

## RESULTATEN EMPOWER-LUNG 1-STUDIE BEOORDEELD

# Cemiplimab als eerstelijnsbehandeling voor PD-L1-positief gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

## Inleiding

Jaarlijks wordt in Nederland bij bijna 13.000 patiënten de diagnose niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) gesteld. Bij ongeveer de helft van de patiënten is de ziekte bij diagnose al gemetastaseerd.<sup>1</sup> De behandelopties hiervan zijn de laatste jaren uitgebreid met immuuntherapie.

Voor patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger en een ECOG-performancestatus van 0 of 1 is pembrolizumab (anti-PD-1-antilichaam) monotherapie geregistreerd als eerstelijnsbehandeling, met een betere progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) dan platinumbevattende chemotherapie.<sup>2</sup>

Cemiplimab is een volledig humaan, monoklonaal IgG4-antilichaam tegen PD-1. Cemiplimab monotherapie is goedgekeurd door de EMA als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger.

## 1. Kankersoort en lijn van behandeling

De in deze publicatie besproken internationale, gerandomiseerde fase III-multicenterstudie (open label) betreft eerstelijnsbehandeling van patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger, waarbij de effectiviteit van emiplimab wordt vergeleken met platinumbevattende chemotherapie.<sup>3</sup>

## 2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In Nederland is momenteel pembrolizumab monotherapie de standaardbehandeling voor deze groep patiënten. Ten tijde van de studie was de controlegroep vergelijkbaar met de Nederlandse situatie.

## 3. Methode en kwaliteit van de studie

De EMPOWER-Lung 1 is een gerandomiseerde, internationale multicenter, open label fase III-studie voor patiënten met een gemetastaseerd NSCLC met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger. De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd boven de 18 jaar; ECOG-performancestatus van 0 of 1; pathologisch stadium IIIB, IIIC (niet toegankelijk voor in opzet curatieve chemoradiotherapie) of IV plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC; en geen eerdere systemische antitumortherapie behalve adjuvante of neoadjuvante chemotherapie. Er moest meetbare ziekte zijn volgens *RECIST 1.1*. Patiënten met een bekende EGFR-mutatie, ALK-translocatie of ROS1-fusie werden geëxcludeerd. Ook patiënten die nooit gerookt hebben en patiënten met symptomatische of onbehandelde hersenmetastasen werden geëxcludeerd, evenals patiënten met contra-indicaties voor immuuntherapie.

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen cemiplimab 350 mg intraveneus toegediend in cycli van 3 weken, gedurende maximaal 108 weken of 4-6 cycli van platinumbevattende doublet chemotherapie naar keuze van de onderzoeker (cisplatine of carboplatine met pemetrexed, paclitaxel of gemcitabine). Voor cemiplimab waren geen dosisaanpassingen toegestaan, voor chemotherapie werden dosisaanpassingen toegestaan volgens lokaal protocol. Behandeling met cemiplimab werd gecontinueerd tot aan het maximale aantal toegestane cycli (36) of tot aan progressie. Bij progressie na chemotherapie was cross-over naar cemiplimab toegestaan. Bij progressie onder cemiplimab was het toegestaan door te gaan met cemiplimab met toevoeging van 4 cycli chemotherapie.

PD-L1-expressie werd centraal getest op histologie met behulp van het 22C3 pharmDx assay (Agilent, Santa Clara, CA, USA). In augustus 2018 bleek echter dat de analyses tot dan niet altijd even accuraat waren. Patiënten geïncludeerd voor augustus 2018 werden opnieuw getest en geëxcludeerd wanneer de PD-L1-expressie minder dan 50 procent bleek of wanneer de test →

<b>Palliatief (overleving controlegroep &gt; 12 maanden), effectiviteit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primair eindpunt</li> <li>• mediane follow-upduur</li> <li>• winst overleving (&gt; 16 weken en HR &lt; 0,70)</li> <li>• winst progressievrije overleving (&gt;16 weken en HR &lt; 0,70)</li> </ul>	OS en PFS in de ITT-populatie en PD-L1 ≥ 50% 10,8 maanden PD-L1 ≥ 50%-populatie: mediane OS niet bereikt (95%-BI: 17,9-niet bereikt) versus 14,2 maanden (95%-BI: 11,2-17,5), HR: 0,57 (95%-BI: 0,42-0,77); p = 0,0002 mediane PFS van 8,2 (95%-BI: 6,1-8,8) versus 5,7 (95%-BI: 4,5-6,2) maanden HR: 0,54 (95%-BI: 0,43-0,68); p < 0,0001		+    -
<b>ESMO-MCBS-gradering</b>			4
<b>Bijwerkingen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lethaal &lt; 5%</li> <li>• acuut, ernstig &lt; 25%</li> <li>• chronisch beperkend</li> <li>• dosisreductie</li> <li>• staken behandeling vanwege bijwerkingen</li> </ul>	<i>interventiegroep</i> 3% 12% ? 25% 6%	<i>controlegroep</i> 2% 37% ? 32% 4%	+ + ? + +
<b>Kwaliteit van leven</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kwaliteit-van-levenanalyse</li> </ul>	significanter beter, klinisch relevant		+
<b>Impact van behandeling</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• behandellast</li> </ul>	acceptabele behandellast		+
<b>Bewijskracht</b>	fase III-studie		+
<b>Medicijnkosten</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kosten per 28 dagen</li> <li>• totale behandelkosten</li> </ul>	€ 6.189,27 versus ca € 1.500 € 55.703,43 versus ca. € 7.000.		-

Resultaten van de EMPOWER-Lung 1-studie afgezet tegen de PASKWIL2023 criteria voor palliatieve behandeling bij mediane overleving in de controlegroep > 12 maanden.

niet herhaald kon worden. Deze patiënten werden wel geanalyseerd als onderdeel van de *intention-to-treat*-populatie. Radiologische responsmetingen werden elke 9 weken verricht tot aan progressie. Na progressie werd evaluatie voor overleving elke 3 maanden verricht. Toxiciteit werd beoordeeld volgens de *CTC-AE v 4.03*. Kwaliteit van leven werd bepaald met de EORTC-QLQ-C30-vragenlijst.

Aanvankelijk was het primaire eindpunt van de studie PFS, maar na een amendement werd dit gewijzigd in twee primaire eindpunten, namelijk PFS en OS. Secundaire eindpunten waren het percentage objectieve respons (ORR), duur van de respons (DoR), kwaliteit van leven en bijwerkingen. De eindpunten werden bepaald voor de *intention-to-treat*-groep en voor de groep patiënten met een tumor met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger. Toxiciteitsanalyse werd verricht met alle patiënten die ten minste 1 dosis hadden ontvangen.

Aanvankelijk waren er 300 geplande inclusies, maar dit aantal werd verhoogd vanwege het zwakker dan verwachte PFS-effect bij andere studies met immuuntherapie. Volgens het aangepaste ontwerp van de studie zouden er 700 patiënten gerandomiseerd worden, waarbij histologie (plaveiselcel versus niet-plaveiselcel) en geografische regio (Europa versus Azië versus rest van de wereld) stratificatiefactoren waren. Er werd een mediane OS van 13 maanden verwacht in de controlegroep, met een niet-proportionale HR van cemiplimab van 1,05 gedurende de eerste 6 maanden en 0,58 na 6 maanden, met 5 geplande interim-analyses met een Lan-DeMets-benadering voor de O'Brien-Fleming-verdeling van de alfa. De tweezijdige alfa van 0,05 werd verdeeld in een alfa van 0,01 voor PFS en een alfa van 0,04 voor OS. De eindpunten werden hiërarchisch getest en bij een positief resultaat voor PFS kon de alfa worden hergebruikt voor de OS-analyse en vice versa. De studie had een power van 86 procent om met een tweezijdige alfa van 0,04 een significant verschil in OS aan te tonen en een power van 88 procent bij een tweezijdige alfa van 0,05. Voor PFS was de power 76 procent bij een alfa van 0,01 en 90 procent bij een alfa van 0,05. Er waren 5 geplande interim-analyses voor OS en een finale analyse voor OS. De enige en finale analyse voor PFS was gepland ten tijde van de vierde OS-interim-analyse. De eerste interim-analyse was gepland na 159 OS-events en de tweede interim-analyse nadat ongeveer 50 procent van de benodigde aantal events (238) was bereikt. Dit rapport betreft de tweede interim-analyse, met een data-cutoff

op 1 maart 2020, na 249 events. Alle benodigde patiënten waren op dat moment geïncludeerd. De nominale alfa voor OS voor deze analyse was 0,00255. Op basis van deze analyse adviseerde de onafhankelijke datacommissie, gezien het behalen van de vooraf gestelde doelen, de studie te deblinderen. Aan patiënten in de controlegroep werd op dat moment een cross-over naar cemiplimab aangeboden.

#### 4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen juni 2017 en februari 2020 werden 3662 patiënten gescreend en werden 710 patiënten uit 24 landen gerandomiseerd, 356 in de cemiplimabgroep en 354 in de controlegroep. Dit is de *intention-to-treat* (ITT) populatie. Slechts 563 patiënten hadden echter een NSCLC met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger, zoals bleek na de herhaalde test in augustus 2018: 283 in de cemiplimabgroep en 280 in de controlegroep. Dit is de populatie met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger. Van de patiënten bij wie een hertest werd uitgevoerd, was de PD-L1-expressie bij 56 patiënten lager dan 50 procent en bij 91 patiënten was deze technisch niet mogelijk.

De beide groepen waren zowel in de ITT als in de PD-L1  $\geq$  50%-populatie vergelijkbaar met een mediane leeftijd van 63 jaar, ongeveer 85 procent was man, 78 procent Europees, 73 procent had een ECOG-performancestatus van 1 en 43 procent had een plaveiselcelcarcinoom. Stadium IIIB of IIIC was aanwezig in 15-18 procent van de patiënten. Er was sprake van hersenmetastasen bij 12 procent. In de controlegroep gingen bij progressie 150 van de 203 patiënten (74 procent) over op behandeling met cemiplimab. In de cemiplimabgroep continueerden 50 van de 158 (32 procent) van de patiënten cemiplimab na progressie, met de toevoeging van chemotherapie.

In de populatie met PD-L1  $\geq$  50 procent (563 patiënten) was de mediane duur van follow-up 10,8 maanden voor de cemiplimabgroep en 10,9 maanden voor de controlegroep, en waren 175 patiënten overleden ten tijde van de analyse. De mediane OS was niet bereikt in de cemiplimabgroep (95%-BI: 17,9 maanden-niet bereikt) en 14,2 maanden (95%-BI: 11,2-17,5) in de controlegroep, HR: 0,57 (95%-BI: 0,42-0,77;  $p = 0,0002$ ). De mediane PFS was 8,2 maanden in de cemiplimabgroep (95%-BI: 6,1-8,8) en 5,7 maanden (95%-BI: 4,5-6,2) in de controlegroep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,43-0,68];  $p < 0,0001$ ). Dit verschil werd gezien in alle

subgroepen, behalve voor geslacht. De mediane duur van de respons was langer in de cemiplimabgroep dan in de controlegroep.

In de ITT-populatie van 710 patiënten was de mediane follow-up 13,1 maanden, zowel voor de cemiplimabgroep als voor de controlegroep. De mediane OS was ook hier langer in de cemiplimabgroep dan in de controlegroep, 22,1 maanden (95%-BI: 17,7 tot niet-evalueerbaar) versus 14,3 maanden (95%-BI: 11,7-19,2), HR: 0,68 (95%-BI: 0,53-0,87;  $p = 0,0022$ ). De mediane PFS was gering toegenomen, van 5,6 naar 6,2 maanden, HR: 0,59 (95%-BI: 0,49-0,72;  $p < 0,0001$ ). Bij de 3-jaars update, gepresenteerd op ESMO 2022 bij een mediane follow up van 37,1 maanden, was de mediane OS voor cemiplimab 23,4 maanden (95%-BI: 19,4-27,4) en voor chemotherapie 13,7 maanden (95%-BI: 11,2-16,2; HR: 0,63 [95%-BI: 0,52-0,77]) voor de ITT-populatie.<sup>4</sup> De waarden voor de groep met PD-L1  $\geq 50$  procent zijn niet gerapporteerd. De mediane PFS was respectievelijk 6,3 maanden (95%-BI: 4,6-8,3) en 5,3 maanden (95%-BI: 4,3-6,0; HR: 0,57 [95%-BI: 0,47-0,67]).

Een snel optredende en aanhoudend klinisch relevante verbetering in kwaliteit van leven werd wel gezien in de cemiplimabgroep maar niet in de controlegroep.

De OS en PFS en de kans op respons namen in de exploratieve analyse toe met de mate van PD-L1-expressie, waarbij bijvoorbeeld de HR voor PFS veranderde van 0,79 naar 0,55 en 0,28 in de groepen PD-L1  $\geq 50$  en  $\leq 60$  procent, PD-L1  $> 60$  en  $< 90$  procent en PD-L1  $\geq 90$  procent. De groep met PD-L1  $< 50$  procent of onbekend liet vergelijkbare uitkomsten zijn als de controlegroep.

355 patiënten (99,7 procent) ontvingen ten minste 1 gift cemiplimab en 342 patiënten (96,6 procent) ontvingen ten minste 1 gift chemotherapie. Bijwerkingen van graad 3 en hoger traden op in 28 procent van de patiënten in de cemiplimabgroep, waarvan de meest voorkomende pneumonie (5 procent), anemie (3 procent) en hyponatriemie (3 procent) waren. In de controlegroep was dit 39 procent, grotendeels anemie (16 procent), neutropenie (10 procent) en trombocytopenie (8 procent). In de cemiplimabgroep stopten 23 patiënten (6 procent) met de behandeling vanwege bijwerkingen, in de controlegroep waren dit 14 patiënten (4 procent). In de cemiplimabgroep overleden 9 patiënten (3 procent) ten gevolge van de behandeling, in de controlegroep waren dit 7 patiënten (2 procent).

## 5. Discussie

In de EMPOWER-Lung 1-studie werd een significant verschil gevonden in de primaire eindpunten OS en PFS van cemiplimab versus chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd NSCLC en een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger zonder EGFR-, ALK- of ROS-mutaties of translocaties. Hoewel de mediane OS nog niet bereikt is in de cemiplimabgroep voldoet dit resultaat aan de PASKWIL2023-criteria voor een positief advies bij studies met een mediane OS in de controlegroep  $> 12$  maanden. Immers, zowel de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval, als visuele beoordeling van de Kaplan-Meiercurve laten zien dat het verschil in mediane OS tussen de behandelgroepen groter dan 16 weken zal zijn. Het gevonden OS-verschil in de ITT-populatie van 7,8 maanden ondersteunt deze conclusie. Het verschil in OS is zichtbaar ondanks 74 procent cross-over naar cemiplimab in de controlegroep en een effectieve verlaging van de power van de studie doordat ongeveer een derde van de ITT-populatie uiteindelijk buiten de groep PD-L1  $\geq 50$  procent viel door een technisch mankement bij het testen van PD-L1 door het centrale laboratorium. De optie om bij progressie onder cemiplimab door te gaan met cemiplimab met chemotherapie in plaats van alleen chemotherapie is anders dan de andere immunotherapie studies en werd uiteindelijk toegepast in 64 van de 357 patiënten.

Het gevonden verschil in OS en PFS in de cemiplimab groep PD-L1  $\geq 50$  procent is vergelijkbaar met de beschreven resultaten van monotherapie pembrolizumab in dezelfde patiëntengroep.<sup>1</sup> Ook de chemotherapie effectiviteit in deze studie is vergelijkbaar met eerdere chemotherapiestudies. Net als in andere studies met immuuntherapie bij NSCLC is het effect hiervan evenredig aan de PD-L1-score, in vrijwel alle subgroepen. De toxiciteit van cemiplimab is vergelijkbaar met de bekende immuuntherapie-toxiciteit, waarbij de kwaliteit van leven met cemiplimab beter is dan met chemotherapie.

## 6. Kosten

De behandeling met cemiplimab 350 mg kost 6.189,27 euro (bron: medicijnkosten.nl d.d. 8 oktober 2023). Het mediane aantal cycli is 9, dat komt dan uit op een totaal bedrag van 55.703,43 euro.

De kosten van 4 cycli carboplatin en pemetrexed zijn ongeveer 7000 euro in totaal. →

## 7. Conclusie

In de hier besproken EMPOWER-Lung 1-studie werd een significante verlenging van de primaire eindpunten OS en PFS gezien bij cemiplimab ten opzichte van doublet chemotherapie bij gemetastaseerd NSCLC met een PD-L1-expressie van 50 procent of hoger en de afwezigheid van EGFR-, ROS1- en ALK-mutaties en translocaties. De toename van de OS voldoet aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling (bij een mediane OS in de controlegroep > 12 maanden) voor een positief advies. De kosten zijn hoog maar vergelijkbaar met de huidige standaardbehandeling met pembrolizumab monotherapie. ←

## Referenties

- <sup>1</sup> [iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/incidentie](http://iknl.nl/kankersoorten/longkanker/registratie/incidentie)
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> Sezer A, Kilickap S, Gumus 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.
- <sup>4</sup> Ozugurlu M, Kilickap S, Sezer A. Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): The EMPOWER-Lung 1 trial. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl\_7): S808-S869. [10.1016/annonc/annonc1089](https://doi.org/10.1016/annonc/annonc1089)