

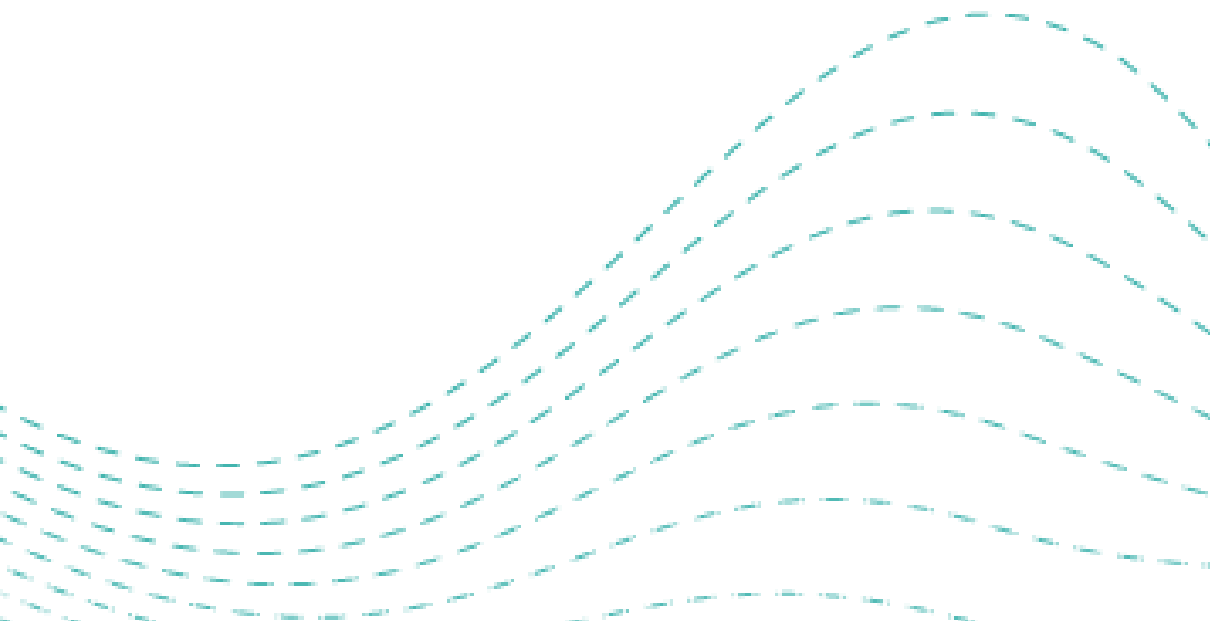


CAPÍTULO 14

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.

por **Aknar Calabrich**

Oncologista da AMO/DASA; mestre em Oncologia pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz); membro do Comitê de Tórax da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (Sboc); membro do Comitê de Educação do Grupo Brasileiro de Oncologia Torácica (GBOT)



ABSTRACT

BACKGROUND

Pembrolizumab is a humanized monoclonal antibody against programmed death 1 (PD-1) that has antitumor activity in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), with increased activity in tumors that express programmed death ligand 1 (PD-L1).

METHODS

In this open-label, phase III trial, we randomly assigned 305 patients who had previously untreated advanced NSCLC with PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells and no sensitizing mutation of the epidermal growth factor receptor gene or translocation of the anaplastic lymphoma kinase gene to receive either pembrolizumab (at a fixed dose of 200mg every three weeks) or the investigator's choice of platinum-based chemotherapy. Crossover from the chemotherapy group to the pembrolizumab group was permitted in the event of disease progression. The primary end point, progression-free survival, was assessed by means of blinded, independent, central radiologic review. Secondary end points were overall survival, objective response rate, and safety.

RESULTS

Median progression-free survival was 10.3 months (95% CI; 6.7-not reached) in the pembrolizumab group versus 6 months (95% CI; 4.2-6.2) in the chemotherapy group (hazard ratio for disease progression or death, 0.50; 95% CI; 0.37-0.68; $p<0.001$). The estimated rate of overall survival at six months was 80.2% in the pembrolizumab group versus 72.4% in the chemotherapy group (hazard ratio for death, 0.60; 95% CI; 0.41-0.89; $p=0.005$). The response rate was higher in the pembrolizumab group than in the chemotherapy group (44.8% versus 27.8%), the median duration of response was longer (not reached; 1.9-14.5 meses versus 6.3 months; 2.1-12.6), and treatment-related adverse events of any grade were less frequent (occurring in 73.4% versus 90% of patients), as were grade 3, 4, or 5 treatment-related adverse events (26.6% versus 53.3%).

CONCLUSIONS

In patients with advanced NSCLC and PD-L1 expression on at least 50% of tumor cells, pembrolizumab was associated with significantly longer progression-free and overall survival and with fewer adverse events than was platinum-based chemotherapy.

ANÁLISE DO ESTUDO

Por muitas décadas, o tratamento do câncer de pulmão não tinha nenhuma forma de seleção, exceto estadiamento e histologia do tumor. Com a chegada da era da Medicina de Precisão, pacientes com alterações moleculares acionáveis, como EGFR e ALK, puderam experimentar importantes ganhos na sobrevida e na qualidade de vida. Entretanto, para os pacientes sem mutações acionáveis, os regimes à base de platina continuavam como tratamento padrão, com taxas de resposta de apenas 15% a 30% na primeira linha, sendo menor ainda no resgate com taxanos em segunda linha.

Nesse contexto, o entendimento do microambiente tumoral, assim como do sistema imunológico na regulação da sobrevivência e no crescimento do câncer, permitiu o desenvolvimento de drogas capazes de ativar o sistema imunológico contra o câncer. O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a interação entre PD-1 e seus ligantes, PD-L1 e PD-L2, ativando, assim, os linfócitos T no combate ao câncer. Os benefícios dessa classe de drogas no câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) avançado já tinham sido demonstrados em pacientes previamente tratados nos estudos KEYNOTE-010¹ e do CheckMate-057², que compararam o pembrolizumabe e o nivolumabe, respectivamente, *versus* docetaxel, com ganhos importantes na taxa de resposta e na SG desses pacientes, além da identificação do PDL-1 como o biomarcador de benefício dessas drogas.

O KEYNOTE-024 examinou 1.934 pacientes com CPNPC para elegibilidade, sendo que 30,2% das amostras expressaram PD-L1 $\geq 50\%$ das células por imuno-histoquímica. No final, 305 foram randomizados para receber pembrolizumabe (n=154) ou quimioterapia (n=151), que mais comumente incluía carboplatina + pemetrexede (n=67). A idade mediana dos pacientes no braço do pembrolizumabe foi de 64,5 anos e a maioria era do sexo masculino (59,7%). A histologia mais comum foi não escamosa (81,2%). As características dos pacientes foram bem equilibradas entre os braços, exceto o tabagismo (nunca fumaram eram 12,6% *versus* 3,2%) e a incidência de metástases cerebrais (6,6% *versus* 11,7%) no braço da quimioterapia *versus* pembrolizumabe, respectivamente. No entanto, essas diferenças não foram consideradas estatisticamente significativas³.

A SLP em seis meses foi de 62,1% no pembrolizumabe *versus* 50,3% na quimioterapia. Esse benefício permaneceu consistente em todos os subgrupos, incluindo os tipos histológicos escamoso e não escamoso. Todos os outros desfechos foram favoráveis à imunoterapia, como SG estimada em seis meses, taxa de resposta objetiva e duração da resposta³.

Com a atualização dos dados de cinco anos, a SG foi duas vezes mais elevada para os pacientes que receberam pembrolizumabe (31,9%; n=154) *versus* quimioterapia (16,3%; n=151); a SG mediana foi de 26,3 meses *versus* 13,4 meses, respectivamente, com redução do risco de morte em 38% (HR=0,62; IC de 95%; 0,48-0,81). Dos pacientes que completaram dois anos de tratamento com pembrolizumabe (n=39/154), 81,4% estavam vivos aos cinco anos e quase metade (46%) permaneceu livre de tratamento, dado sem precedente na literatura⁴.

O perfil de toxicidade do pembrolizumabe se mostrou melhor do que a quimioterapia, com menos eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento (73,4% *versus* 90%, respectivamente). Os EAs mais comuns relacionados ao tratamento com pembrolizumabe foram diarreia (14,3%), fadiga (10,4%) e pirexia (10,4%). Já com a quimioterapia, os EAs mais comuns foram anemia (44%), náusea (43,3%) e fadiga (28,7%). EAs imunomediados ocorreram em 29,2% daqueles tratados com pembrolizumabe *versus* 4,7% daqueles no braço de quimioterapia. Os EAs de grau 3 a 5 foram significativamente menos comuns com pembrolizumabe (26,6%) em comparação com a quimioterapia (53,3%) e houve descontinuação do tratamento em 7,1% dos pacientes no braço do pembrolizumabe *versus* 10,7% daqueles que receberam quimioterapia. Com isso, o pembrolizumabe se mostrou uma droga mais ativa e menos tóxica do que a quimioterapia baseada em platina³.

Outros estudos continuaram demonstrando o benefício da imunoterapia isolada nesse cenário, em pacientes com PD-L1 positivo por imuno-histoquímica (tabela 1)^{3,5-7}.

Tabela 1. Principais estudos clínicos para CPNPC avançado com imunoterapia isolada em primeira linha^{3,5-7}

Estudo	Drogas	Biomarcador PD-L1	SLP mediana	SG mediana
KEYNOTE-024 ³	Pembrolizumabe	PD-L1 ≥ 50%	10,3 meses <i>versus</i> 6 meses HR=0,50	26,3 meses <i>versus</i> 13,4 meses HR=0,62
KEYNOTE-042 ⁵	Pembrolizumabe	PD-L1 ≥ 1%	5,6 meses <i>versus</i> 6,8 meses HR=1,03	16,7 meses <i>versus</i> 12,1 meses HR=0,81
EMPOWER-LUNG 01 ⁶	Cemiplimabe	PD-L1 ≥ 50%	8,2 meses <i>versus</i> 5,7 meses HR=0,54	Não alcançado <i>versus</i> 14,2 meses HR=0,57
IMPOWER 110 ⁷	Atezolizumabe	Sem seleção	8,1 meses <i>versus</i> 5 meses* HR=0,63	20,2 meses <i>versus</i> 13,1 meses* HR=0,59

* Somente pacientes com PD-L1 ≥ 50%

MENSAGEM FINAL

O estudo KEYNOTE-024 é um marco na Oncologia Torácica porque demonstrou o benefício da imunoterapia (com agentes anti-PD1 e anti-PD-L1) em primeira linha de câncer de pulmão metastático, com excelente perfil de toxicidade, estabelecendo um novo padrão de tratamento para pacientes com alta expressão de PD-L1. Também confirmou o papel da expressão positiva de PD-L1 como biomarcador para imunoterapia.

REFERÊNCIAS

1. Herbst RS, Baas P, Kim DW *et al*. Pembrolizumab *versus* docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
2. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L *et al*. Nivolumab *versus* docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab *versus* chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG *et al*. Five-year outcomes with pembrolizumab *versus* chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50 . *J Clin Oncol*. 2021;39(21):2339-49.
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I *et al*; KEYNOTE-042 Investigators. 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(10183):1819-30.
6. Sezer A, Kilickap S, Gümüş 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(10274):592-604.
7. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F *et al*. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328-39.