

Metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeilis gydymas pembrolizumabu su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu

FIRST LINE TREATMENT OF METASTATIC SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PEMBROLIZUMAB PLUS CARBOPLATIN AND PACLITAXEL / NAB-PACLITAXEL

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas kaip monoterapija pirmos eilės lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti, kai navikiniame audinyje nustatoma didelė 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 sąlygoja reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, palyginus tik su chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Tai pat patvirtinta, kad gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija karboplatina su paklitakseliu arba nab-paklitakseliu sąlygoja reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, palyginus tik su chemoterapija, esant metastazavusiam plokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Abi gydymo schemas yra saugios ir gerai toleruojamos. Tai šiuolaikinis metastazavusio 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 tumors express high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level ($\geq 50\%$), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. It is currently known that pembrolizumab together with pemetrexed and platinum significantly prolongs 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. It is also known that pembrolizumab together with carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel significantly prolongs overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only regardless of PD-L1 expression for the metastatic non-small squamous cell lung cancer. Both treatment regimens are safe and tolerable. Both regimens are the standards of modern treatment of metastatic non-small cell lung cancer.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.970>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių vėžinių ligų, sąlygojančių didžiausią mirtingumą [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys sudaro apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Prognozė būna bloga, kai vėžys yra lokaliai išplitęs (ir negalima taikyti spindulinio gydymo) arba jau metastazavęs [2]. Tada galimas tik sisteminis gydymas chemoterapija, taikinių terapija

bei imunoterapija. Prieš gydant, visada įvertinami prognostiniai ir predikciniai veiksniai: histologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos. Taip pat svarbi ir pačio paciento nuomonė. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas plaučių vėžio sisteminio gydymo metodas. Skiriant imunoterapiją, aktyvinamos imuninės sistemos ląstelės, kad jos galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Imu-

Farmakoterapija

noterapija – tai gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais (angl. *immune check point inhibitors*). Imunoterapija sąlygoja ilgalaikį atsaką į gydymą ir yra gerai toleruojama. Žymiai prailgėja pacientų bendroji gyvenimo trukmė. 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 [3, 4].

PEMBROLIZUMABAS NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

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. Vėliau 2016 m. pembrolizumabas patvirtintas pirmuoju imunoterapiniu vaistu, kuris skirtas pirmos eilės išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui kaip monoterapija, esant didelei PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir neradus EGFR (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*) mutacijos arba ALK (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*) geno translokacijos [3, 5]. III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE–024 duomenimis, pembrolizumabas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, esant ≥ 50 proc. PD-L1 raiškai naviko audinyje, reikšmingai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*) ir bendrąjį išgyvenamumą (angl. *overall survival*), taip pat 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu. Tačiau nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio dalis su didele PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) yra maža. 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*), kuri, įvykus naviko ląstelių destrukcijai, atlieka dendritinės ląstelės ir kt. [6]. Kalbant apie nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžį, kai 2017 m. KEYNOTE–021 antros fazės klinikiniame tyrime buvo gautas žymus bendrojo atsako į gydymą pagerėjimas (angl. *overall response*

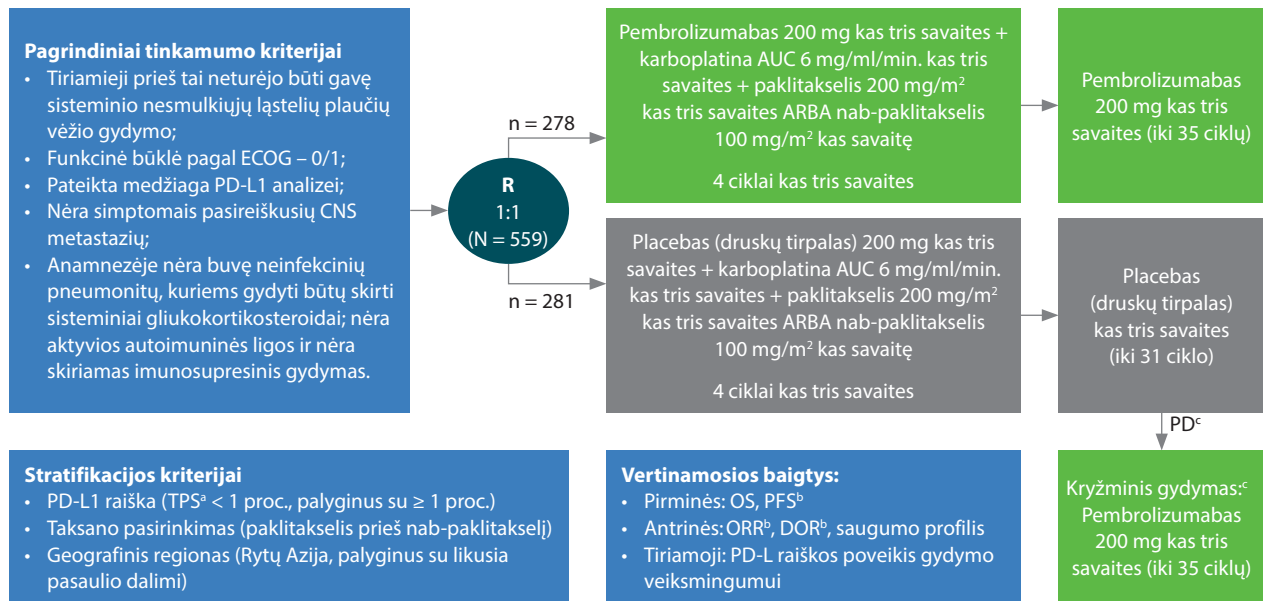
rate, ORR), lyginant su gydymu tik pemetreksedu ir karboplatina, FDA patvirtino pirmos eilės gydymo pembrolizumabu, derinant su pemetreksedu ir karboplatina, skyrimo indikaciją esant išplitusiam nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui [7, 8]. Žymiai geresnis pembrolizumabo, derinant su pemetreksedu ir karboplatina, gydymo schemos poveikis vėliau buvo patvirtintas ir pagrindiniu trečios fazės KEYNOTE–189 klinikiniu tyrimu [9, 10]. Šio tyrimo pagrindu EMA 2018 m. patvirtino indikaciją, kad pembrolizumabas yra skiriamas derinant su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikuose nenustatyta EGFR mutacija arba ALK geno translokacija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos. Ši gydymo schema yra saugi ir gerai toleruojama. Tai yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

Taip pat neseniai publikuoto III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE–042 duomenimis, pembrolizumabo monoterapija prailgina bendrąjį išgyvenamumą, esant lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, skiriant pirmos eilės gydymą, kai PD-L1 raiška yra ≥ 1 proc., nesant EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos [11]. Bendrasis išgyvenamumas buvo geresnis pembrolizumabo įvairios PD-L1 raiškos (≥ 50 proc., ≥ 20 proc., ≥ 1 proc.), lyginant su placebo, grupėse: atitinkamai – 20,0 ir 12,2 ($p = 0,0122$), 17,7 ir 13,0 ($p = 0,012$), 16,7 ir 12,1 mėn. ($p = 0,0124$). Dėl šio tyrimo 2019 m. FDA patvirtinta pembrolizumabo indikacija visų histologijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc., kai negalima skirti chemoterapijos. EMA šios indikacijos kol kas nepatvirtina.

Plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys sudaro 30 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, adenokarcinoma – 50 proc. [12]. Kai yra IV stadijos plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys ir reikalingas sisteminis gydymas, o PD-L1 raiška yra ≥ 50 proc., rekomenduojama monoterapija pembrolizumabu. Kitais atvejais šiuo metu rekomenduojama pirmos eilės chemoterapija pembrolizumabu, karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu. Šią indikaciją, remdamiesi KEYNOTE–407 III fazės klinikinio tyrimo duomenimis, FDA patvirtino 2018 m. spalio 30 d., EMA – 2019 m. kovo 14 d. [13, 14].

KEYNOTE–407 tyrime buvo palygintos pembrolizumabo su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu (pembrolizumabo su chemoterapija) gydymo schemos ir kitos gydymo schemos, kurioje vietoje pembrolizumabo skirtas placebo (placebas su chemoterapija karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu), veiksmingumas ir saugumas, skiriant iki tol negydytam metastazavusiam nesmulkiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Šio tyrimo dizainas

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, 3 fazės klinikinis tyrimas



1 pav. KEYNOTE–407 tyrimo dizainas¹⁻³

¹Naviko ląstelių su membranos PD-L1 dažymu procentas, įvertintas naudojant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx testą.

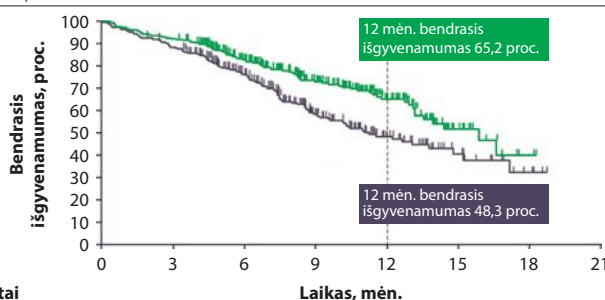
²Įvertinta atlikus aklą, nepriklausomą centrinę peržiūrą pagal RECIST 1.1.

³Placebo grupės pacientai įvadinės arba palaikomosios fazės metu galėjo pereiti prie 200 mg pembrolizumabo kas tris savaites. Kad būtų galima taikyti kryžminį gydymą, ligos progresavimas turi būti patvirtintas atlikus aklą, nepriklausomą centrinę radiologinę peržiūrą ir turi būti išlaikyti visi saugumo kriterijai.

pateikiamas 1 paveiksle. Į tyrimą įtraukti 559 asmenys, ne jaunesni kaip 18 metų, sergantys histologiškai arba citologiškai patvirtintu IV stadijos plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Ligą turėjo būti galima vertinti remiantis RECIST 1.1 versija (angl. *Response Evaluation Criteria*

in Solid Tumors) [15]. Tiriamieji prieš tai neturėjo būti gavę sisteminio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo, turėjo būti pateikta medžiaga PD-L1 analizei, planuojamas išgyvenamumas daugiau nei 3 mėn., funkcinė būklė pagal ECOG – 0/1, laboratorinių tyrimų duomenimis – adekvati kitų organų funkcija. Tyrimo neįtraukimo kriterijai: patvirtintas neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; jau skirta citotoksinė sisteminė chemoterapija metastazavusios ligos gydymui; didelė chirurginė procedūra trijų savaičių laikotarpiu iki numatomo gydymo pradžios; plaučių spindulinis gydymas, viršijantis 30 Gy 6 mėn. laikotarpiu arba paliatyvioji spindulinė terapija septynių dienų laikotarpiu iki gydymo; kito antineoplastinio gydymo poreikis; buvęs vėžys; aktyvios centrinės nervų sistemos metastazės arba karcinomatozinis meningitas; didesnė nei antro laipsnio periferinė neuropatija, remiantis ketvirtos versijos Nacionalinio vėžio instituto bendraisiais terminų kriterijais nepageidaujamiems reiškiniais (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs version 4*); aktyvi autoimuninė liga, kuriai reikėjo sisteminio gydymo dvejų metų laikotarpiu; gaunantys ilgalaikį gydymą sisteminiais gliukokortikosteroidais; gydyti anti-PD-1, PD-L1 arba PD-L2 vaistais; turintys patvirtintą inters-

Gydymo šaka	Atvejai, proc.	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)	p reikšmė
Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	30,6	15,9 (13,2–NE)	188	< 0,001
Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	42,7	11,3 (9,5–14,8)	–	–



Rizikos pacientai	Laikas, mėn.							
Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	278	256	188	124	62	17	2	0
Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	281	246	175	93	45	16	4	0

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas pradinės analizės metu. KEYNOTE–407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a,b})

KEYNOTE–407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.

Stebėsenos mediana – 7,8 mėn.

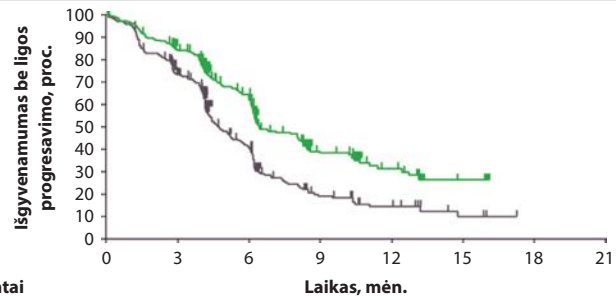
^aBendras išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminės vertinamosios baigtys; ^bKaplan-Meier kreivės

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

ticinę plaučių ligą arba gydyti sisteminiais gliukokortikosteroidais dėl pneumonito. Pacientai buvo atrinkti atsitiktine tvarka, suskirstyti santykiu 1:1, skiriant gydymą karboplatina su paklitakseliu arba nab-paklitakseliu ir pembrolizumabu 200 mg kas tris savaites arba placebo (druskų tirpalu). Randomizuojant stratifikuota remiantis taksano pasirinkimu, geografiniu regionu (Rytų Azija arba likęs pasaulis) ir PD-L1 raiška (neturint duomenų apie raišką, tiriamieji priskirti grupei, kur PD-L1 raiška < 1 proc.). Po keturių gydymo kursų pacientai, dalyvaujantys tyrime, toliau buvo gydomi pembrolizumabu arba placebo kas tris savaites, kol buvo sulaužinti 35 pembrolizumabo arba placebo kursai, arba patvirtintas ligos progresavimas; tiriamasis nutraukė dalyvavimą tyrime; atsirado neįprastai toksiškumas; tyrėjas nusprendė nutraukti tiriamojo asmens dalyvavimą tyrime. Patvirtinus ligos progresavimą placebo šakoje, buvo leidžiama skirti pembrolizumabo (kryžminis gydymas, angl. *crossover*) monoterapiją. Vaizdiniai tyrimai buvo atliekami 6, 12 ir 18 savaitę,

Gydymo šaka	Atvejai, proc.	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)	p reikšmė
Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	54,7	6,4 (6,2–8,3)	0,56 (0,45–0,70)	< 0,001
Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	70,1	4,8 (4,3–5,7)	–	–

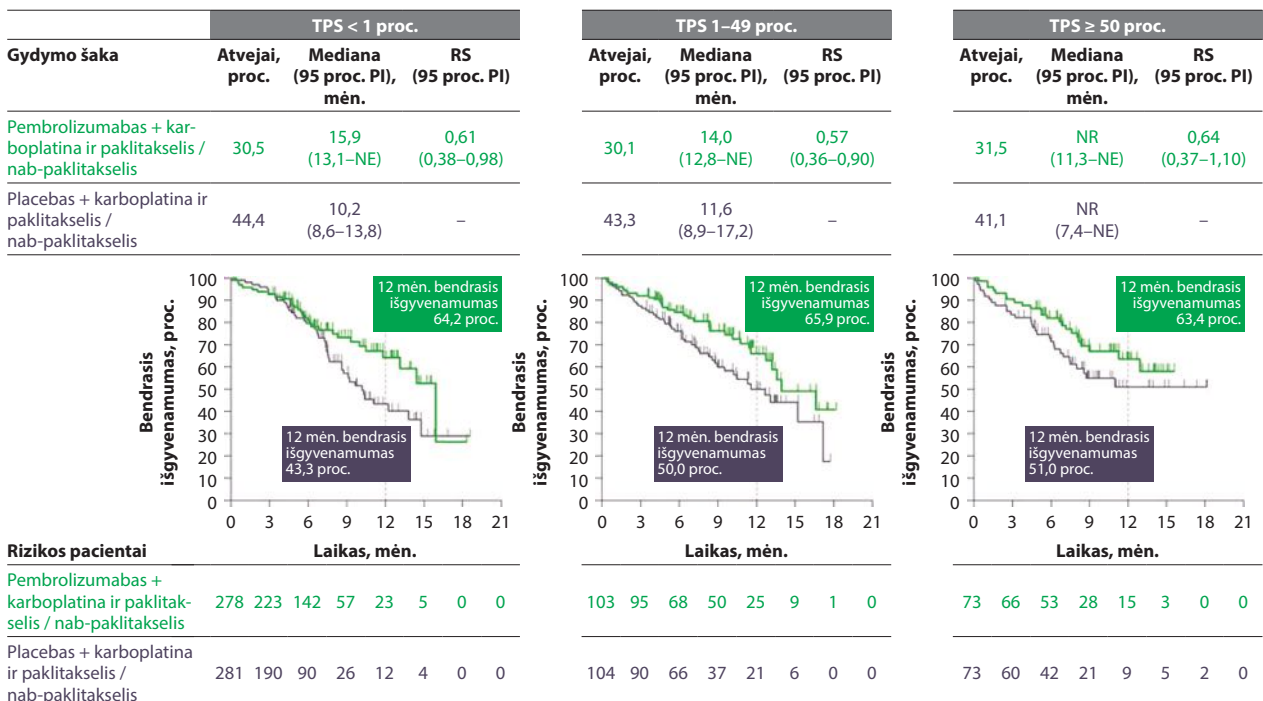


Rizikos pacientai	Atvejai	Atvejai	Atvejai	Atvejai	Atvejai	Atvejai	Atvejai	Atvejai
Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	278	223	142	57	23	5	0	0
Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	281	190	90	26	12	4	0	0

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pradinės analizės metu. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a-c})

KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d. Stebėsenos mediana – 7,8 mėn.

^aBendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminės vertinamosios baigtys; ^bIšgyvenamumas be ligos progresavimo vertintas naudojant RECIST 1.1, kai vertinti radiologiniai vaizdai nuasmeninti, o vertinimas atliktas centralizuotai ir nepriklausomų radiologų; ^cKaplan-Meier kreivės. PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



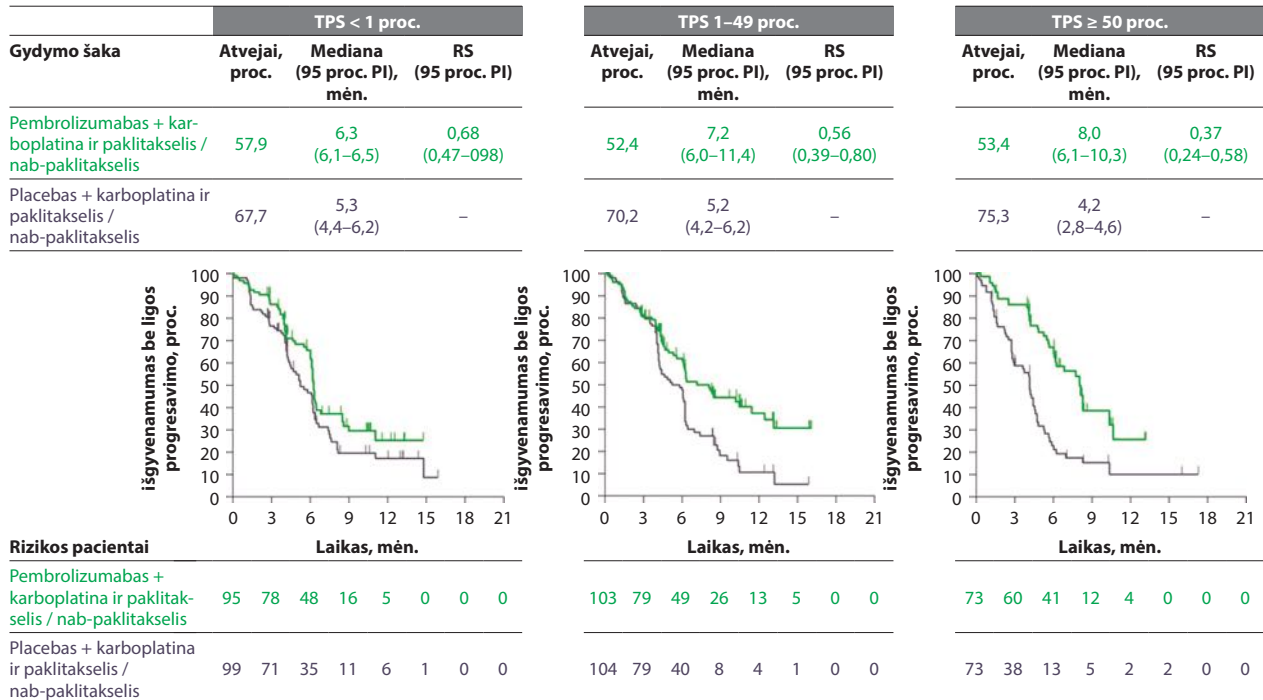
4 pav. Bendras išgyvenamumas, esant įvairiai PD-L1 raiškai. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a,b})

KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.

Stebėsenos mediana – 7,8 mėn., buvo pasiektas pirminių vertinamųjų baigčių statistinis reikšmingumas.

^aRemiantis tiriamaisiais rezultatais, negalima daryti jokių statistinių išvadų; ^bKaplan-Meier kreivės

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumor proportion score*) naviko proporcijos balas.



5 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo, esant įvairiai PD-L1 raiškai. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a,b})

KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.

Stebėsenos mediana – 7,8 mėn.; remiantis tiriamaisiais rezultatais, negalima daryti jokių statistinių išvadų.

^aVertinta naudojant RECIST 1.1, kai vertinti radiologiniai vaizdai nuasmeninti, o vertinimas atliktas centralizuotai ir nepriklausomų radiologų; ^bKaplan-Meier kreivės

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

po to kas 9 savaites iki 45 savaitės. Toliau šie tyrimai buvo atliekami kas 12 savaičių. Pirminiai tyrimo tikslai buvo bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo. Antriniai: objektyvus atsako dažnis (ORR), atsako trukmė (DOR), saugumas. Remiantis protokolu, buvo apibrėžtas antras išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *Progression free survival*) taškas PFS-2 – laikas nuo randomizacijos iki ligos progresavimo (pagal RECIST 1.1), skiriant kitos eilės gydymą (taip pat ir anti-PD-(L)1 vaistais) arba mirties nuo bet kokios priežasties. Klinikinio tyrimo protokolus numatė tarpines duomenų analizes ir galutinę analizę.

Antroje tarpinėje analizėje, pasiekus numatytus statistinius tikslus (išgyvenamumo be ligos progresavimo įvykių skaičių – 349, 205 mirtys), jau gauti reikalingi statistiškai patikimi duomenys. Remiantis šiais duomenimis, paskelbtoje pradinėje KEYNOTE-407 tyrimo veiksmingumo analizėje (vidutinis stebėsenos laikotarpis, angl. *median follow-up*, buvo 7,8 mėn.) patvirtinta, kad pembrolizumabas su chemoterapija žymiai prailgino: 1) bendrąjį išgyvenamumą (2 pav.), kuris buvo 15,9 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 13,2 – nepasiektas) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 11,3 mėn. (95 proc. PI 9,5–14,8) placebo su chemoterapija grupėje, šansų santykis (ŠS) buvo 0,64

(95 proc. PI 0,49–0,85; $p < 0,001$); 2) išgyvenamumą be ligos progresavimo, kuris buvo atitinkamai 6,4 mėn. (95 proc. PI 6,2–8,3) ir 4,8 mėn. (95 proc. PI 4,3–5,7), ŠS buvo 0,56 (95 proc. PI 0,45–0,70; $p < 0,001$), palyginus su placebo ir chemoterapijos grupe, vertinant visus tiriamuosius (esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc. ir PD-L1 < 1 proc.) (3 pav.). Atkreiptinas dėmesys, kad tik pradinėje originalioje paskelbtoje tyrimo analizėje (KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.) buvo vertinamas pirminių tyrimo tikslų statistinis patikimumas. 4 pav. pateikiami bendrojo išgyvenamumo, o 5 pav. – išgyvenamumo be ligos progresavimo, duomenys, esant įvairiai PD-L1 raiškai.

Galutinė tyrimo duomenų analizė buvo atlikta praėjus vidutiniškai 14,3 mėn. nuo įtraukimo (duomenų gavimo data – 2019 m. gegužės 9 d.) Nustatytas kliniškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas pembrolizumabo su chemoterapija grupėje, lyginant su placebo ir chemoterapijos grupe: atitinkamai – 17,1 (95 proc. PI 14,4–19,9) ir 11,6 (10,1–13,7) mėn. (ŠS 0,71, 95 proc. PI 0,58–0,88) (6 pav.) Po 12, 18 ir 24 mėn. atitinkamai gyvi buvo 64,7 proc., 48,0 proc., ir 37,5 proc. tiriamųjų pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 49,6 proc., 36,5 proc., 30,6 proc. placebo grupėje. Esant

Farmakoterapija

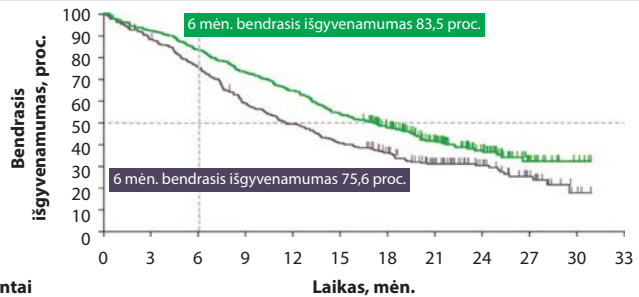
PD-L1 ≥ 1 proc., ŠS buvo 0,67 (95 proc. PI 0,51–0,87) ir 0,79 (0,56–1,11), kai PD-L1 raiška < 1 proc. (7, 8 pav.).

Vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo, klinikinio tyrimo duomenų gavimo datos metu, 217 (78,1 proc.) pembrolizumabo su chemoterapija ir 252 pacientams placebo su chemoterapija grupėje (89,7 proc.) fiksuoti išgyvenamumo be ligos progresavimo įvykiai. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 8,0 mėn. (95 proc. PI 6,3–8,4) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 5,1 mėn. (95 proc. PI 4,3–6,0) placebo su chemoterapija grupėje: ŠS, 0,57 (95 proc. PI 0,47–0,69) (9 pav.). Išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis po 12 ir 24 mėn. buvo 35,8 proc. ir 18,6 proc. pembrolizumabo su chemoterapija grupėje bei 17,7 proc. ir 6,3 proc. placebo su chemoterapija grupėje. Esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc., ŠS buvo 0,50 (95 proc. PI 0,39–0,63) ir 0,67 (0,49–0,91), kai PD-L1 raiška buvo < 1 proc. (10, 11 pav.).

Bendrai 174 pacientams (62,6 proc. 95 proc. PI 56,6–68,3) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 108 pacientams (38,4 proc. 95 proc. PI 32,7–44,4) placebo su chemoterapija grupėje patvirtintas objektyvus atsakas. Vidutinė atsako trukmė pembrolizumabo su chemoterapija grupėje buvo 8,8 (1,3+ iki 28,4+) mėn. ir 4,9 (1,3+ iki 28,3+) mėn. placebo su chemoterapija gydymo grupėje.

Galutinės analizės metu nustatyta, kad 274 iš 278 pacientų (98,6 proc.), gydytų pembrolizumabu ir chemoterapija, bei 275 iš 280 pacientų (98,2 proc.), gydytų placebo ir chemoterapija, pastebėtas vienas arba keli nepageidaujami poveikiai. Abiejose tyrimo grupėse dažniausiai nustatyta anemija, alopecija, neutropenija, pykinimas. Bet kuris gydymas dėl nepageidaujamų poveikių dažniau nutrauktas pembrolizumabo su chemoterapija grupėje (n = 76; 27,3 proc.), lyginant placebo su chemoterapija grupėje (n = 37; 13,2 proc.); atitinkamai tik 45 pacientų (16,2 proc.) ir 20 pacientų (7,1 proc.) nutraukė visą gydymą dėl nepageidaujamų poveikių. 3–5 laipsnio nepageidaujami poveikiai dėl bet kokios priežasties nustatyti 206 pacientams (74,1 proc.) ir 195 pacientams (69,6 proc.) atitinkamai pembrolizumabo su chemoterapija ir placebo su chemoterapija grupėse. Su gydymu susiję 3–5 laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 157 pacientams

Gydymo šaka	Atvejai, proc.	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)
Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	60,4	17,1 (14,4–19,9)	0,71 (0,58–0,88)
Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	70,1	11,6 (10,1–13,7)	–



Rizikos pacientai	Laikas, mėn.											
Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	278	256	232	203	180	150	119	80	46	14	4	0
Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis	281	245	210	163	137	113	91	61	36	16	3	0

6 pav. Bendrasis išgyvenamumas galutinės analizės metu. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (galutinė analizė^{a,b})

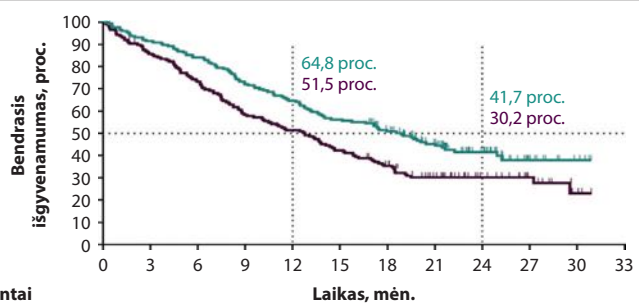
KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2019 m. gegužės 9 d.

Stebėsenos mediana – 14,3 mėn. Buvo pasiektas pirminių vertinamųjų baigčių statistinis reikšmingumas.

^aBendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminės vertinamosios baigtys; ^bKaplan-Meier kreivės.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

Gydymo šaka	PD-L1 TPS ≥ 1 proc.			
	Atvejai, n (proc.)	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)	
Pembrolizumabas + chemoterapija	100 (56,8)	18,9 (14,0–22,2)	0,67 (0,51–0,87)	
Pembrolizumabas + placebo	123 (69,5)	12,8 (9,5–14,7)	–	



Rizikos pacientai	Laikas, mėn.											
Pembrolizumabas + chemoterapija	176	161	148	127	114	99	82	57	32	11	4	0
Pembrolizumabas + placebo	177	150	128	102	90	74	58	40	12	12	3	0

7 pav. Bendrasis išgyvenamumas galutinės analizės metu, esant PD-L1 ≥ 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

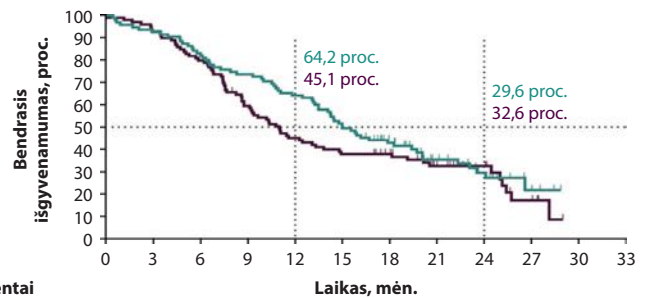
(56,5 proc.) ir 156 pacientams (55,7 proc.), atitinkamai pembrolizumabo su chemoterapija ir placebo su chemoterapija grupėse. 12 pacientų (4,3 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje mirė nuo gydymo sukeltų nepageidaujamų poveikių: sepsis (n =

3), mirtis, nenurodant priežasties (n = 2), širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, kepenų nepakankamumas, nekrozuojantis fascitas, pneumonitas, kraujavimas į plaučius, kvėpavimo nepakankamumas (visi po 1). Placebo su chemoterapija grupėje iš viso buvo penki pacientai, kuriems gydymas sukėlė mirtį (1,8 proc.). Tai buvo septinis šokas (n = 2), pneumonija, ūminė inkstų pažaida ir kraujavimas į plaučius (visų po 1). Imuniniai nepageidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos dažniau nustatyti pembrolizumabo su chemoterapija grupėje (98 pacientai, 35,3 proc.), rečiau – placebo ir chemoterapijos grupėje (25 pacientai, 8,9 proc.). Dėl pneumonito kiekvienoje grupėje buvo registruota po vieną mirtį. Dauguma imuninių nepageidaujamų poveikių ir infuzinių reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio; 37 pacientams (13,3 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos bei devyniems pacientams placebo ir chemoterapijos grupėse (3,2 proc.) pastebėti 3–5 laipsnio imuniniai nepageidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos. Dažniausi imuniniai nepageidaujami poveikiai pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje buvo hipotirozė (n = 34; 12,2 proc.), pneumonitas (n = 23; 8,3 proc.), hipertirozė (n = 19; 6,8 proc.).

APIBENDRINIMAS

Galutinė klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 protokolu analizė patvirtino, kad, skiriant gydymą pembrolizumabu su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu, nustatomas kliniškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo, išgyvenamumo be ligos progresavimo, bendrojo atsako dažnio, atsako trukmės pagerėjimas, lyginant su gydymo grupe, kurioje skirtas placebo su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu negydytiems sergantiesiems metastazavusiu nesmulkiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Vidutinis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje buvo 17,1 mėn. (ankstesnėje analizėje 15,9 mėn.), o tai rodo 5,5 mėn. pagerėjimą, lyginant su placebo ir chemoterapijos grupe (ŠS 0,71). Grupėje, kurioje gydymui skirtas pembrolizumabas su chemoterapija, konstatuotos geresnės baigtys, lyginant ne tik su KEYNOTE-407 tyrimo placebo ir chemoterapijos grupe (daugelis šios grupės pacientų, gavo antros eilės imunoterapiją), bet ir su istorinėmis plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo baigtimis, kai buvo ski-

Gydymo šaka	PD-L1 TPS < 1 proc.		
	Atvejai, n (proc.)	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)
Pembrolizumabas + chemoterapija	64 (67,4)	15,0 (13,2–19,4)	0,79 (0,56–1,11)
Pembrolizumabas + placebo	71 (71,7)	11,0 (8,7–13,8)	–

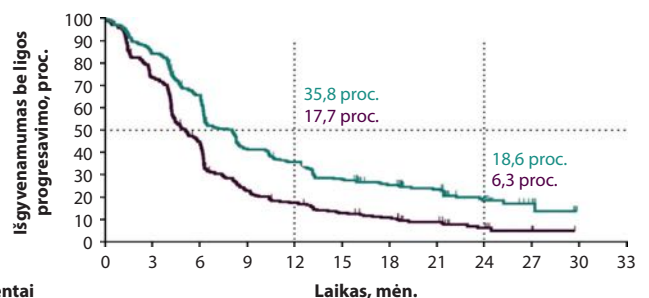


Rizikos pacientai	Laikas, mėn.											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumabas + chemoterapija	95	88	78	70	61	47	34	21	13	3	0	0
Pembrolizumabas + placebo	99	92	79	58	44	37	31	19	13	4	0	0

8 pav. Bendrasis išgyvenamumas galutinės analizės metu, esant PD-L1 < 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

Gydymo šaka	Bendroji populiacija		
	Atvejai, n (proc.)	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)
Pembrolizumabas + chemoterapija	217 (78,1)	8,0 (6,3–8,4)	0,57 (0,47–0,69)
Pembrolizumabas + placebo	252 (89,7)	5,1 (4,3–6,0)	–



Rizikos pacientai	Laikas, mėn.											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumabas + chemoterapija	278	235	179	113	96	75	59	45	25	5	0	0
Pembrolizumabas + placebo	281	204	122	61	46	33	26	17	7	1	0	0

9 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo galutinės analizės metu

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

riama dviejų vaistų chemoterapijos schema platinos pagrindu. Toliau stebint tiriamuosius po trejų metų (angl. *exploratory follow-up*), vidutinei stebėsenos trukmei esant 40,1 mėn., išliko bendrojo išgyvenamumo, išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimo nauda. Daugumai tiriamųjų, kurie gydymui gavo 35 pembrolizumabo kursus, pastebėtas pilnas arba dalinis atsakas (92,7 proc.) į gydymą, ir jie buvo gyvi tyrimo duomenų gavimo datos metu.

Bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas pastebėtas net esant dideliame gydymo šakų persikryžiavimo dažniui –

Farmakoterapija

maždaug pusė placebo ir chemoterapijos grupės pacientų tolesniam gydymui gavo anti-PD-1/PD-L1 vaistų (daugiausia dar šio tyrimo metu, remiantis protokolu).

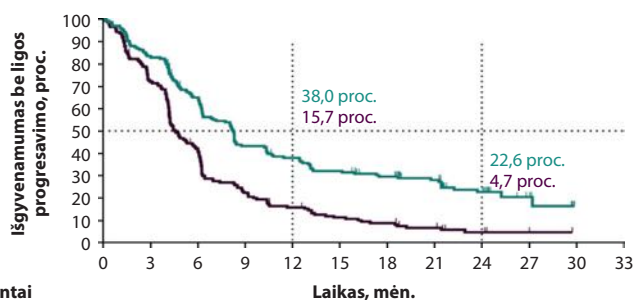
KEYNOTE-407 tyrimas patvirtino, kad gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija yra naujas metastazavusio nesmulkiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

LT-KEY-00157

LITERATŪRA

- 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.
- Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl. Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.
- 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.
- 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.
- U.S. Food and Drug administration. Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: <http://www.fda.gov>.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393:1819–30.
- Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous

Gydymo šaka	PD-L1 TPS ≥ 1 proc.		
	Atvejai, n (proc.)	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)
Pembrolizumabas + chemoterapija	131 (74,4)	8,2 (6,3–10,2)	0,50 (0,39–0,63)
Pembrolizumabas + placebo	162 (91,5)	4,6 (4,2–5,8)	–

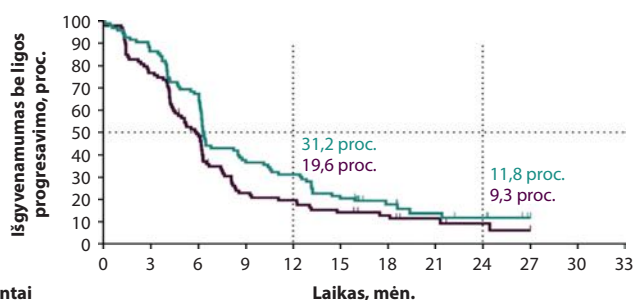


Rizikos pacientai	Laikas, mėn.											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumabas + chemoterapija	176	147	111	74	64	54	46	36	20	5	0	0
Pembrolizumabas + placebo	177	126	72	38	26	18	14	9	4	1	0	0

10 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo galutinės analizės metu, esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

Gydymo šaka	PD-L1 TPS < 1 proc.		
	Atvejai, n (proc.)	Mediana (95 proc. PI), mėn.	RS (95 proc. PI)
Pembrolizumabas + chemoterapija	80 (84,2)	6,3 (6,1–8,5)	0,67 (0,49–0,91)
Pembrolizumabas + placebo	87 (87,9)	5,9 (4,4–6,2)	–



Rizikos pacientai	Laikas, mėn.											
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Pembrolizumabas + chemoterapija	95	82	64	35	29	19	11	7	5	0	0	0
Pembrolizumabas + placebo	99	76	48	21	18	13	10	6	3	0	0	0

11 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo galutinės analizės metu, esant PD-L1 raiškai < 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

- cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(9):2443–51.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:2040–51.
 - Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic Ssuamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10):1657–69.
 - Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2):228–47.