

Cemiplimab: monoterapie a kombinační léčba NSCLC – analýza lokálně pokročilých stadií

Marie Drösslerová

Pneumologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Pacienti s neresekovatelným lokálně pokročilým NSCLC, kteří nejsou kandidáty na konkomitantní chemoradioterapii, byli často ze studií s imunoterapií vylučováni. Studie s cemiplimabem jsou výjimkou. Studie EMPOWER-Lung 1 (monoterapie cemiplimabem v první linii léčby) a EMPOWER-Lung 3 (cemiplimab v kombinaci s chemoterapií v první linii léčby) nebyly zaměřeny pouze na metastatické stadium, ale zařazovaly i výše uvedené pacienty.

Klíčová slova: NSCLC (nemalobuněčný plicní karcinom), lokálně pokročilé stadium, EMPOWER-Lung 1, EMPOWER-Lung 3, imunoterapie, cemiplimab.

Cemiplimab: monotherapy and combination therapy of NSCLC – analysis of locally advanced disease

Patients with unresectable locally advanced NSCLC who are not candidates for concurrent chemoradiation have been excluded from trials with immunotherapy. Trials with cemiplimab are exception. Trials EMPOWER-Lung 1 (first-line cemiplimab monotherapy) and EMPOWER-Lung 3 (first-line cemiplimab with chemotherapy) were not only focused on metastatic stage but also included patients mentioned above.

Key words: NSCLC (Non-Small-Cell Lung Cancer), locally advanced stage, EMPOWER-Lung 1, EMPOWER-Lung 3, immunotherapy, cemiplimab.

Úvod

U metastatického NSCLC (nemalobuněčného plicního karcinomu) je imunoterapie je standardně indikována již v první linii léčby. Lze vybírat hned z několika účinných látek a režimů.

Naproti tomu III. klinické stadium zahrnuje nehomogenní skupinu nemocných s lokálně pokročilým onemocněním a možností terapie se různí.

Ve stadiu IIIA přichází v úvahu i radikální resekce doplněná o neoadjuvantní či adjuvantní terapii.

Stadia IIIB a IIIC NSCLC čítají nemocné s inoperabilním lokálně pokročilým onemocněním. Standardem léčby je konkomitantní chemoradioterapie s kurativním cílem. V případě, že nádor vykazuje expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a zároveň nedojde k progresi onemocnění po provedené

chemoradiační léčbě, následuje konsolidační léčba durvalumabem po dobu 1 roku.

Konkomitantní chemoradioterapii nelze u všech nemocných indikovat. A právě tito pacienti byli často ze studií s imunoterapií v první linii vylučováni. Studie s cemiplimabem jsou v tomto ohledu naprostou výjimkou.

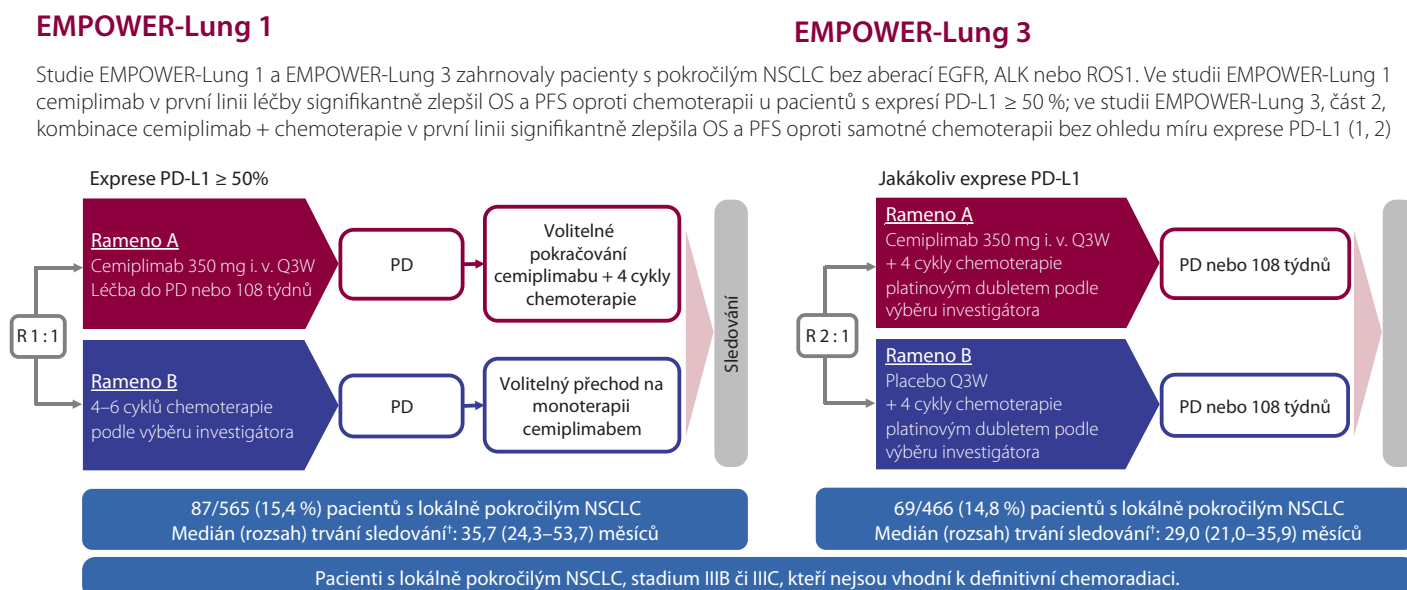
Studie EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 nebyly zaměřené pouze na metastatické stadium, ale zařazovaly i zmiňované pacienty s neresekovatelným lokálně pokročilým NSCLC, kteří nebyli kandidáty na definitivní konkomitantní chemoradioterapii. Na ELCC (Evropském kongresu pro nádory plic) 2023 byla prezentována explorační analýza podskupin nemocných s lokálně pokročilým onemocněním. Jednalo se o výsledky dlouhodobého sledování a článek se dále této analýze věnuje.

Studie EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 – analýza lokálně pokročilých stadií

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4). Váže se na receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2. Svou účinnost u NSCLC prokázal ve studiích EMPOWER-Lung 1 (NCT03088540) a EMPOWER-Lung 3 (NCT03409614).

EMPOWER-Lung 1 byla randomizovaná, otevřená, multicentrická, globální studie fáze III. Hodnotila účinnost cemiplimabu v monoterapii oproti standardní chemoterapii u pacientů v 1. linii léčby pokročilého NSCLC s PD-L1 expresí na $\geq 50\%$ nádorových buňkách (**Obr. 1**).

Obr. 1. Design studií EMPOWER-Lung 1 (vlevo) a EMPOWER-Lung 3 (vpravo)



[†]Od randomizace do ukončení uzávěrky dat. ALK – anaplastická lymfomová kináza, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, IV – intravenózní, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, OS – celkové přežití, PD – progres onemocnění, PD-L1 – programmed cell death-ligand 1, PFS – přežití bez progresu, Q3W – každé 3 týdny, R – randomizovaný, ROS1 – c-ros onkogene 1

EMPOWER-Lung 3 byla randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolována, multicentrická, globální studie fáze III. Hodnotila účinnost cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií platinovým dubletem oproti standardní chemoterapii platinovým dubletem u pacientů v 1. linii léčby pokročilého NSCLC nezávisle na výši PD-L1 exprese (**Obr. 1**).

Do obou studií byli tedy zařazováni nemocní s diagnostikovaným skvamózním nebo

neskvamózním pokročilým NSCLC (klinické stadium IIIB, IIIC nebo IV) bez prokázaných EGFR mutací, ALK translokací nebo ROS1 fúzí. V případě neresekovatelného lokálně pokročilého stadia (klinické stadium IIIB, IIIC) nesměl být dotyčný kandidátem na definitivní konkomitanti chemoradioterapii.

Ve studii EMPOWER-Lung 1 mělo 87 (tj. 15,4 %) z celkem 565 zařazených pacientů lokálně pokročilý NSCLC. Medián follow-up

činil 35,7 měsíce. Studie EMPOWER-Lung 3 čítala 69 (tj. 14,8 %) pacientů s lokálně pokročilým NSCLC z celkem 466 zařazených a v průběžné analýze byl medián follow-up 29,0 měsíce. Výchozí charakteristiky byly v obou studiích podobné (**Tab. 1**). Zajímavostí je, že vstup do studie EMPOWER-Lung 1 nebyl umožněn nekuřákům, kdežto studie EMPOWER-Lung 3 se již nekuřáci zúčastnit mohli.

Tab. 1. Výchozí charakteristiky pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve studiích EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3

	EMPOWER-Lung 1			EMPOWER-Lung 3 část 2		
	Cemiplimab (n = 45)	Chemoterapie (n = 42)	Celkem (N = 87)	Cemiplimab + chemoterapie (n = 45)	Placebo + chemoterapie (n = 24)	Celkem (N = 69)
Věk, medián (rozsah), roky	63,0 (31–79)	63,5 (43–81)	63,0 (31–81)	62,0 (39–82)	63,0 (52–77)	62,0 (39–82)
≥ 65 let, n (%)	17 (37,8)	19 (45,2)	36 (41,4)	15 (33,3)	10 (41,7)	25 (36,2)
Muži, n (%)	41 (91,1)	34 (81,0)	75 (86,2)	37 (82,2)	20 (83,3)	57 (82,6)
ECOG PS, n (%)						
0	16 (35,6)	13 (31,0)	29 (33,3)	10 (22,2)	3 (12,5)	13 (18,8)
1	29 (64,4)	29 (69,0)	58 (66,7)	35 (77,8)	21 (87,5)	56 (81,2)
Stav kouření, n (%)						
Kuřák	22 (48,9)	16 (38,1)	38 (43,7)	28 (62,2)	13 (54,2)	41 (59,4)
Bývalý kuřák	23 (51,1)	26 (61,9)	49 (56,3)	11 (24,4)	8 (33,3)	19 (27,5)
Nekuřák	–	–	–	6 (13,3)	3 (12,5)	9 (13,0)
Histologie, n (%)						
Skvamózní	27 (60,0)	28 (66,7)	55 (63,2)	23 (51,1)	13 (54,2)	36 (52,2)
Neskvamózní	18 (40,0)	14 (33,3)	32 (36,8)	22 (48,9)	11 (45,8)	33 (47,8)
Hladina PD-L1 exprese, n (%)						
< 1%	–	–	–	15 (33,3)	7 (29,2)	22 (31,9)
1–49%	–	–	–	16 (35,6)	9 (37,5)	25 (36,2)
≥ 50%	45 (100)	42 (100)	87 (100)	14 (31,1)	8 (33,3)	22 (31,9)

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group performance status, NSCLC – non-small cell lung cancer, PD-L1 – programmed cell death-ligand

INZERCE

INZERCE

Při léčbě cemiplimabem v monoterapii nebo cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií bylo oproti chemoterapii dosaženo prodloužení OS (celkového přežití), PFS (přežití bez progresse), ORR (míry objektivní odpovědi) a DOR (doby trvání odpovědi).

Ve studii EMPOWER-Lung 1 činil medián OS 26,1 měsíce při terapii cemiplimabem v monoterapii vs. 13,9 měsíce při chemoterapii [stratifikovaný HR (poměr rizik) = 0,67; (95% CI: 0,38–1,17), $P = 0,1532$] (**Obr. 2**). Medián PFS byl 8,1 měsíce na cemiplimabu

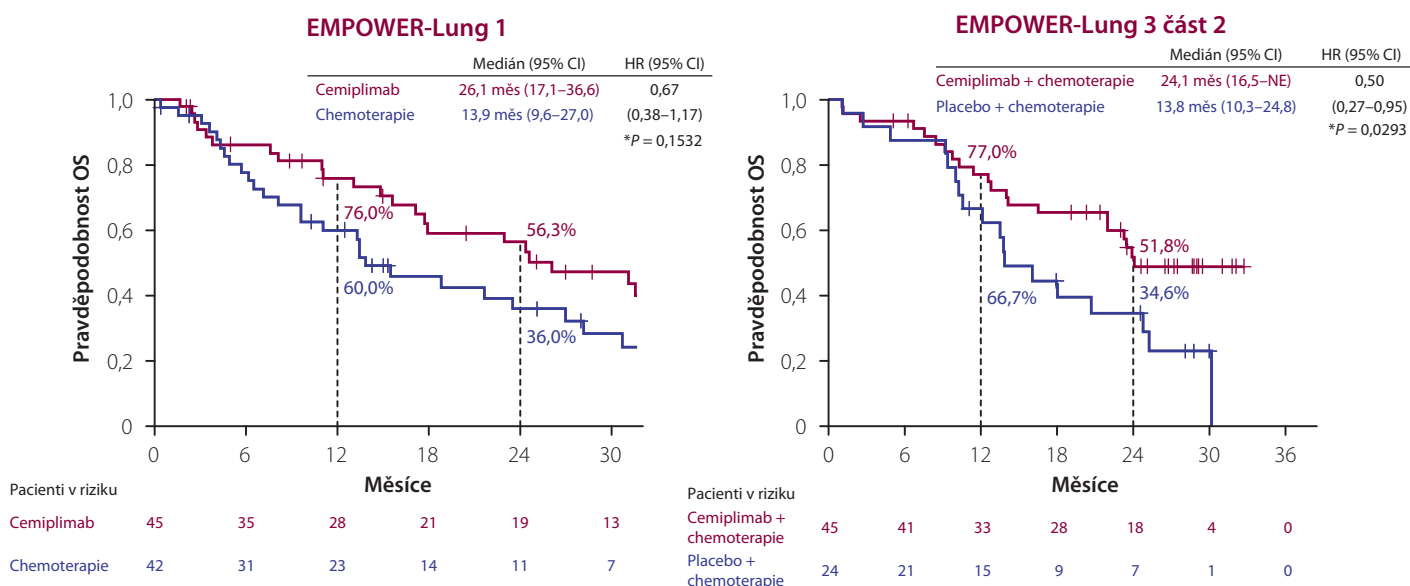
vs. 6,2 měsíce na chemoterapii [stratifikovaný HR = 0,56; (95% CI: 0,34–0,95), $P = 0,0286$] (**Obr. 3**). Co se týče dalších parametrů, ve studii EMPOWER-Lung 1 byla zaznamenána ORR 48,9% při léčbě cemiplimabem vs. 31 % při léčbě chemoterapií a medián DOR byl 18,8 měsíce na cemiplimabu vs. 6,2 měsíce na chemoterapii.

Ve studii EMPOWER-Lung 3 dosáhl medián OS 24,1 měsíce při léčbě cemiplimabem v kombinaci s chemoterapií vs. 13,8 měsíce při chemoterapii [stratifikovaný HR = 0,50; (95% CI: 0,27–0,95),

$P = 0,0293$] (**Obr. 2**). Medián PFS činil 12,5 měsíce na cemiplimabu s chemoterapií vs. 6,2 měsíce na chemoterapii [stratifikovaný HR = 0,34; (95% CI: 0,19–0,61), $P = 0,0002$] (**Obr. 3**). ORR byla 57,8% při léčbě cemiplimabem s chemoterapií vs. 29,2% při léčbě chemoterapií a medián DOR byl 27,8 měsíce na cemiplimabu s chemoterapií vs. 4,2 měsíce na chemoterapii.

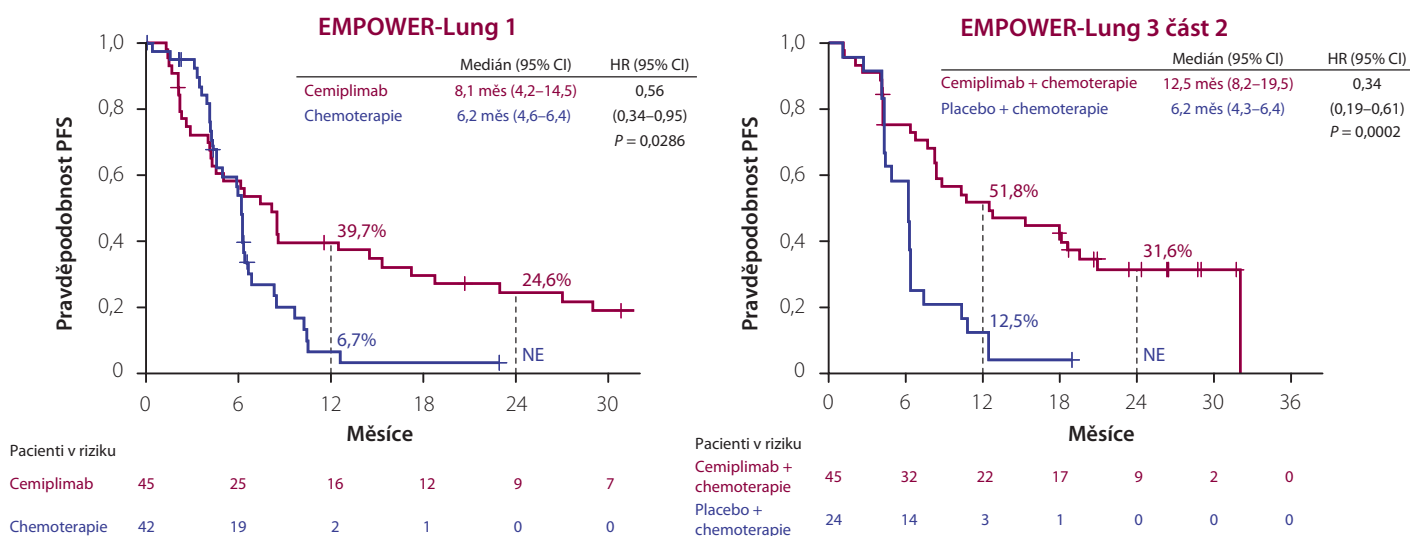
Bezpečnostní profil cemiplimabu v monoterapii a cemiplimabu v kombinaci s chemoterapií byl příznivý a obdobný jako v celkové populaci ve studii.

Obr. 2. OS u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve studiích EMPOWER-Lung 1 (vlevo) a EMPOWER-Lung 3 (vpravo)



*Nominální P -hodnota. †Od randomizace do doby uzávěrky dat. CI – konfidenční interval, HR – poměr rizik, měs – měsíce, NE – nehodnotitelné, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, OS – celkové přežití

Obr. 3. PFS u pacientů s lokálně pokročilým NSCLC ve studiích EMPOWER-Lung 1 (vlevo) a EMPOWER-Lung 3 (vpravo)



†Od randomizace do doby uzávěrky dat. CI – konfidenční interval, HR – poměr rizik, měs – měsíce, NE – nehodnotitelné, NSCLC – nemalobuněčný karcinom plic, PFS – přežití bez progresse

Závěr

Cemiplimab je v monoterapii indikován v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 ($u \geq 50\%$ nádorových buněk), bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci nebo trpí metastazujícím NSCLC. V kombinaci s chemoterapií na

bázi platiny je cemiplimab indikován v první linii léčby dospělých pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 ($u \geq 1\%$ nádorových buněk) bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1, kteří mají lokálně pokročilý NSCLC a nejsou vhodní k definitivní chemoradiaci nebo jim byl diagnostikován metastazující NSCLC. V indikaci u lokálně pokročilého NSCLC je cemiplimab

unikátní a výsledky dlouhodobého sledování ve studiích EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 účinnost a bezpečnost cemiplimabu potvrzují. Cemiplimab tak může řešit dosud neuspokojené léčebné potřeby pacientů s ne-resekovatelným lokálně pokročilým NSCLC, kteří nejsou kandidáty na definitivní konko-

LITERATURA

1. ESMO guidelines for lung and chest tumours, dostupné z: www.esmo.org/guidelines/lung-and-chest-tumours/early-stage-and-locally-advanced-non-metastatic-non-small-cell-lung-cancer/eupdate-early-and-locally-advanced-non-small-cell-lung-cancer-nsclc-treatment-recommendations2.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1919-1929.
3. 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.
4. 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):2374-2380.
5. Kalinka E, Bondarenko I, Gogishvili M, et al. 114M0 First-line cemiplimab for locally advanced non-small cell lung cancer: Updated subgroup analyses from EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18:S106. 10.1016/S1556-0864(23)00369-6.
6. European Medicines Agency. LIBTAYO: Summary of product characteristics, 2023 [online]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_en.pdf.