

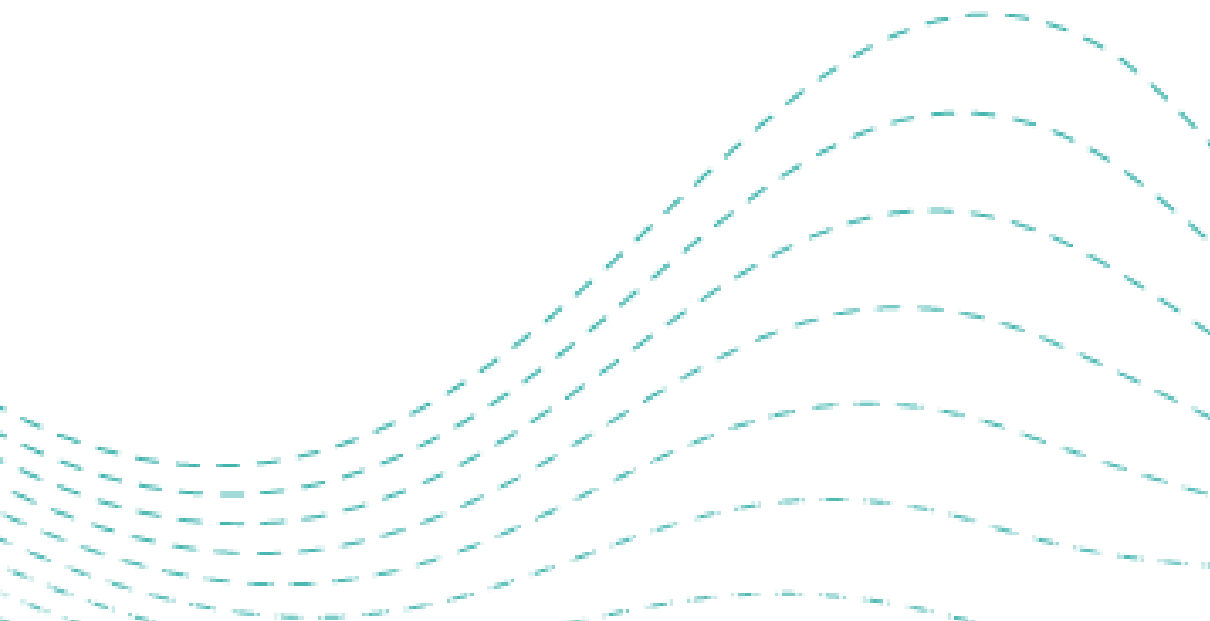


CAPÍTULO 15

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al*; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(22):2078-92.

por **Clarissa Baldotto**

Diretora de Cuidado Integrado do Oncologia D'Or; presidente do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT); diretora da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)



ABSTRACT

BACKGROUND

First-line therapy for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) that lacks targetable mutations is platinum-based chemotherapy. Among patients with a tumor proportion score for programmed death ligand 1 (PD-L1) of 50% or greater, pembrolizumab has replaced cytotoxic chemotherapy as the first-line treatment of choice. The addition of pembrolizumab to chemotherapy resulted in significantly higher rates of response and longer progression-free survival than chemotherapy alone in a phase II trial.

METHODS

In this double-blind, phase III trial, we randomly assigned (in a 2:1 ratio) 616 patients with metastatic non-squamous NSCLC without sensitizing EGFR or ALK mutations who had received no previous treatment for metastatic disease to receive pemetrexed and a platinum-based drug plus either 200mg of pembrolizumab or placebo every three weeks for four cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. Crossover to pembrolizumab monotherapy was permitted among the patients in the placebo-combination group who had verified disease progression. The primary end points were overall survival and progression-free survival, as assessed by blinded, independent central radiologic review.

RESULTS

After a median follow-up of 10.5 months, the estimated rate of overall survival at 12 months was 69.2% (95% CI; 64.1-73.8) in the pembrolizumab-combination group versus 49.4% (95% CI; 42.1-56.2) in the placebo-combination group (hazard ratio for death, 0.49; 95% CI; 0.38-0.64; $p < 0.001$). Improvement in overall survival was seen across all PD-L1 categories that were evaluated. Median progression-free survival was 8.8 months (95% CI; 7.6-9.2) in the pembrolizumab-combination group and 4.9 months (95% CI; 4.7-5.5) in the placebo-combination group (hazard ratio for disease progression or death, 0.52; 95% CI; 0.43-0.64; $p < 0.001$). Adverse events of grade 3 or higher occurred in 67.2% of the patients in the pembrolizumab-combination group and in 65.8% of those in the placebo-combination group.

CONCLUSIONS

In patients with previously untreated metastatic non-squamous NSCLC without EGFR or ALK mutations, the addition of pembrolizumab to standard chemotherapy of pemetrexed and a platinum-based drug resulted in significantly longer overall survival and progression-free survival than chemotherapy alone.

ANÁLISE DO ESTUDO

A utilização dos inibidores de *checkpoint* imunológico mudou completamente o cenário do tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado. Porém, as altas taxas de resposta e de benefício em sobrevida, alcançados com o uso de agentes anti-PD-1 e anti-PD-L1 isolados, são mais pronunciadas em pacientes com alta expressão de PD-L1 por imuno-histoquímica.

Pacientes que apresentam PD-L1 negativo ou intermediário (1% a 49%) e ainda uma parcela dos alto expressores necessitavam de outra estratégia para melhorar os resultados e vencer a resistência primária. Nesse sentido, a publicação do estudo KEYNOTE-189 mudou novamente o cenário do tratamento, adicionando a imunoterapia à combinação de quimioterapia baseada em platina¹.

Trata-se de um estudo de fase III, duplo-cego, que randomizou 616 pacientes (na proporção 2:1), com CPNPC avançado de histologia não escamosa, sem terapia prévia, para receber quimioterapia baseada em platina e pemetrexede (com manutenção de pemetrexede) combinada a pembrolizumabe na dose fixa de 200mg IV a cada 21 dias ou placebo por até 35 ciclos. A presença de mutações em EGFR ou ALK era um critério de exclusão¹.

Na primeira publicação, em 2018, com um seguimento mediano de 10,5 meses, houve benefício de sobrevida global (SG) em 12 meses (69,2 % *versus* 49,4%; HR=0,49; IC de 95% 0,38-0,64; $p<0,001$) com o uso da imunoterapia, independentemente da expressão de PD-L1. A taxa de resposta objetiva (TRO) e a sobrevida livre de progressão (SLP) também foram superiores. A taxa de eventos adversos foi ligeiramente superior no grupo experimental, mas todos os eventos já eram conhecidos, manejáveis e sem um efeito aditivo na combinação¹.

Este estudo já apresenta atualizações com seguimento mais longo. Em 2023, foram publicados os resultados do seguimento de cinco anos, mostrando manutenção do benefício, com 19,4% dos pacientes do grupo experimental vivos, comparados com 11,3% do grupo placebo. A SG em cinco anos manteve um HR de 0,6 (IC de 95%; 0,5-0,72) e a SLP, um HR de 0,5 (IC de 95%; 0,42-0,6)².

Em semelhança ao KEYNOTE-189, outros estudos que utilizaram a estratégia de combinação de imunoterapia e quimioterapia seguiram mostrando benefício consistente de TRO, SLP e SG para a combinação, para todos os tipos histológicos e para todos os níveis de expressão de PD-L1, quando comparado com quimioterapia isolada (tabela 1)³⁻⁵.

A comparação de imunoterapia e quimioterapia com imunoterapia isolada em pacientes com PD-L1 > 50% não foi estudada em estudos randomizados de fase III, permanecendo para essa população as duas possibilidades de tratamento. Atualmente, a combinação de quimioterapia baseada em platina com inibidores

de *checkpoint* é o tratamento mais utilizado para pacientes com doença avançada sem mutações genéticas ativadoras.

Tabela 1. Estudos sobre a estratégia de combinar imunoterapia e quimioterapia^{1,3-5}

Estudo	Drogas	Histologia	TRO	SG mediana
KEYNOTE-189 ¹	Pembrolizumabe + platina + pemetrexede	Não escamosa	48% <i>versus</i> 19,4%	23 meses <i>versus</i> 11,3 meses HR=0,66
IMPOWER-150 ³	Atezolizumabe + bevacizumabe + carbo-platina + paclitaxel	Não escamosa	63% <i>versus</i> 48%	19,2 meses <i>versus</i> 14,7 meses HR=0,78
KEYNOTE-407 ⁴	Pembrolizumabe + platina + paclitaxel	Escamosa	57,9% <i>versus</i> 38,4%	15,9 <i>versus</i> 11,3 meses HR=0,64
EMPOWER-LUNG 3 ⁵	Cemiplimabe + platina + quimioterapia	Todas	43,3% <i>versus</i> 22,7%	21,9 meses <i>versus</i> 13 meses HR=0,71

MENSAGEM FINAL

O estudo KEYNOTE-189 foi o primeiro a demonstrar o benefício da combinação de quimioterapia baseada em platina com imunoterapia no cenário da doença avançada. O uso de agentes anti-PD1 e anti-P-D-L1 passou a ser obrigatório, independentemente da expressão de PD-L1 na ausência de mutações genéticas ativadoras. A imunoterapia passou a ser, portanto, a principal estratégia de tratamento para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S *et al*; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2078-92.

2. Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G *et al*. Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol*. 2023;41(11):1992-8.

3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F *et al*; Impower150 Study Group. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288-301.

4. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D *et al*; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2040-51.

5. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T *et al*. Cemiplimab plus chemotherapy *versus* chemotherapy alone in non-small-cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. *Nat Med*. 2022;28(11):2374-80.