

# Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas atezolizumabu: atnaujinti IMpower110 tyrimo bendrojo išgyvenamumo duomenys

ATEZOLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: UPDATED OVERALL SURVIVAL ANALYSIS FROM IMPOWER110

NERINGA VAGULIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Atezolizumabas – tai programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) inhibitorius, kuris patvirtintas pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPPV) gydymui, kuomet navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir nerandama anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijos arba epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijos. Klinikinio tyrimo IMpower110 duomenimis, šiems pacientams monoterapija atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę nei gydymas chemoterapija platinos pagrindu. Šiame straipsnyje pateikiami atnaujinti klinikinio tyrimo IMpower110 bendrojo išgyvenamumo trukmės duomenys pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPPV, kuomet navikiniame audinyje nustatyta neaukšta PD-L1 raiška ir skirtas gydymas atezolizumabu, lyginant su gydymu chemoterapija, bei atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys, kuomet nustatyta aukšta PD-L1 raiška.

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

**Summary.** Atezolizumab is a programmed death protein ligand 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy when tumor expresses a 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. IMpower110 previously revealed significant overall survival (OS) benefits with atezolizumab versus platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression. We present the final OS analysis in lower PD-L1 expression groups and updated exploratory analysis in the high PD-L1 expression group.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.972>

## IVADAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų, nulemianti didžiausią mirtingumą, ne tik Lietuvoje bet ir pasaulyje [1]. Nepaisant diagnostikos metodų tobulėjimo, didžiąjai daliai pacientų nustatomas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plaučių vėžys, kai reikalingas sisteminis plaučių vėžio gydymas (chemoterapija, taikinių terapija arba imunoterapija). Programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) ir programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PDL-1) inhibitoriai, sutrumpintai dažniau vadinami imunoterapija, yra naujas išplitusio NSLPPV gydymo standartas, kuomet navikiniame audinyje nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, kuris skiriamas kaip

monoterapija arba kartu su chemoterapija bei derinyje su angiogenezės inhibitoriumi bevacizumabu arba be jo, žymiai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į gydymą ir yra gerai toleruojamas [2–10]. IMpower110 klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPPV, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), gydymas PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę nei gydymas chemoterapija platinos pagrindu (20,2 mėn., palyginus su 13,1 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,59;  $p = 0,01$ ) [11]. Remiantis IMpower110 tyrimo duomenimis, Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) bei Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines*

# Farmakoterapija

Agency, EMA) patvirtino atezolizumabo monoterapiją lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, esant aukštai PD-L1 raiškai ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos.

Deja, IMpower110 tyrimo galutinių bendrojo išgyvenamumo duomenų, skiriant gydymą atezolizumabu sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška ( $\geq 5$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) arba bet kokia PD-L1 raiška ( $\geq 1$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) bei nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos, nebuvo pateikta. Šiame straipsnyje šalia kitų duomenų taip pat pateikiami atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys, kuomet nustatyta aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos.

## IMpower110 TYRIMAS

Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IMpower110 metu buvo vertintas atezolizumabo, PD-L1 inhibitoriaus, veiksmingumas ir saugumas skiriant jį pirmos eilės gydymui monoterapija sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu [11]. Į šį klinikinį tyrimą įtraukti sergantieji metastazavusiu NSLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę yra 0–1 balai, prieš tai neskirtas gydymas chemoterapija ir randomizuoti santykiu 1 su 1 į dvi gydymo grupes, atliekant vertinimą atsižvelgiant į lytį (vyrai ir moterys), funkcinę būklę pagal ECOG (0 ir 1), histologiją (neplokščiųjų ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma) ir PD-L1 reikšmę ( $\geq 1$  proc. PD-L1 navikinių ląstelių arba bet koks PD-L1 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių ir  $< 1$  proc. PD-L1 navikinių ląstelių arba  $\geq 1$  proc. PD-L1 naviką infiltruojančių imuninių ląstelių). Sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikinia-

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

Charakteristika	Bet kokia PD-L1 raiška		Aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška		Aukšta PD-L1 raiška	
	Atezolizumabas (n = 277)	Chemoterapija (n = 277)	Atezolizumabas (n = 166)	Chemoterapija (n = 162)	Atezolizumabas (n = 107)	Chemoterapija (n = 98)
Amžius, metai						
Mediana	64	65	63	65	63	66
Intervalas	30–81	30–87	33–81	33–87	33–79	33–87
Grupės pagal amžių, metai, n (proc.)						
< 65	143 (51,6)	134 (48,4)	93 (56,0)	76 (46,9)	59 (55,1)	43 (43,9)
65–74	106 (38,3)	117 (42,2)	50 (30,1)	75 (46,3)	33 (30,8)	47 (48,0)
> 74	28 (10,1)	26 (9,4)	23 (13,9)	11 (6,8)	15 (14,0)	8 (8,2)
Lytis, n (proc.)						
Vyrai	196 (70,8)	193 (69,7)	122 (73,5)	107 (66,0)	79 (73,8)	64 (65,3)
Moterys	81 (29,2)	84 (30,3)	44 (26,5)	55 (34,0)	28 (26,2)	34 (34,7)
Rasė, n (proc.)						
Baltieji	227 (81,9)	240 (86,6)	133 (80,1)	139 (85,8)	87 (81,3)	82 (83,7)
Azijiečiai	45 (16,2)	30 (10,8)	31 (18,7)	20 (12,3)	20 (18,7)	15 (15,3)
Afroamerikiečiai	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Įvairių	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nežinoma	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,6)	3 (1,9)	0 (0,0)	1 (1,0)
Regionas, n (proc.)						
Europa	209 (75,5)	225 (81,2)	118 (71,1)	131 (80,9)	76 (71,0)	77 (78,6)
Ramiojo vandenyno, Azija	44 (15,9)	29 (10,5)	31 (18,7)	19 (11,7)	20 (18,7)	14 (14,3)
Pietų Amerika	15 (5,4)	16 (5,8)	11 (6,6)	7 (4,3)	6 (5,6)	5 (5,1)
Šiaurės Amerika	9 (3,2)	7 (2,5)	6 (3,6)	5 (3,1)	5 (4,7)	2 (2,0)
Funkcinė būklė pagal ECOG, n (proc.)						
0	97 (35,0)	103 (37,2)	60 (36,1)	63 (38,9)	35 (32,7)	39 (39,8)
1	180 (65,0)	174 (62,8)	106 (63,9)	99 (61,1)	72 (67,3)	59 (60,2)
Rūkymas, n (proc.)						
Niekada nerūkę	37 (13,4)	35 (12,6)	21 (12,7)	17 (10,5)	9 (8,4)	15 (15,3)
Rūkaliai	74 (26,7)	81 (29,2)	38 (22,9)	52 (32,1)	20 (18,7)	29 (29,6)
Buvę rūkaliai	166 (59,9)	161 (58,1)	107 (64,5)	93 (57,4)	78 (72,9)	54 (55,1)
Histologija, n (proc.)						
Neplokščiųjų ląstelių	192 (69,3)	193 (69,7)	122 (73,5)	116 (71,6)	80 (74,8)	75 (76,5)
Plokščiųjų ląstelių	85 (30,7)	84 (30,3)	44 (26,5)	46 (28,4)	27 (25,2)	23 (23,5)

# Farmakoterapija

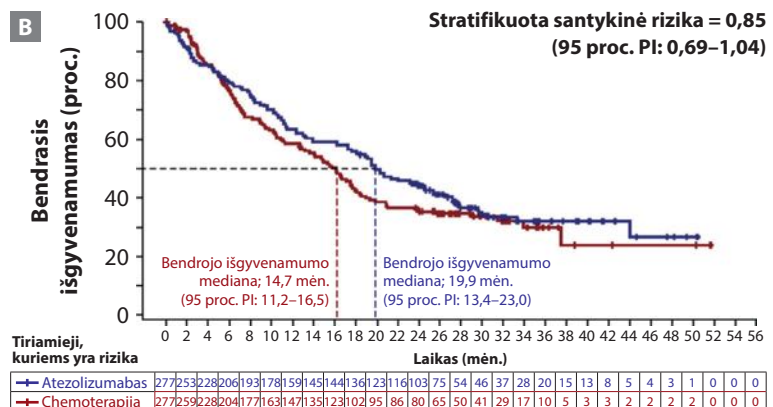
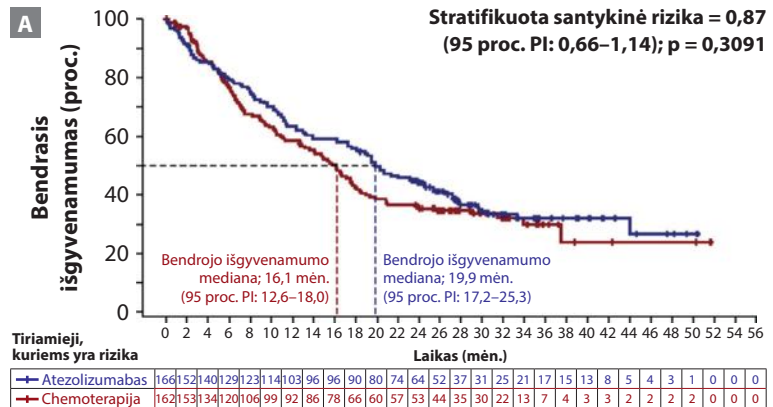
me audinyje nerasta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų, skirtas gydymas atezolizumabu 1200 mg kas 21 dieną arba skirta chemoterapija platinos pagrindu (4–6 kursai). Sergantiesiems neplokščiųjų ląstelių karcinoma skirtas gydymas cisplatinu arba karboplatinu kartu su pemetreksedu (4 kursai), vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą pemetreksedu, sergantiesiems ploščiuųjų ląstelių karcinoma skirtas gydymas cisplatinu arba karboplatinu kartu su gemcitabinu (6 kursai).

Pagrindinis IMpower110 tyrimo tikslas – bendrasis išgyvenamumas, atsižvelgiant į PD-L1 raišką: aukšta PD-L1 ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), vidutinė ir aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 5$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir bet kokia PD-L1 raiška ( $\geq 1$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių). 2015 m. liepos mėn. – 2018 m. vasario mėn. į šį klinikinį tyrimą įtraukti 572 sergantieji metastazavusiu NSLPV, iš jų 285 skirtas gydymas atezolizumabu, 287 skirta chemoterapija. Aštuoniolika sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatytos EGFR geno mutacijos arba ALK translokacijos, į galutinę tyrimo analizę neįtraukti. Tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

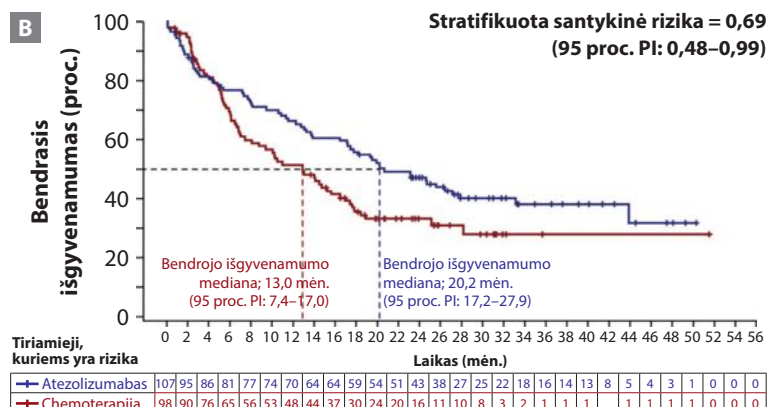
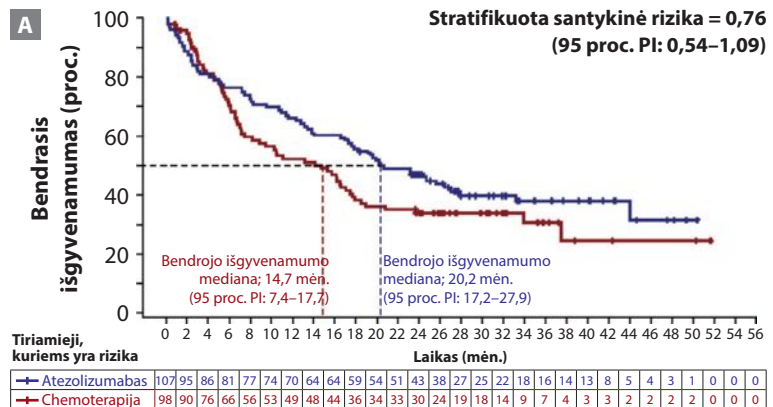
## VEIKSMINGUMO REZULTATAI

205 sergantiesiems metastazavusiu NSLPV navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), iš jų 107 pacientams skirtas gydymas atezolizumabu ir 98 pacientams skirta chemoterapija platinos pagrindu; 328 sergantiesiems metastazavusiu NSLPV navikiniame audinyje nustatyta aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška ( $\geq 5$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), iš jų 166 pacientams, skirtas gydymas atezolizumabu ir 162 pacientams skirta chemoterapija platinos pagrindu.

Po tarpinės duomenų analizės, atlikus papildomą 17 mėn. pacientų stebėseną, sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta vidutinė arba aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 5$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė reikšmin-



1 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė: A – aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška ( $\geq 5$  proc.); B – bet kokia PD-L1 raiška ( $\geq 1$  proc.)



2 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė: A – aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc.) (pirminiai duomenys); B – aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc.) (atnaujinti duomenys)

gai nesiskyrė nuo sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta chemoterapija (stratifikuota santykinė rizika – 0,87, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 0,66–1,14,  $p = 0,3091$ ; mediana = 19,9, palyginus su 16,1 mėn.) (1 pav. A). Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta bet kokia PD-L1 raiška ( $\geq 1$  proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana – 18,9 mėn. ir 14,7 mėn., kuriems skirtas gydymas chemoterapija (stratifikuotas santykinė rizika 0,85, 95 proc. PI: 0,69–1,04) (1 pav. B). Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė išliko reikšmingai ilgesnė, lyginant su gydymu chemoterapija (stratifikuota santykinė rizika – 0,76, 95 proc. PI: 0,54–1,09; mediana = 20,2, palyginus su 14,7 mėn.) (2 pav. A).

Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) 3,7 proc. atezolizumabo grupėje, 34,7 proc. chemoterapijos grupėje skirta imunoterapija ne klinikinio tyrimo ribose. Atnaujinus bendrojo išgyvenamumo duomenis su skirta imunoterapija ne klinikinio tyrimo ribose, sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė – 20,2 mėn., lyginant su gydymu chemoterapija 14,7 mėn. (santykinė rizika – 0,69, 95 proc. PI: 0,48–0,99) (2 pav. B).

Pacientams, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, visose PD-L1 grupėse (aukštos PD-L1 raiškos grupė, vidutinės-aukštos PD-L1 raiškos grupė, bet kokios PD-L1 raiškos grupė) išgyvenamumas be ligos progresavimo reikšmingai ilgesnis gydant atezolizumabu nei chemoterapija (2 lentelė). Atezolizumabo nauda nustatyta aukštos PD-L1 raiškos grupėje: išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 8,2 mėn., palyginus su 5,0 mėn., (stratifikuota santykinė rizika – 0,59, 95 proc. PI: 0,43–0,81) ir vienerius metus be ligos progresavimo išgyveno 39,2 proc. ir 19,2 proc. atitinkamai atezolizumabo ir chemoterapijos grupėse. Bendrojo atsako į gydymą dažnis didesnis aukštos PD-L1 raiškos grupės pacientams skiriant gydymą atezolizumabu nei chemoterapija, o atsako trukmės mediana ilgesnė visose tiriamosiose grupėse skiriant gydymą atezolizumabu nei chemoterapija (2 lentelė).

## SAUGUMAS

Klinikinio tyrimo IMpower110 metu nepageidaujami poveikiai nustatyti 92,0 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 95,1 proc. pacientų,

**2 lentelė. Atsako į gydymą dažnis ir išgyvenamumas be ligos progresavimo**

	Atezolizumabas	Chemoterapija
<b>Aukšta PD-L1 raiška</b>		
Mediana IBLP, mėn.	8,2	5,0
SR (95 proc. PI)	0,59 (0,43–0,81)	
1 metų IBLP, proc.	39,2	19,2
2 metų IBLP, proc.	25,7	7,9
Objektyviai patvirtintas atsakas (95 proc. PI), proc.	40,2 (30,8–50,1)	28,6 (19,9–38,6)
Atsako trukmės mediana (min.–maks.), mėn.	38,9 (2,8–46,3*)	8,3 (2,6–30,0*)
<b>Aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška</b>		
Mediana IBLP, mėn.	7,3	5,5
SR (95 proc. PI)	0,64 (0,50–0,82)	
1 metų IBLP, proc.	37,0	17,7
2 metų IBLP, proc.	22,0	6,3
Objektyviai patvirtintas atsakas (95 proc. PI), proc.	33,7 (26,6–41,5)	32,1 (25,0–39,9)
Atsako trukmės mediana (min.–maks.), mėn.	38,9 (2,8–46,3*)	5,8 (2,6–31,2*)
<b>Bet kokios PD-L1 raiška</b>		
Mediana IBLP, mėn.	5,8	5,6
SR (95 proc. PI)	0,72 (0,60–0,86)	
1 metų IBLP, proc.	32,8	17,5
2 metų IBLP, proc.	18,6	5,2
Objektyviai patvirtintas atsakas (95 proc. PI), proc.	31,4 (26,0–37,2)	32,1 (26,7–38,0)
Atsako trukmės mediana (min.–maks.), mėn.	26,3 (2,1–46,3*)	5,7 (2,4–31,2*)

n – tiriamųjų skaičius; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; SR – santykinė rizika; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas. \*Cenzūruota populiacija.

kuriems skirta chemoterapija (3 lentelė). 3 arba 4 laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 33,9 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 53,2 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija (3 lentelė). Dažniausiai 3–4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: anemija, neutropenija ir trombocitopenija ir visi šie nepageidaujami poveikiai dažniau pasireiškė pacientams, kuriems gydymui skirta chemoterapija. Sunkūs nepageidaujami poveikiai nustatyti atitinkamai 31,8 proc. ir 29,3 proc. [12]. Nustatytas vienas 5 laipsnio nepageidaujamas poveikis, nesusijęs su imuninės sistemos aktyvinimu (vienas pacientas, kuriam skirtas gydymas atezolizumabu, mirė prasidėjus plaučių edemai). Su gydymu susijusių mirties atvejų nustatyta 12 (4,2 proc.) pacientų, kuriems skirtas atezolizumabas, ir 11 (4,2 proc.) pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija (3 lentelė).

Nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvinimu, nustatyti 46,2 proc. pacientų,

# Farmakoterapija

kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, bei 18,3 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija. 3 arba 4 laipsnio nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvinimu, nustatyti atitinkamai 8,7 proc. ir 1,5 proc. 5 laipsnio nepageidaujamų poveikių, susijusių su imuninės sistemos aktyvinimu, nenustatyta [12].

## APIBENDRINIMAS

Atnaujinti IMpower110 tyrimo duomenys dar kartą patvirtino atezolizumabo naudą pirmos eilės gydymui sergantiesiems metastazavusiu NSLPPV, nustačius navikinėse ląstelėse aukštą PD-L1 raišką ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), nenustačius EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos. Šis gydymas lemia reikšmingai ilgesnę bendrąją išgyvenamumą trukmę ir yra gerai toleruojamas.

Remiantis IMpower110 tyrimo duomenimis, JAV FDA bei EMA patvirtino monoterapiją PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPPV pirmos eilės gydymui, esant aukštai PD-L1 raiškai ( $\geq 50$  proc. navikinių ląstelių arba  $\geq 10$  proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos. Tikimasi, jog pagal minėtą indikaciją atezolizumabas taps prieinamas šių pacientų gydymui ir Lietuvoje.

*Straišnio publikaciją remia farmacijos kompanija „Roche Lietuva“.  
M-LT-00000719*

## LITERATŪRA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
- 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;375:1823–33.
- 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.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümmüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040–51.
- 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;378:2288–301.
- Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised,

**3 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai**

Nepageidaujami poveikiai	Atezolizumabas (n = 286)			Chemoterapija (n = 263)		
	Visi laipsniai	3/4 laipsnio	5 laipsnio	Visi laipsniai	3/4 laipsnio	5 laipsnio
Visi nepageidaujami poveikiai	263 (92,0)	97 (33,9)	12 (4,2)	250 (95,1)	140 (53,2)	11 (4,2)
Anemija	49 (17,1)	5 (1,7)	0	127 (48,3)	50 (19,0)	0
Sumažėjęs apetitas	49 (17,1)	2 (0,7)	0	51 (19,4)	0	0
Bendrasis silpnumas	44 (15,4)	3 (1,0)	0	47 (17,9)	6 (2,3)	0
Karščiavimas	43 (15,0)	0	0	25 (9,5)	1 (0,4)	0
Pykinimas	42 (14,7)	1 (0,3)	0	89 (33,8)	5 (1,9)	0
Vidurių užkietėjimas	41 (14,3)	3 (1,0)	0	59 (22,4)	2 (0,8)	0
Astenija	40 (14,0)	2 (0,7)	0	47 (17,9)	5 (1,9)	0
Pneumonija	22 (7,7)	10 (3,5)	0	20 (7,6)	11 (4,2)	1 (0,4)
Hiponatremija	19 (6,6)	8 (2,8)	0	12 (4,6)	6 (2,3)	0
Trombocitopenija	8 (2,8)	1 (0,3)	0	45 (17,1)	20 (7,6)	0
Neutropenija	5 (1,7)	2 (0,7)	0	74 (28,1)	46 (17,5)	0
Hiperkalemija	13 (4,5)	7 (2,4)	0	10 (3,8)	4 (1,5)	0
Mirtis	1 (0,7)	0	2 (0,7)	3 (1,1)	0	3 (1,1)
Sumažėjęs trombocitų skaičius	1 (0,3)	0	0	22 (8,4)	11 (4,2)	0
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	0	0	0	19 (7,2)	10 (3,8)	0
Febrili neutropenija	0	0	0	9 (3,4)	9 (3,4)	0

Santrumpos: n – tiriamųjų skaičius.

- open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819–30.
- West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous nonsmall-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924–37.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020–31.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198–211.
- Sezer A, Kilickap S, Gümmüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397:592–604.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1328–39.
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Nov;16(11):1872–82.