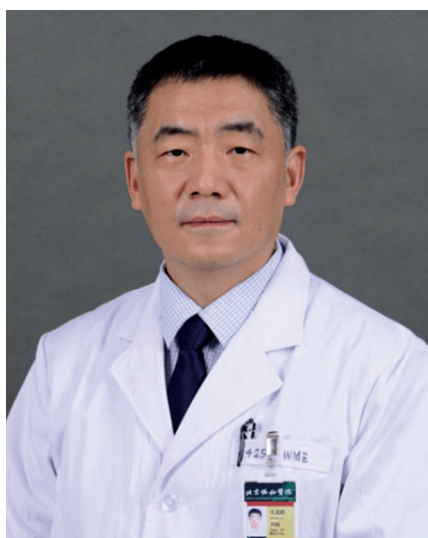


基于 KEYNOTE-042 研究 PD-L1 \geq 1% 的 NSCLC 患者使用帕博利珠单抗或化疗作为一线治疗的 5 年结局

评价者: 王孟昭

(北京协和医院呼吸与危重症医学科, 北京 100730)



王孟昭, 北京协和医院呼吸与危重症医学科主任, 主任医师, 博士研究生导师, 肺癌中心负责人, 多年从事肺癌的多学科综合治疗和支气管镜的诊断和治疗。兼任北京肿瘤防治研究会副会长, 中国医药教育协会胸部肿瘤专委会副主任委员, 中华医学会呼吸分会肺癌学组成员, 老年肿瘤协会委员, 中国医师协会肿瘤分会委员, 中国抗癌协会化疗专业委员会委员, 《Asia Pac J Clin Oncol》主编, 《Clin Respir J》Associate Editor, 《中国肺癌杂志》《国际呼吸杂志》《国际肿瘤学杂志》编委。

[关键词] 非小细胞肺癌; 总生存期; 长期生存; 帕博利珠单抗; 化疗

[中图分类号] R734.2

[文献标识码] A

DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2023.04.003

First-Line Pembrolizumab Versus Chemotherapy in PD-L1 Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the KEYNOTE-042 Study//Reviewer:

WANG Meng-zhao

Keywords: non-small-cell lung cancer; overall survival; long-term survival; pembrolizumab; chemotherapy

Reviewer's address: Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Peking Union Medical College Hospital (Dongdan campus), Beijing 100730, China

1 文献来源

de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score \geq 1% in the KEYNOTE-042

study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(11):1986-1991.

2 证据水平

1b。

3 背景

KEYNOTE-042 是一项随机 III 期研究, 其结果显示对于程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 肿瘤比例评分 (tumor proportion score, TPS) \geq 50%、 \geq 20% 和 \geq 1% 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌 (non-small-cell lung cancer, NSCLC) 初治患者, 帕博利珠单抗单药治疗较含铂化疗使患者的总生存期 (overall survival, OS) 显著延长^[1]。

本文展示了 KEYNOTE-042 研究的 5 年随访结果, 以及对研究中完成了 35 个周期帕博利珠单抗治疗的患者和开始第 2 个疗程帕博利珠单抗单药治疗的患者的特别分析数据。

4 目的

分析 KEYNOTE-042 的 5 年随访数据, 确定

PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的 NSCLC 患者使用帕博利珠单抗作为一线治疗的长期生存获益。

5 方法

- 研究条件:包括巴西、波兰、中国等 32 个国家的 213 个中心参与研究(NCT02220894)。

- 研究时间:2014年12月29日至2021年4月28日。

- 研究方法:全球、开放标签、随机、III期临床试验。

- 研究对象:无 *EGFR/ALK* 敏感突变的局部晚期/转移性 NSCLC 成年患者,东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 0 或 1 分,且 PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 。

- 干预措施:患者以 1:1 的比例随机分配至帕博利珠单抗治疗组(200 mg, Q3W, 静脉注射)或化疗组。化疗组的患者接受卡铂(曲线下面积 5 或 6 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)联合研究者选择的化疗药物紫杉醇(200 mg/m^2 , Q3W, 6 个周期)或培美曲塞(500 mg/m^2)治疗。非鳞状 NSCLC 患者可序贯培美曲塞维持治疗(500 mg/m^2 , Q3W)。治疗持续至完成 35 个周期帕博利珠单抗治疗(约 2 年),或根据实体瘤疗效评估标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) v1.1 评估确认完全缓解(complete response, CR)、出现疾病进展(disease progression, PD)、不可耐受的毒性、研究者决定或患者退出为止。

接受帕博利珠单抗治疗的患者经研究者评估确认 PD 后,若符合以下条件可接受第二疗程帕博利珠单抗治疗(最多 17 个周期):在确认 CR 后停止初始治疗,或在达到疾病稳定(stable disease, SD)或更佳疗效的情况下完成了 35 个周期帕博利珠单抗治疗,并且自最后一剂帕博利珠单抗治疗后未接受任何抗肿瘤治疗。

- 评价指标:主要终点为 PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 、 $\geq 20\%$ 和 $\geq 1\%$ 患者的 OS。次要终点为盲态独立中心评审委员会(blinded independent central review, BICR)根据 RECIST v1.1 评估的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和客观缓解率(objective response rate, ORR),以及安全性。探索性终点包括 PFS2(从随机分配至下一线治疗后再次出现 PD 或全因死亡的时间)。

6 主要结果

从随机分配至数据截止(2021年4月28日)的

中位时间(范围)为 61.1(50.0~76.3)个月。

6.1 意向治疗人群的疗效结局

至数据截止时,PD-L1 TPS $\geq 50\%$ 患者 PFS2 的风险比[hazard ratio, HR; 95% 可信区间(confidence interval, CI); 帕博利珠单抗 vs. 化疗]为 0.64(95% CI 0.54~0.76), TPS $\geq 20\%$ 为 0.67(95% CI 0.58~0.78), TPS $\geq 1\%$ 为 0.74(95% CI 0.65~0.83)。

在对 PD-L1 TPS 1%~49% 患者的探索性分析中,OS 的 HR(帕博利珠单抗 vs. 化疗)为 0.88(95% CI 0.75~1.04)。帕博利珠单抗组和化疗组患者估算的 5 年 OS 率分别为 11.9% 和 7.4%。

6.2 安全性

两组均未出现新的致死性治疗相关不良事件(adverse events, AE),既往均已报道^[1]。在帕博利珠单抗组和化疗组中,分别有 27.5% 和 7.6% 的患者发生免疫介导的 AE 和输注反应。

6.3 完成 35 个周期帕博利珠单抗治疗的患者的临床结局

在随机分配至帕博利珠单抗组的患者中,PD-L1 TPS $\geq 1\%$ 的患者有 102 例(16.0%)完成了 35 个周期治疗,ORR 为 84.3%(见表 1)。至数据截止时,102 例患者中有 34 例(33.3%)死亡。从完成 35 个周期治疗开始的中位 OS 尚未达到。完成 35 个周期治疗后估算的 4 年(约随机分配后 6 年)OS 率为 61.8%。至数据截止时,41 例患者(40.2%)存活,未发生 PD 且未接受后续治疗。

81.4% 的患者发生了治疗相关 AE, 11.8% 的患者发生了 3~5 级 AE。40.2% 的患者发生免疫介导的 AE 和输注反应。3 级 AE 发生率为 5.9%(结肠炎, $n=3$; 重度皮肤反应, $n=2$ 例; 垂体炎, $n=1$); 未发生 4 或 5 级严重 AE。

6.4 接受第二疗程帕博利珠单抗治疗患者的结局

在评估 PD 后,33 例合格患者接受了第二疗程的帕博利珠单抗治疗。从随机分配至数据截止的中位时间为 63.7(范围 52.0~75.2)个月。5 例(15.2%)患者达到 PR, 20 例(60.6%)SD, 疾病控制率为 75.8%。至数据截止时,2 例患者(6.1%)在未发生 PD 和未接受后续治疗的情况下存活。

7 结论

帕博利珠单抗单药作为不伴 *EGFR/ALK* 突变的 PD-L1 阳性局部晚期/转移 NSCLC 患者的一线治疗,不论 PD-L1 TPS 如何,对比化疗均表现出长期

表1 关键疗效结局

| 结局 | 意向性治疗人群 | | | | | | 完成35个周期帕博利珠单抗治疗 ^a (PD-L1 TPS≥1%)(n=102) |
|----------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|-----------------|--|
| | PD-L1 TPS≥50% | | PD-L1 TPS≥20% | | PD-L1 TPS≥1% | | |
| | 帕博利珠单抗 (n=299) | 化疗 (n=300) | 帕博利珠单抗 (n=413) | 化疗 (n=405) | 帕博利珠单抗 (n=637) | 化疗 (n=637) | |
| OS | | | | | | | |
| 中位数,月(95%CI) | 20.0(15.9~24.2) | 12.2(10.4~14.6) | 18.0(15.5~21.5) | 13.0(11.6~15.3) | 16.4(14.0~19.6) | 12.1(11.3~13.3) | NR |
| HR(95%CI) | 0.68(0.57~0.81) | | 0.75(0.64~0.87) | | 0.79(0.70~0.89) | | — |
| 5年率 ^b ,%(95%CI) | 21.9(17.3~26.9) | 9.8(6.6~13.7) | 19.4(15.6~23.4) | 10.1(7.2~13.5) | 16.6(13.7~19.6) | 8.5(6.4~11.0) | 61.8(50.1~71.5) ^c |
| PFS^d | | | | | | | |
| 中位数,月(95%CI) | 6.5(5.9~8.6) | 6.5(6.2~7.6) | 6.2(5.4~7.8) | 6.9(6.3~8.2) | 5.6(4.3~6.2) | 6.8(6.4~7.9) | 31.9 ^e (25.6~NR) |
| HR(95%CI) | 0.86(0.72~1.02) | | 0.94(0.81~1.09) | | 1.03(0.91~1.16) | | — |
| 5年率 ^b ,%(95%CI) | 9.2(5.9~13.4) | 2.1(0.7~5.0) | 7.8(5.2~11.1) | 1.6(0.5~3.9) | 6.9(4.9~9.4) | 1.2(0.5~2.7) | NR ^e |
| 肿瘤反应 | | | | | | | |
| ORR ^c ,%(95%CI) | 39.1(33.6~44.9) | 32.3(27.1~37.9) | 33.2(28.6~37.9) | 29.1(24.8~33.8) | 27.3(23.9~31.0) | 26.7(23.3~30.3) | 84.3(75.8~90.8) |
| 最佳总疗效,数量(%) | | | | | | | |
| CR | 3(1.0) | 1(0.3) | 3(0.7) | 1(0.2) | 4(0.6) | 3(0.5) | 3(2.9) |
| PR | 114(38.1) | 96(32.0) | 134(32.4) | 117(28.9) | 170(26.7) | 167(26.2) | 83(81.4) |
| SD | 89(29.8) | 132(44.0) | 145(35.1) | 195(48.1) | 246(38.6) | 332(52.1) | 15(14.7) |
| PD | 55(18.4) | 26(8.7) | 77(18.6) | 31(7.7) | 133(20.9) | 48(7.5) | 1(1.0) |
| NE ^f | 5(1.7) | 3(1.0) | 7(1.7) | 5(1.2) | 11(1.7) | 9(1.4) | 0 |
| NA ^g | 33(11.0) | 42(14.0) | 47(11.4) | 56(13.8) | 73(11.5) | 78(12.2) | 0 |
| DOR,月,中位数(范围) | 28.1(2.1+~70.0+) | 10.8(1.8+~63.5+) | 27.7(2.1+~70.0+) | 10.8(1.8+~63.5+) | 26.5(2.1+~70.0+) | 8.4(1.8+~63.5+) | 47.4(4.4~70.0+) |
| DOR≥60月 ^b ,% | 28.4 | 16.0 | 26.0 | 16.6 | 27.0 | 134 | — |
| 治疗起效时间,月,中位数(范围) | 2.1(1.3~18.5) | 2.1(1.3~32.4) | 2.1(1.3~18.5) | 2.1(1.3~32.4) | 2.1(1.3~26.7) | 2.1(1.3~32.4) | 2.1(1.4~26.7) |

注: +表示最后一次评估时没有发生PD。缩写: DOR, duration of response, 缓解持续时间; NA, no assessment, 未评估; NE, not evaluable, 无法评估; PR, partial response, 部分缓解。a. PD-L1 TPS≥1%且完成35个周期帕博利珠单抗治疗的患者,从随机分配至数据截止的中位时间(范围)为61.7(50.5~75.2)个月。b. 基于Kaplan-Meier法估算OS、PFS或DOR率。c. 由BICR根据RECIST v1.1进行评估。d. 包括完成35个周期帕博利珠单抗治疗的患者,并且通过BICR评估未发生PD,或在35个周期治疗完成前的最后一次疾病评估中未被评审。e. 完成35个周期治疗后4年(约随机分配后6年)的OS和PFS率。f. 可进行基线后评估但未评估或随机分配后6周内达到CR/PR/SD。g. 无可用于疗效评价的基线后评估。

OS获益和持久反应,5年OS率高达22%。这些数据支持继续使用帕博利珠单抗单药作为初治PD-L1阳性晚期/转移性NSCLC的标准治疗策略。

8 评论

长期以来,在晚期NSCLC治疗中,传统的含铂双药化疗一直是标准治疗的重要选择。在化疗时代,晚期NSCLC患者的五年OS率普遍不足5%^[2]。化疗药物的使用通常伴随着一系列的AE的发生,如恶心、呕吐、脱发、口腔溃疡、感染风险增加等^[3]。这些AE严重影响患者的生活质量,并可能导致治疗中断。在晚期NSCLC的一线治疗中,采用更加安全的疗法一定程度替代传统含铂双药化疗,甚至实现“去化疗”,一直是医患双方共同的愿望。相比传统含铂双药化疗,以帕博利珠单抗为代表的免疫检查点抑制剂通常有着更好的治疗耐受性以及更为持久的肿瘤缓解。KEYNOTE-042研究结果为晚期NSCLC患者的治疗提供了最优的“去化疗”的治疗选择。KEYNOTE-042研究是首个证实免疫治疗单药一线治疗EGFR/ALK野生型PD-L1阳性晚期NSCLC患者优于传统含铂双药化疗的Ⅲ期随机对照临床研究。帕博利珠单抗单药治疗显著延长了无EGFR、ALK敏感突变的晚期NSCLC患者的OS。在该研究中,接受帕博利珠单抗治疗的晚期NSCLC患者5年OS率达16.6%,相比化疗组(5年OS率为8.5%)几乎实现了患者5年OS率的翻倍^[4]。KEYNOTE-042研究设计时也纳入了中国患者,在2022年的美国癌症研究协会年会上,KEYNOTE-042研究的中国队列的长期随访数据也得以公布。研究数据表明,接受帕博利珠单抗治疗的中国患者4年OS率达21.3%,而含铂双药化疗组仅为12.7%,其获益趋势与全球数据保持一致^[5]。

通常而言,在肺癌免疫治疗中,PD-L1的表达水平的高低往往预示着治疗预后的优劣。在KEYNOTE-042研究中我们看到,PD-L1 TPS \geq 50%的患者,帕博利珠单抗单药治疗组5年OS率达21.9%,是化疗组(5年OS率9.8%)的两倍有余^[4]。这一结论与另外两项经典研究KEYNOTE-001和KEYNOTE-024研究中所观察到的同类人群的生存获益基本保持一致^[6-7]。目前,晚期NSCLC一线治疗的标准疗法中同样包括免疫治疗联合含铂双药化疗。那么,对于PD-L1高表达的人群,在免疫单药治疗的基础上进一步联合化疗,是否会带来更长的生存获益?根据一项来自美国食品药品监督

管理局的包含12项随机对照研究9 084例受试者的汇总分析结果,免疫联合化疗相比免疫单药并未展现出显著的生存获益优势^[8]。这意味着对于PD-L1高表达的NSCLC患者,免疫单药治疗在保证患者获得与免疫联合化疗相近的生存获益的同时,也避免了化疗所带来的AE。因此,对于PD-L1高表达的患者,帕博利珠单抗治疗是更值得临床推荐的治疗模式。

PD-L1 TPS 1%~49%的人群约占中国晚期NSCLC患者的三分之一,同样是一个不可忽视的人群^[9]。根据KEYNOTE-042中国队列的研究结果显示,使用帕博利珠单抗相比传统含铂双药化疗依然能够实现翻倍的生存获益(5年OS率:19.6% vs. 11.2%)^[5]。这给了那些PD-L1表达不足够高,同时不耐受化疗的NSCLC患者更多的治疗选择。需要注意的是,在KEYNOTE-042研究中,PD-L1 1%~49%的区间并非研究预设的分层因素,疗效并没有根据基线特征进行调整,可能存在组间不均衡影响疗效的情况,但该亚组人群从帕博利珠单抗治疗中的获益趋势与总人群保持一致。

根据监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库的相关数据,接近半数的肺癌患者在明确诊断时已年过七旬^[10]。而超过35%的肺癌患者诊断时年龄 $>$ 75岁^[11]。衰老导致的合并疾病以及更低的器官功能,使得老龄NSCLC患者的治疗面临巨大挑战。老年人是否能从免疫治疗中获益?哪种治疗模式更加适用于老年患者?一直以来是临床上引起广泛关注的科学问题。一项纳入KEYNOTE-042、-024、-010三项研究的汇总分析提示帕博利珠单抗给 \geq 75岁的老年患者带来了OS的获益,且获益程度与年轻患者相似,并且没有发现衰老给疗效带来明确的负面影响^[12]。在2023年美国临床肿瘤学会年会上公布的NEJ057研究结果则表明,对于PD-L1表达阳性的 \geq 75岁的老年患者,免疫联合化疗相比免疫单药治疗组的OS和PFS并无显著差异。另外,在不同的PD-L1表达亚组中(PD-L1表达1%~49%或 \geq 50%),也没有观察到免疫联合化疗组与免疫单药治疗组的OS和PFS存在明显差异,并且免疫治疗单药组的AE发生率明显低于免疫联合化疗组^[13]。这使得免疫单药成为老年患者的极为重要的治疗选择。而在中国帕博利珠单抗是目前唯一获批单药一线治疗PD-L1阳性晚期NSCLC患者的免疫治疗药物。

根据KEYNOTE-042研究方案中的规定,受试者在完成全部的35个周期的帕博利珠单抗治疗后出现PD,被允许接受第二疗程的帕博利珠单抗治疗。研究结果显示,有33例受试者接受了第二疗程的帕博利珠单抗治疗。这些患者中ORR为15.2%,疾病控制率为75.8%^[4]。在2022年世界肺癌大会上,也报道了5项基于Ⅲ期随机对照研究的汇总分析,旨在描述帕博利珠单抗第二疗程的疗效及安全性。在一线治疗为帕博利珠单抗单药的队列中,ORR为19.3%,帕博利珠单抗的第二疗程的中位PFS达10.3个月。中位OS达27.5个月^[14]。这些结果提示,对于在一线治疗中对帕博利珠单抗治疗有明确获益的患者,在出现PD之后,仍然有可能从帕博利珠单抗的第二疗程获益。目前,免疫治疗进展后的治疗探索仍然是一个热门研究方向。有大量的相关研究正在进行中,比如,由西南肿瘤组(Southwest Oncology Group, SWOG)癌症研究网络发起的Pragmatica-Lung研究。我们中心也在对一线免疫治疗耐药后的治疗模式进行一些探索性的研究。希望这些研究数据能够给临床实践带来更多的思考和启发。

总体而言,KEYNOTE-042的5年生存随访结果无疑再一次夯实了帕博利珠单抗单药治疗作为不伴EGFR/ALK突变的PD-L1阳性的晚期NSCLC的标准治疗地位。对于拒绝化疗或者不耐受化疗的患者,帕博利珠单抗单药方案提供了安全、有效的治疗选择。

编者说明:本文原文“Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score \geq 1% in the KEYNOTE-042 study”,首次发表在《J Clin Oncol》,2023,41(11):1986-1991,本次二次发表已取得首次发表期刊的版权转让书,对原文部分内容进行摘译,不涉及一稿多投及侵犯版权等问題。

致谢:感谢默沙东(中国)投资有限公司袁超和彭培佩为本文翻译提供学术支持,感谢上海北翱医药科技有限公司为本文提供辅助编辑工作,及默沙东(中国)投资有限公司的支持。

[参 考 文 献]

[1] MOK T S K, WU Y L, 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[J]. Lancet, 2019,393(10183):1819-1830.

[2] NOONAN K L, HO C, LASKIN J, et al. The influence of the evolution of first-line chemotherapy on steadily improving survival in advanced non-small-cell lung cancer clinical trials[J]. J Thorac Oncol, 2015,10(11):1523-1531.

[3] MUTHU V, MYLLIEMNGAP B, PRASAD K T, et al. Adverse effects observed in lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy and effectiveness of supportive care drugs in a resource-limited setting[J]. Lung India, 2019,36(1):32-37.

[4] DE CASTRO G, JR KUDABA I, WU Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score \geq 1% in the KEYNOTE-042 study[J]. J Clin Oncol, 2023,41(11):1986-1991.

[5] WU Y-L, FAN Y, ZHOU J, et al. Pembrolizumab vs chemotherapy in Chinese patients with PD-L1-positive NSCLC: 4-year update from KEYNOTE-042 China study[J]. Cancer Res, 2022, 82(12S):CT555.

[6] GARON E B, RIZVI N A, HUI R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2015,372(21):2018-2028.

[7] RECK M, RODRIGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19):1823-1833.

[8] AKINBORO O, VALLEJO J J, NAKAJIMA E C, et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score \geq 50%: FDA pooled analysis[J]. J Clin Oncol, 2022,40(16S):Abstr9000.

[9] YANG X, JIANG L, JIN Y, et al. PD-L1 expression in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a multi-center retrospective observational study[J]. J Cancer, 2021,12(24):7390-7398.

[10] OWONIKOKO T K, RAGIN C C, BELANI C P, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database[J]. J Clin Oncol, 2007,25(35):5570-5577.

[11] National Cancer Institute. Bethesda, MD. SEER cancer stat facts: lung and bronchus cancer [EB/OL]. (2023-07-14). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.

[12] NOSAKI K, SAKA H, HOSOMI Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies[J]. Lung Cancer, 2019,135:188-195.

[13] TSUKITA Y, TOZUKA T, KUSHIRO K, et al. First-line immune checkpoint inhibitors alone or in combination with chemotherapy in real-life elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NEJ057)[J]. J Clin Oncol, 2023,41(16S):Abstr9012.

[14] RODRIGUEZ-ABREU D, WU Y L, BOYER M, et al. OA15.06 Pooled analysis of outcomes with second-course pembrolizumab across 5 phase 3 studies of non-small-cell lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2022,17(9S):S42-S43.

[收稿日期] 2023-07-26