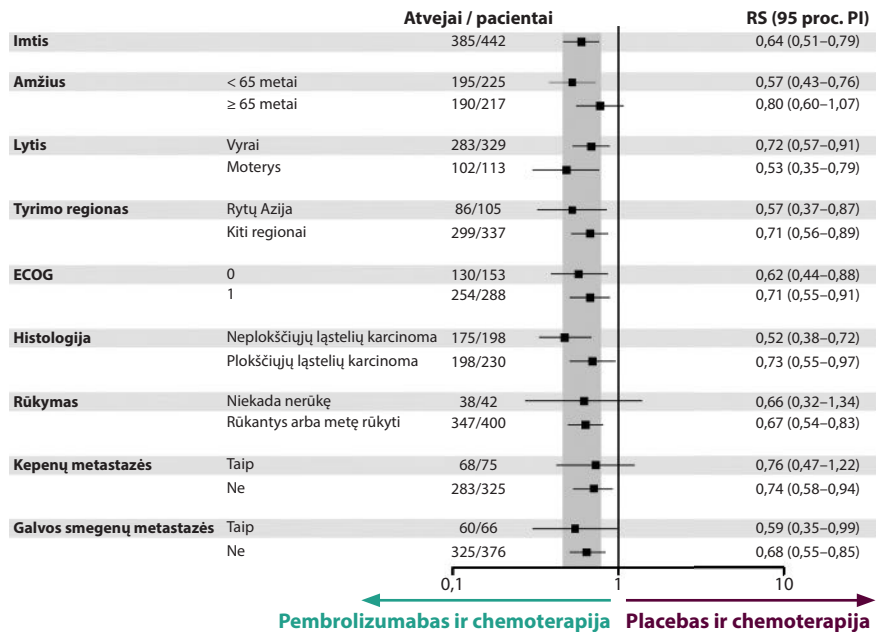
klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje.

Atliekant jungtinę duomenų analizę, 218 (85,5 proc.) pacientų pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 167 (89,3 proc.) pacientai placebo ir chemoterapijos grupėje buvo mirę, atitinkamai jų bendro išgyvenamumo mediana buvo 18,3 mėn. (95 proc. PI – 15,2–20,9) ir 11,4 mėn. (95 proc. PI – 9,4–13,2), o RS bendram išgyvenamumui – 0,64 (95 proc. PI – 0,51–0,79); penkerių metų bendras išgyvenamumas atitinkamai – 12,5 proc. (95 proc. PI – 8,6–17,3 proc.) ir 9,3 proc. (95 proc. PI – 5,6–14,1 proc.) (1 pav.). Bendro išgyvenamumo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis, pateikiamas 2 lentelėje.

Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje ligos progresavimas arba mirtis nustatyta 238 (93,3 proc.) tiriamiesiems, o placebo ir chemoterapijos grupėje – 178 (95,2 proc.) tiriamiesiems. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana atitinkamai – 6,5 mėn. (95 proc. PI – 6,2–8,4) ir 5,5 mėn. (95 proc. PI – 4,7–6,2), o RS išgyvenamumui iki ligos progresavimo – 0,66 (95 proc. PI – 0,54–0,8) (2 pav.). Išgyvenamumo iki ligos progresavimo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis, pateikiamas 3 lentelėje.

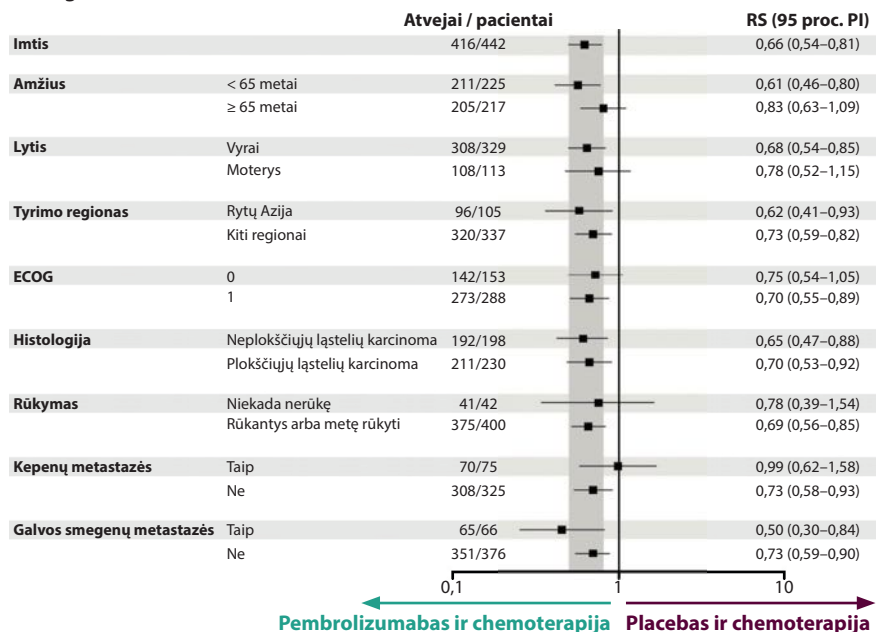
Skiriant antros eilės gydymą, pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje išgyvenamumo iki ligos progresavimo mediana buvo 14,4 mėn. (95 proc. PI – 12,9–15,9), placebo ir chemoterapijos grupėje – 9,2 mėn. (95 proc. PI – 7,6–10,2), o RS – 0,55 (95 proc. PI – 0,44–0,68) (3 pav.). Pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje objektyvaus atsako rodiklis buvo 50,6 proc. (95 proc. PI – 44,3–56,9 proc.), o placebo ir chemoterapijos grupėje – 33,2 proc. (95 proc. PI – 26,5–40,4 proc.). Atsako trukmės mediana atitinkamai – 7,6 mėn. (diapazonas – 1,1–59,4) ir 5,5 mėn. (diapazonas – 1,4–55,8) (4 lentelė).

2 lentelė. Bendro išgyvenamumo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis [14]



PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

3 lentelė. Išgyvenamumo iki ligos progresavimo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klinikinius duomenis [14]



PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

SAUGUMAS

Beveik visi tyrime dalyvavę pacientai patyrė nepageidaujama reakcijų: 252 iš 254 pacientų (99,2 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 185 iš 186 pacientų (99,5 proc.) placebo ir chemoterapijos grupėje pasireiškė nepageidaujamos reakcijos dėl bet kokios priežasties. Dažniausios registruotos 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo anemija, leukocitopenija ir neutropenija. Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu, buvo nustatytos

245 (96,5 proc.) pacientams pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 175 (94,1 proc.) pacientams placebo ir chemoterapijos grupėje; atitinkamai šiose grupėse 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos 150 (59,1 proc.) ir 114 (61,3 proc.) pacientų. Iš viso 72 pacientai (28,3 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei 17 (9,1 proc.) pacientų placebo ir chemoterapijos grupėje nutraukė gydymą dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Apibendrinti saugumo duomenys pateikiami 5 lentelėje.

Imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos ir su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 78 pacientams (30,7 proc.) pembrolizumabo ir 20 pacientų (10,8 proc.) placebo ir chemoterapijos grupėse, atitinkamai 3–5 laipsnio nepageidaujamų reakcijų registruota 32 (12,6 proc.) ir 6 pacientams (3,2 proc.). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos šioje kategorijoje buvo hipotirozė, hipertirozizmas ir pneumonitas. Dviem pacientams (0,8 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje buvo nustatytas 5 laipsnio pneumonitas; nė vienam pacientui placebo ir chemoterapijos grupėje nepasireiškė 5 laipsnio imuninių nepageidaujamų reakcijų, nekonstatuota mirtis.

IŠVADOS

Apibendrinant, pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra kliniškai reikšmingas ir naudingas gydant pacientus, sergančius metastazavusiu NSLPV vėžiu, net kai PD-L1 raiška yra neigiamą. KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 klininių tyrimų duomenimis, imunoterapijos ir chemoterapijos derinys pagerina pacientų išgyvenamumo rezultatus, palyginti su placebo ir chemoterapija, o nepageidaujamos imuninės reakcijos dažniausiai yra nesunkios ir pakankamai gerai toleruojamos. Pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys yra šiuolaikinis metastazavusio NSLPV, nenustačius aktyvinančios EGFR mutacijos ir ALK geno translokacijos, pirmosios eilės gydymo standartas, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

07/2024 LT-KEY-00308

LITERATŪRA

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078–92.

4 lentelė. Gydymo atsako vertinimas pagal RECIST 1.1 [14]

Rodiklis	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 254)	Placebas ir chemoterapija (n = 186)
Objektyvaus atsako rodiklis (ORR)	50,6 (44,3–56,9)	33,2 (26,5–40,4)
Bendro atsako įvertinimas, n (proc.)		
Visiškas atsakas (CR)	4 (1,6)	5 (2,7)
Dalinis atsakas (PR)	125 (49,0)	57 (30,5)
Stabili liga	88 (34,5)	79 (42,2)
Ligos progresavimas (PD)	20 (7,8)	31 (16,6)
Nevertinamas ^a	11 (4,3)	6 (3,2)
Neįvertintas ^b	7 (2,7)	9 (4,8)
Atsako trukmė (DOR), mediana (diapazonas), mėn.	7,6 (1,1+ iki 59,4+)	5,5 (1,4+ iki 55,8+)
Atsako trukmė ≥ 4 metų, mediana (diapazonas), mėn.	14 (16,3)	2 (14,2)
Laikas iki atsako, mediana (diapazonas), mėn.	1,5 (1,2–19,2)	1,4 (0,8–10,4)

mėn. – mėnesiai; n – pacientai; proc. – procentai.

5 lentelė. Apibendrinti saugumo duomenys [14]

Atvejai, n (proc.)	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 254)	Placebas ir chemoterapija (n = 186)
Visos nepageidaujamos reakcijos (visos priežastys)	252 (99,2)	185 (99,5)
3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	187 (73,6)	142 (76,3)
Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas	88 (34,6)	30 (16,1)
Nepageidaujamos reakcijos, nulėmusios mirtį	28 (11,0)	11 (5,9)
Nepageidaujamos reakcijos, susijusios su gydymu	245 (96,5)	175 (94,1)
3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos	150 (59,1)	114 (61,3)
Nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas	72 (28,2)	17 (9,1)
Nepageidaujamos reakcijos, nulėmusios mirtį	14 (5,5)	1 (0,5)

n – pacientai; proc. – procentai.

2. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümiş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2040–51.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Non-small cell lung cancer. Version 3.2023. <https://www.nccn.org/>. Accessed August 24, 2023.
4. National Health Commission Of The People's Republic Of China. National guidelines for diagnosis and treatment of lung cancer 2022 in China (English version). *Chin J Cancer Res*. 2022;34:176–206.
5. Akamatsu H, Ninomiya K, Kenmotsu H, Morise M, Daga H, Goto Y, et al. The Japanese lung cancer society guideline for non-small cell lung cancer, stage IV. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:731–70.
6. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, Tan DSW, et al. Pan-Asian adapted clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol*. 2019;30:171–210.

Farmakoterapija

7. **Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al.** Non-oncogeneaddicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34:358–76.
8. **Dietel M, Savelov N, Salanova R, Micke P, Bigras G, Hida T, et al.** Real-world prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the global, multicenter Express study. *Lung Cancer.* 2019;134:174–9.
9. **Bailey H, Lee A, Eccles L, Yuan Y, Burlison H, Forshaw C, et al.** Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer in five European countries: a real-world evidence survey. *BMC Cancer.* 2023;23:603.
10. **Stenehjem D, Lubinga S, Betts KA, Tang W, Jenkins M, Yuan Y, et al.** Treatment patterns in patients with metastatic non-small-cell lung cancer in the era of immunotherapy. *Future Oncol.* 2021;17:2940–2949.
11. **Borghaei H, Langer CJ, Paz-Ares L, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with advanced non-small cell lung cancer without tumor PD-L1 expression: a pooled analysis of 3 randomized controlled trials. *Cancer.* 2020;126:4867–77.
12. **Horinouchi H, Nogami N, Saka H, Nishio M, Tokito T, Takahashi T, et al.** Pembrolizumab plus pemetrexed-platinum for metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-189 Japan Study. *Cancer Sci.* 2021; 112:3255–65.
13. **Cheng Y, Zhang L, Hu J, Wang D, Hu C, Zhou J, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy for Chinese patients with metastatic squamous NSCLC in KEYNOTE-407. *JTO Clin Res Rep.* 2021;2:100225.
14. **Gadgeel SM, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, Kurata T, Cheng Y, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic NSCLC with programmed cell death ligand 1 tumor proportion score less than 1%: pooled analysis of outcomes after five years of follow-up. *J Thorac Oncol.* 2024;S1556-0864(24)00169-2.