

Metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas pembrolizumabu, pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais

PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED AND PLATINUM FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas kaip monoterapija pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška (≥ 50 proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Šiuo metu patvirtinta, kad gydymas pembrolizumabu, kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais lemia reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, lyginant tik su chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Ši gydymo schema yra saugi ir gerai toleruojama. Tai yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

Reikšminiai žodžiai: pembrolizumabas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija.

Summary. Pembrolizumab is the first programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first line locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer monotherapy, when tumor express high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level (≥ 50 proc.), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. It is currently approved that pembrolizumab together with pemetrexed and platinum significantly prolonged overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only regardless of PD-L1 expression for the metastatic non-small non-squamous cell lung cancer. This treatment regimen is safe and tolerable. This is a standard of modern treatment of metastatic non-small non-squamous cell lung cancer.

Keywords: pembrolizumab, non-small cell lung cancer, immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.765>

IVADAS

Žinoma, kad plaučių vėžys yra viena iš labiausiai paplitusių onkologinių ligų, nulemianti didžiausią mirtingumą [1]. 85 proc. atvejų nustatomas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. Kai plaučių vėžys yra lokaliai išplitęs (ir negalimas spindulinis gydymas) arba metastazavęs, ligos prognozė yra bloga [2]. Šiuo atveju skiriamas tik sisteminis plaučių vėžio gydymas. „Sisteminio gydymo“ terminu apibūdinama chemoterapija, taikinių terapija bei imunoterapija. Prieš skiriant plaučių vėžio gydymą, įvertinami prognostiniai ir predikciniai veiksniai: histologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos, svarbi ir pačio paciento nuomonė. Dar visai

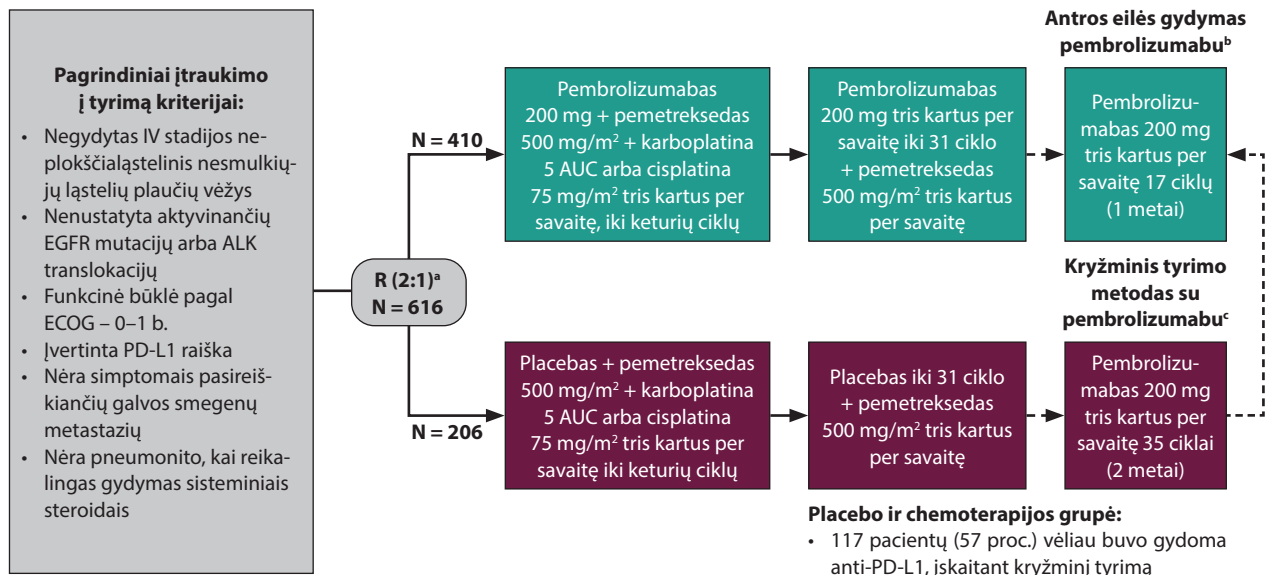
nesenai iki imunoterapijos atsiradimo chemoterapija platinos vaistinių preparatų pagrindu, nesant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) geno mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) geno translokacijos, buvo išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, esant galimybei kartu papildomai neplokščią ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės sisteminiam gydymui skirti angiogenezės slopintoją bevaczumabą [3, 4]. Imunoterapija – naujas ir veiksmingas plaučių vėžio sisteminio gydymo metodas, aktyvinant imuninės sistemos ląsteles, kad šios galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Gydymas

imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais (angl. *immune check point inhibitors*), sutrumpintai dažniau vadinamas imunoterapija, ženkliai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į gydymą ir yra gerai toleruojamas. Programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *Programmed Death-ligand 1*, PD-L1) nustatymas sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu navikiniame audinyje yra svarbus požymis parenkant gydymą. Įrodyta, kad PD-L1 raiškos intensyvumas, atliekant imunohistocheminį tyrimą, yra susijęs su geru atsaku į imunoterapiją [5, 6].

PEMBROLIZUMABAS NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYME

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *Programmed Cell Death Protein-1*, PD-1), pagamintas kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), o vėliau ir Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino pembrolizumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška. Remiantis III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 duomenimis, pembrolizumabas reikšmingai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (angl.

progression free survival) ir bendrąją išgyvenamumą (angl. *overall survival*). 2016 m. pembrolizumabas patvirtintas pirmuoju imunoterapiniu vaistu, kuris skirtas pirmos eilės išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių gydymui kaip monoterapija, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir neradus EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos [5, 7]. Būtent KEYNOTE-024 tyrimo duomenys pakeitė sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo gaires. Šio tyrimo metu nustatyta gyvenimo trukmė be ligos progresavimo, vertinant tyrimo rezultatus vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, pembrolizumabo grupėje buvo 10,3 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 6,7 – nepasiekta) ir 6 mėn. (95 proc. PI 4,2–6,2) chemoterapijos grupėje (šansų santykis (ŠS) 0,50; 95 proc. PI 0,37–0,68; $p < 0,001$). Pembrolizumabas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, esant ≥ 50 proc. PD-L1 raiškai navikiniame audinyje, sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu. Išgyvenamumo trukmės mediana pembrolizumabo grupėje siekė 30 mėn. (95 proc. PI 18,3 mėn. – nepasiekta) ir 14,2 mėn. (95 proc. PI 9,8–19 mėn.) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,63; 95 proc. PI 0,47–0,86; $p = 0,002$) [6]. Tačiau žinoma, kad nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio dalis su aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) nėra didelė. Esant išplitusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, liga dažnai greitai progresuoja ir tik mažiau nei pusė visų sergančiųjų gauna antros eilės gydymą [8, 9]. Da-



1 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 dizainas [16]

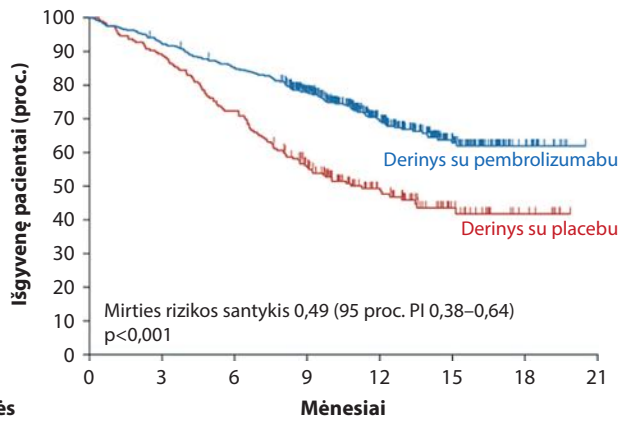
^aRandomizacija buvo vykdyta pagal: PD-L1 raišką (≥ 1 proc., palyginus su < 1 proc.), platinos chemoterapiją (cisplatina, palyginus su karboplatina) ir rūkymą (nerūkę, palyginus su rūkiais arba rūkančiais asmenimis); ^bPacientai, kurių liga buvo stabili arba stebėta teigiama dinamika, arba baigtas gydymas pembrolizumabu (35 ciklai), arba nutrauktas tyrimo gydymas po ≥ 8 gydymo ciklų pasiekus visišką atsaką, bet vėliau nustačius ligos progresavimą, galėjo gauti antros eilės gydymą pembrolizumabu 17 ciklų (~1 metus), jei nuo paskutinės pembrolizumabo dozės taikomas joks kitas naujas priešvėžinis gydymas; ^cPacientai galėjo pereiti prie monoterapijos pembrolizumabu po ligos progresavimo įvertinto pagal RECIST v1.1. ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*); AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*); ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) pasiūlyta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*).

Farmakoterapija

bar jau žinoma, kad pirmos eilės gydymas derinant chemoterapiją ir imunoterapiją, padidina atsako į gydymą tikimybę ir gerina išgyvenamumą. Imuninio atsako moduliavimas slopinant PD-1 sustiprinamas imunogenetinėmis citotoksinės chemoterapijos poveikiais. Pavyzdžiui, gerėja antigenų kryžminis pateikimas („prezentacija“), kurį, įvykus naviko ląstelių destruktijai, atlieka dendritinės ląstelės ir kt. [10].

2017 m., kai KEYNOTE–021 antros fazės klinikiniam tyrimu buvo gautas ryškus bendrojo atsako į gydymą pagerėjimas (angl. *overall response rate*), lyginant su gydymu tik su pemetreksedu ir karboplatina, FDA patvirtino pirmos eilės gydymo pembrolizumabu derinant su pemetreksedu ir karboplatina skyrimo indikaciją esant išplitusiam nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui [11, 12]. Žymiai geresnis pembrolizumabo, derinant su pemetreksedu ir karboplatina, gydymo schemos poveikis vėliau buvo patvirtintas ir pagrindiniu trečios fazės KEYNOTE–189 klinikinio tyrimu [13, 14]. Šio tyrimo pagrindu EMA 2018 m. patvirtino indikaciją, kad pembrolizumabas yra skiriamas derinyje su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistinėmis preparatais metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikuose nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

KEYNOTE–189 dvigubai aklame trečios fazės klinikiniam tyrimu 616 negydytų sergančiųjų metastazavusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 2:1 (nesant EGFR aktyvinančių mutacijų arba ALK translokacijų) į dvi gydymo grupes: 1) chemoterapija, skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu; 2) chemoterapija skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir placebo (1 pav.). Pembrolizumabas (antroje gydymo grupėje vietoj pembrolizumabo buvo skiriamas placebo) ir chemoterapija buvo skiriamas 200 mg dozėmis kas tris savaites (iš viso 4 kursai), po to jį tęsiant palaikomajam gydymui su pemetreksedu iki 35 kursų. Pembrolizumabo grupėje, patvirtinus ligos progresavimą, buvo galimas gydymas tik pembrolizumabu. Pagrindiniai KEYNOTE–189 tyrimo tikslai buvo bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo. Radiologiniai tyrimai vertinti centralizuotai. Praėjus vidutinei 10,5 mėn. stebėsenos

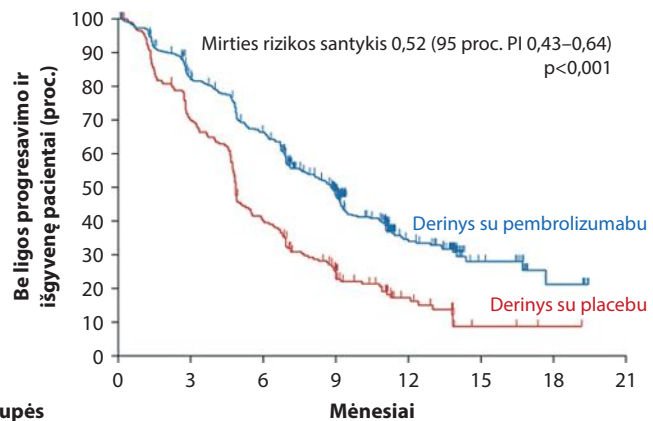


Rizikos grupės pacientai

Derinys su pembrolizumabu	410	377	347	278	163	71	18	0
Derinys su placebo	206	183	149	104	59	25	8	0

2 pav. KEYNOTE–189: pradiniai bendrojo išgyvenamumo duomenys

PI – pasikliautinis intervalas.



Rizikos grupės pacientai

Derinys su pembrolizumabu	410	322	256	149	60	17	5	0
Derinys su placebo	206	141	80	40	16	3	1	0

3 pav. KEYNOTE–189: pradiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys

PI – pasikliautinis intervalas.

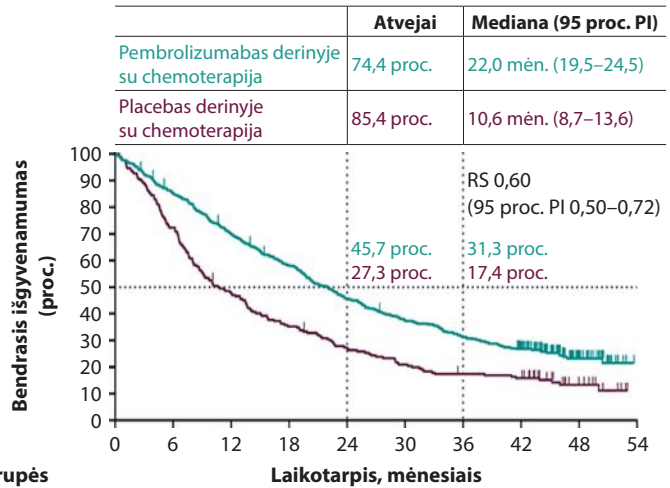
trukmei, pembrolizumabu su chemoterapija gydymo grupėje, vertinant pradinius tyrimo duomenis, 12 mėn. išgyveno 69,2 proc. (95 proc. PI 64,1–73,8) tiriamųjų, lyginant su 49,4 proc. (95 proc. PI 42,1–56,2) placebo grupėje (mirties šS buvo 0,49; 95 proc. PI 0,38–0,64; $p<0,001$) (2 pav.). Svarbu tai, kad ryškus bendrojo išgyvenamumo, tiek ir išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas buvo konstatuotas visose PD-L1 raiškos kategorijose. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 8,8 mėn. (95 proc. PI 7,6–9,2) pembrolizumabo su chemoterapija ir 4,9 mėn. (95 proc. PI 4,7–5,5) placebo su chemoterapija grupėse (ligos progresavimo arba mirties šS 0,52; 95 proc. PI 0,43–0,64; $p<0,001$) (3 pav.). Nepageidaujamų poveikių dėl bet kokios priežasties nepriklausomai nuo skiriamo gydymo abiejose grupėse buvo registruota

atitinkamai – 99,8 proc. ir 99 proc. atvejų. Trečiojo ir didesnio laipsnio nepageidaujami poveikiai registruoti atitinkamai – 67,2 proc. ir 65,8 proc. tiriamųjų. Dėl nepageidaujamų poveikių gydymas visais klinikinio tyrimo vaistais nutrauktas 13,8 proc. pembrolizumabo su chemoterapija grupės ir 7,9 proc. placebo su chemoterapija grupės pacientų.

Šiais metais paskelbtoje KEYNOTE–189 aposteriorinėje (*post hoc*) analizėje nurodoma, kad dauguma trečiojo ir didesnio laipsnio nepageidaujamų poveikių pirmą kartą registruoti per 3 mėn. nuo vaisto pirmo paskyrimo klinikinio tyrimo pradžioje ir baigėsi per dvi savaites nuo atsiradimo pradžios [15]. Daugumoje atvejų gydymas dėl nepageidaujamų poveikių nutrauktas pirmųjų keturių gydymo kursų metu. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad toksikumas vėlesnio gydymo metu nesikaupia. Todėl reikalinga labai atidžiai vertinti ir spręsti, ar verta nutraukti palaikomąjį gydymą pemetreksedu, esant galimai aiškiai gydymo pemetreksedu (derinant su pembrolizumabu) naudai.

Šiais metais vykusiame virtualiame Pasauliniame plaučių vėžio kongrese (angl. *IASLC World Conference on Lung Cancer*) paskelbti atnaujinti keturių metų stebėsenos KEYNOTE–189 tyrimo duomenys [16]. Klinikinio tyrimo duomenų gavimo

data (angl. *cut-off date*) – 2020 m. rugpjūčio 28 diena. Ketvirtame paveiksle pateikiami bendrojo išgyvenamumo duomenys, penktame paveiksle – pagal PD-L1 raišką. Atitinkami išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys pateikiami šeštame ir septintame paveiksluose. Autoriai pateikia išvadas, kad, atliekant ilgalaikę KEYNOTE–189 tyrimo pacientų stebėseną



Rizikos grupės pacientai

Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	410	347	283	234	184	149	125	99	28	0
Placebas derinyje su chemoterapija	206	149	98	72	55	42	34	29	10	0

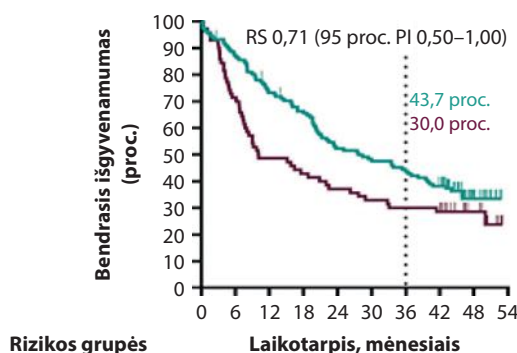
4 pav. Naujaisi KEYNOTE–189 bendrojo išgyvenamumo duomenys [16]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

	PD-L1 raiška ≥ 50 proc.	
	Atvejai	Mediana (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	63,6 proc.	27,7 mėn. (20,4–38,2)
Placebas derinyje su chemoterapija	72,9 proc.	10,1 mėn. (7,5–22,0)

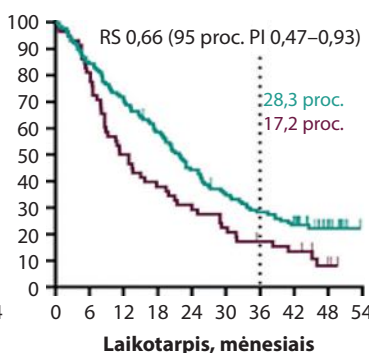
	PD-L1 raiška 1–49 proc.	
	Atvejai	Mediana (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	76,6 proc.	21,8 mėn. (17,7–25,6)
Placebas derinyje su chemoterapija	89,7 proc.	12,1 mėn. (8,7–19,4)

	PD-L1 raiška < 1 proc.	
	Atvejai	Mediana (95 proc. PI)
Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	81,1 proc.	17,2 mėn. (13,8–22,8)
Placebas derinyje su chemoterapija	92,1 proc.	10,2 mėn. (7,0–13,5)



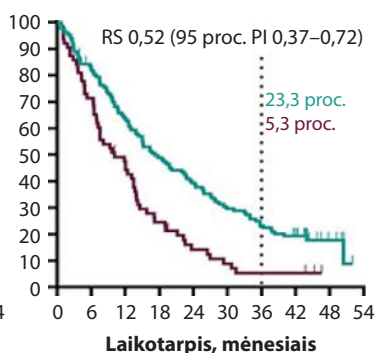
Rizikos grupės pacientai

Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	132	85	56	0
Placebas derinyje su chemoterapija	70	30	21	0



Rizikos grupės pacientai

Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	128	74	35	0
Placebas derinyje su chemoterapija	58	22	9	0



Rizikos grupės pacientai

Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	127	61	29	0
Placebas derinyje su chemoterapija	63	15	3	0

5 pav. Naujaisi KEYNOTE–189 bendrojo išgyvenamumo duomenys pagal PD-L1 raišką [16]

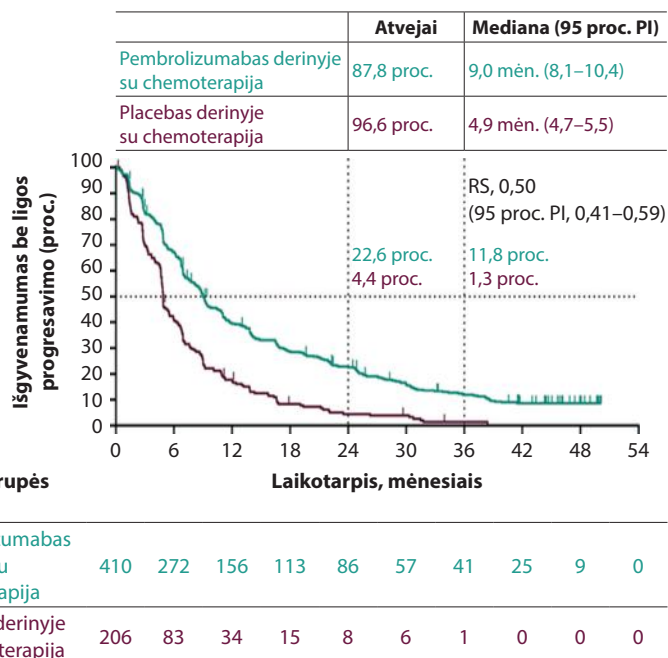
PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

(daugiau nei trejus metus), išlieka ir tęsiasi aiški pembrolizumabo su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais sergantiesiems metastazavusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu be aktyvinančių EGFR mutacijų ir ALK translokacijų gydymo nauda. Bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas nepriklauso nuo pradinės PD-L1 raiškos. Trejų metų bendrasis išgyvenamumas tyrimo grupėse buvo atitinkamai – 31,3 ir 17,4 proc. Tiriamiesiems, kurie gavo 35 pembrolizumabo gydymo kursus, toliau stebimas besitęsiantis atsakas. Gydymas pembrolizumabu, derinant su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais, pasižymi geru saugumo profiliu.

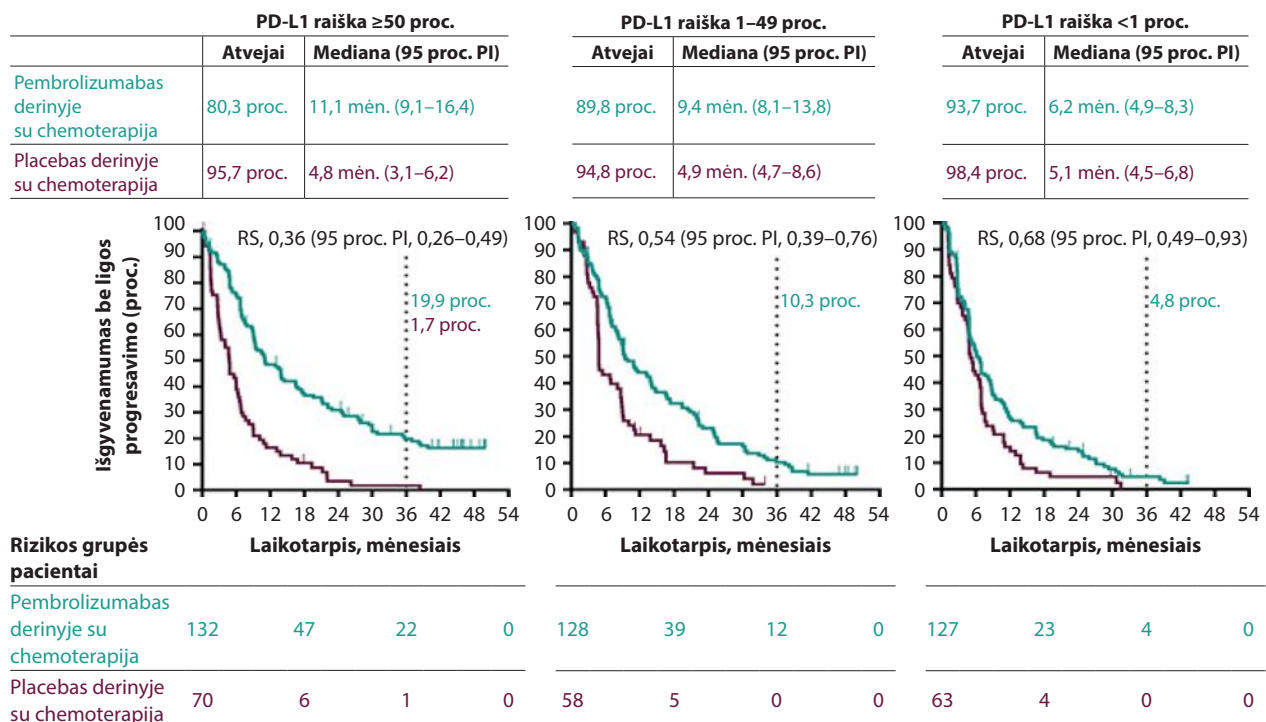
Yra žinoma, kad šiuo metu metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio, nesant EGFR aktyvinančių mutacijų arba ALK translokacijų sistemiam pirmos eilės gydymui yra patvirtinta ir keturių vaistų (atezolizumabo, bevacizumabo, paklitakselio ir karboplatinės) schema. III fazės IMpower 150 klinikinis tyrimas parodė, kad pirmos eilės gydymas atezolizumabu, karboplatina, paklitakseliu ir bevacizumabu statistiškai reikšmingai pagerino bendrąjį išgyvenamumą (ŠS 0,78; 95 proc. PI 0,64–0,96; $p = 0,020$) ir tyrėjų vertinamą išgyvenamumą be ligos progresavimo (ŠS 0,62; 95 proc. PI 0,52–0,74; $p < 0,001$) [17].

Šių dviejų gydymo galimybių skirtumų suvokimas yra labai svarbus priimant klinikinius sprendimus, ypač kai norima palyginti bendrąjį išgyvenamumą bei išgyvenamumą be ligos progresavimo, taip pat vertinant saugumą bei gydymo kainą. Nepaisant to, kad



6 pav. Naujaisi KEYNOTE-189 išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys [16]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



7 pav. Naujaisi KEYNOTE-189 išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys pagal PD-L1 raišką [16]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

pembrolizumabas su chemoterapija ir atezolizumabas su chemoterapija +/- bevacizumabas klinikiniuose tyrimuose parodė aiškią naudą, joks klinikinis tyrimas šių dviejų gydymo režimų tiesiogiai (angl. *head to head*) niekada nelygino. Tokio klinikinio tyrimo dizaino sukūrimas ir įvykdymas pareiklaustų didelių sąnaudų, reikėtų didelės tiriamųjų imties ir tektų ilgai laukti, kol būtų gauti patikimi rezultatai. Abu gydymo režimai lyginti netiesiogiai, atrenkant tinkamus atvejus (angl. *matching-adjusted indirect comparison*) naudojant turimus prieinamus klinikinių tyrimų duomenis [18]. Palyginimui naudota KEYNOTE-021 G kohortos (KN021 G) (pembrolizumabas + karboplatina + pemetreksedas; N = 59), KEYNOTE-189 (KN189) (pembrolizumabas + pemetreksedas + platina; N = 410) duomenys, publikuoti sujungti duomenys iš IMpower 130 (atezolizumabas + karboplatina + nab-paklitakselis; N = 451) ir IMpower 150 (atezolizumabas + karboplatina + paclitakselis + bevacizumabas; N = 356) tyrimų. Apibendrinami šios analizės rezultatus, autoriai nurodo didesnę gydymo pembrolizumabu su chemoterapija naudą bendrajam išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progresavimo. Saugumo profilis nelygintas ir nevertintas.

APIBENDRINIMAS

Nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais lemia reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, lyginant tik su chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Ši gydymo schema yra saugi ir gerai toleruojama. Tai yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

LT-KEY-0012

LITERATŪRA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424.
2. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances, *Transl. Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.
3. Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy.* 2018;10(2):93–105.
4. Peters S, Reck M, Smit EF, Mok T, Hellmann MD. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(6):884–96.
5. 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(19):1823–33.
6. 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.
7. U.S. Food and Drug administration. Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: <http://www.fda.gov>.
8. Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Realworld treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of recently published studies. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175679.
9. Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, Viganò MG, Brioschi E, Corti F, et al. Historical Evolution of Second-line Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:4.
10. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21:15–25.
11. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):124–9.
12. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508.
13. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505–17.
14. 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(22):2078–92.
15. Garon EB, Aerts J, Kim JS, Muehlenbein CE, Peterson P, Rizzo MT, et al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer.* 2021;155:53–60.
16. Gray JE, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, et al. Pembrolizumab+Pemetrexed-Platinum for metastatic NSCLC: 4-year follow-up for KEYNOTE-189. Scientific thesis. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(35):S224. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00183-0/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00183-0/fulltext).
17. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–301.
18. Halmos B, Burke T, Kalyvas C, Vandormael K, Frederickson A, Piperdi B. Pembrolizumab+chemotherapy versus atezolizumab+chemotherapy +/-bevacizumab for the first-line treatment of non-squamous NSCLC: A matching-adjusted indirect comparison. *Lung Cancer.* 2021;155:175–82.