

Cemiplimab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Cemiplimab in the treatment of non-small cell lung cancer

Koubková L.

Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Souhrn

Východiska: Protinádorová imunoterapie je již standardem léčby nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) a to nejen u metastatického, ale i lokálně pokročilého onemocnění a také časných, operabilních stadií. **Cíl:** Článek podává přehled aktualizovaných výsledků studií EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3. Ve studiích byla hodnocena účinnost cemiplimabu (monoklonální protilátky, která se váže na receptor programované buněčné smrti – PD-1) u pacientů s metastatickým a lokálně pokročilým NSCLC, kteří nejsou kandidáti operace a chemoradiace. Také uvádíme zkušenosti z našeho pracoviště, kde byl cemiplimab podán v monoterapii u pacientů s vysokou expresí ligandu PD-L1. **Závěr:** Cemiplimab prokázal účinnost v monoterapii u pacientů s NSCLC exprimujícím PD-L1 u $\geq 50\%$ nádorových buněk a v kombinaci s chemoterapií na bázi platinového dubletu při expresi PD-L1 u $\geq 1\%$ nádorových buněk v první linii léčby metastatického, ale také neresekovatelného lokálně pokročilého onemocnění, nevhodného pro definitivní chemoradiaci. Pro tyto pacienty je cemiplimab novou léčebnou možností.

Klíčová slova

cemiplimab – pokročilý nemalobuněčný karcinom plic – imunoterapie – PD-1 – PD-L1

Summary

Background: Immuno-oncotherapy is already the standard treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC), not only for metastatic disease, but also for locally advanced disease as well as early, operable stages. **Aim:** The article provides an overview of the updated results of the EMPOWER-Lung 1 and EMPOWER-Lung 3 studies. The studies evaluated the efficacy of cemiplimab (a monoclonal antibody that binds to the programmed cell death receptor – PD-1) in patients with metastatic and locally advanced NSCLC who are not surgery and chemoradiation candidates. We also present the experience from our institution, when cemiplimab was administered as monotherapy in patients with high PD-L1 ligand expression. **Conclusion:** Cemiplimab demonstrated efficacy as monotherapy in patients with NSCLC expressing PD-L1 in $\geq 50\%$ of tumor cells and in combination with platinum-doublet chemotherapy when expressing PD-L1 in $\geq 1\%$ of tumor cells in the first-line treatment of metastatic but also unresectable locally advanced disease unsuitable for definitive chemoradiation, demonstrating a new treatment option for these patients.

Key words

cemiplimab – advanced non-small cell lung cancer – immunotherapy – PD-1 – PD-L1

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare that they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Leona Koubková
Pneumologická klinika
FN Motol
V Úvalu 84
150 06 Praha
e-mail: leona.koubkova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 2. 2025

Přijato/Accepted: 19. 3. 2025

doi: 10.48095/ccko202590

Úvod

Dle Světové zdravotnické organizace (WHO) byla v roce 2022 rakovina plic celosvětově nejčastěji se vyskytující rakovinou, přičemž 2,5 milionu nových případů představovalo 12,4 % z celkového počtu nových případů. Rakovina plic byla hlavní příčinou úmrtí na rakovinu (1,8 milionu úmrtí, 18,7 % z celkového počtu úmrtí na rakovinu) a hlavní příčinou úmrtí na rakovinu u mužů [1].

Navzdory významnému pokroku díky zlepšení prevence nebo detekce a léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) v posledních letech je stále nutný další výzkum, který pomůže přizpůsobit léčebné přístupy každému jednotlivému pacientovi.

Zavedení checkpoint inhibitorů do klinické praxe vedlo k významnému zvýšení možností účinné léčby pacientů s pokročilým NSCLC.

Cemiplimab je plně humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G4 (IgG4), která se váže na receptor programované buněčné smrti 1 (PD-1) a blokuje jeho interakci s ligandy PD-L1 a PD-L2.

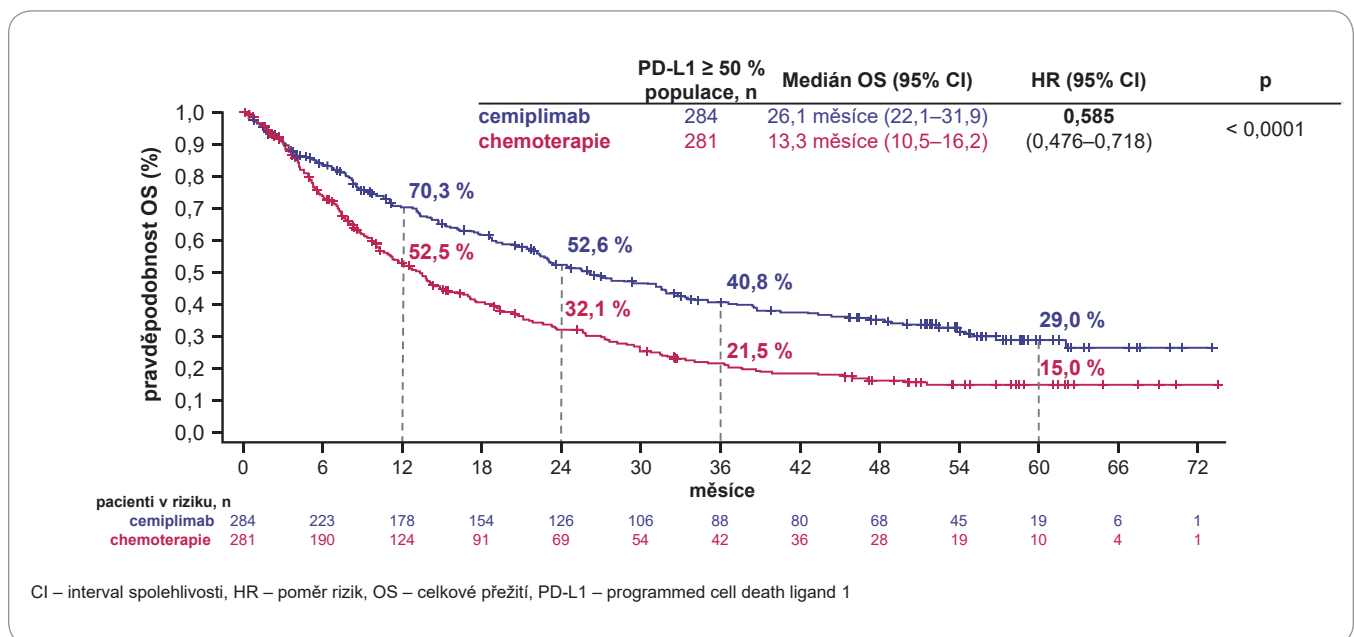
Na základě výsledků studie EMPOWER-Lung 1, která prokázala lepší přežití u pacientů léčených cemiplimabem v monoterapii oproti chemoterapii, byl

cemiplimab nejprve schválen Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) jako léčba první linie pro pacienty s NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 % bez EGFR, ALK nebo ROS1 genomových aberací u metastazujícího nebo neresekovatelného lokálně pokročilého onemocnění nevhodného pro definitivní chemoradiaci. Následovalo schválení v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny pro léčbu v první linii 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 metastazující NSCLC na základě výsledků studie EMPOWER-Lung 3 [2].

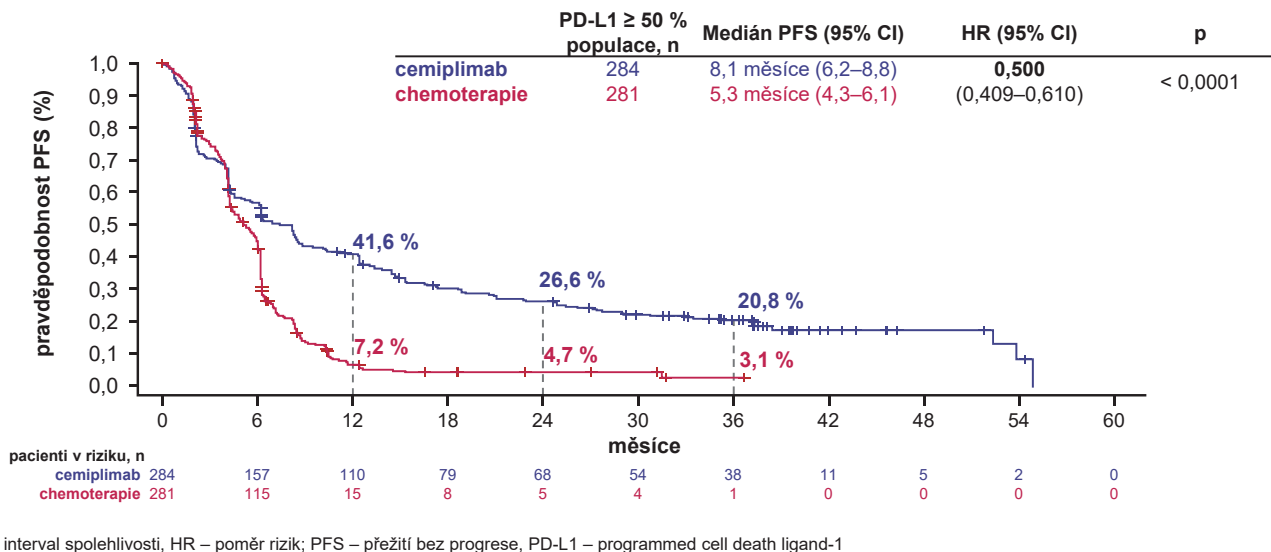
Klinické studie

Na World Conference on Lung Cancer v roce 2024 byly prezentovány 5leté výsledky studie EMPOWER-Lung 1, což byla randomizovaná studie fáze III navržená tak, aby zhodnotila klinický přínos monoterapie cemiplimabem u nově diagnostikovaných pacientů s NSCLC s expresí PD-L1 $u \geq 50$ % nádorových buněk a bez aberací EGFR, ALK nebo ROS1 [3]. Primárními cílovými body bylo celkové přežití (overall survival – OS) a přežití bez progresce (progression-free survival

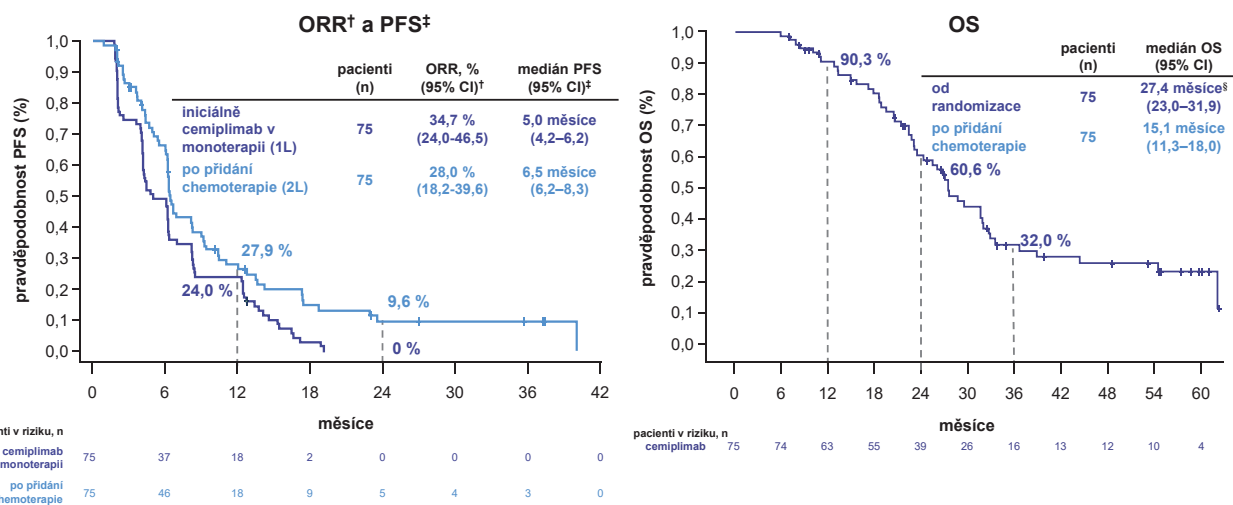
– PFS). Inovativní rys této studie umožnil pacientům, u kterých došlo k progresi onemocnění, změnit terapii a pacientům randomizovaným k chemoterapii byl umožněn přechod na cemiplimab, přičemž k tomuto zkřížení došlo u 75 % pacientů, kteří progredovali při léčbě chemoterapií. Pacientům randomizovaným na cemiplimab bylo umožněno volitelné pokračování v léčbě cemiplimabem, ale s přidáním chemoterapie. Pětileté výsledky potvrzují trvalý přínos cemiplimabu napříč různými body účinnosti oproti chemoterapii. Pacienti léčení cemiplimabem měli delší medián OS (26,1 vs. 13,3 měsíce u pacientů léčených chemoterapií) (graf 1). Cemiplimab také vykázal vyšší míru objektivní odpovědi (objective response rate – ORR) 46,5 vs. 20,6 % a PFS 8,1 vs. 5,3 měsíce ve srovnání s chemoterapií (graf 2). Pacienti, jejichž onemocnění na cemiplimabu progredovalo, zaznamenali klinicky významný přínos, když byla k jejich léčebnému režimu přidána chemoterapie (graf 3). Průzkumná analýza podskupin pacientů léčených cemiplimabem také ukazuje přímou korelaci mezi přežitím a progresí onemocnění a úrovní exprese PD-L1. Pacienti s hladinou exprese PD-L1 ≥ 90 % získávají největší klinický přínos s 39měsíčním mediánem OS a 15měsíčním mediánem



Graf 1. Cemiplimab poskytuje přínos v celkovém přežití.



Graf 2. Cemiplimab poskytuje výhodu v přežití bez progresce.



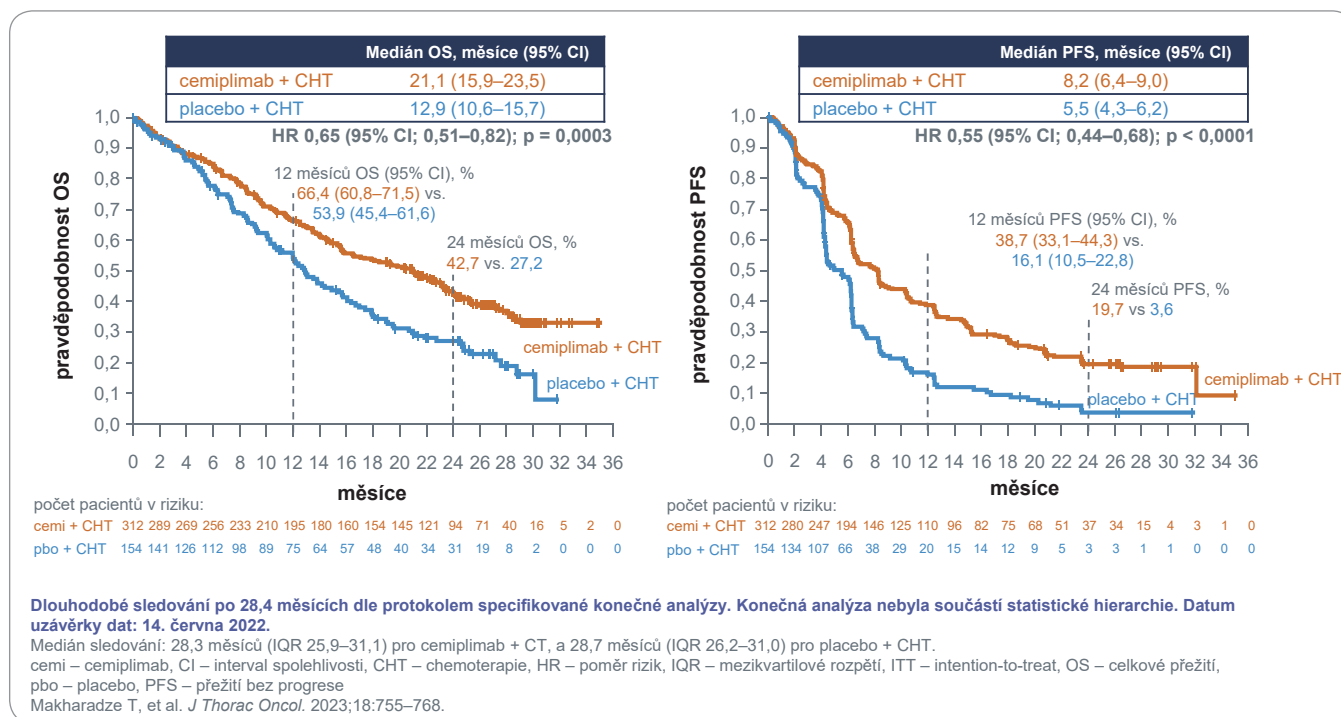
Graf 3. Cemiplimab s přidáním chemoterapie po progresi.

PFS. To podporuje přímou korelaci mezi odpovědí nádoru a hladinou exprese PD-L1 dříve pozorovanou u cemiplimabu. Bezpečnostní profil cemiplimabu po 5 letech sledování byl v souladu se zprávou v předchozí analýze. Pokračování v léčbě cemiplimabem po progresi s přidáním chemoterapie prokazuje významné klinické přínosy (ORR, PFS a OS) a poskytuje potenciální novou možnost

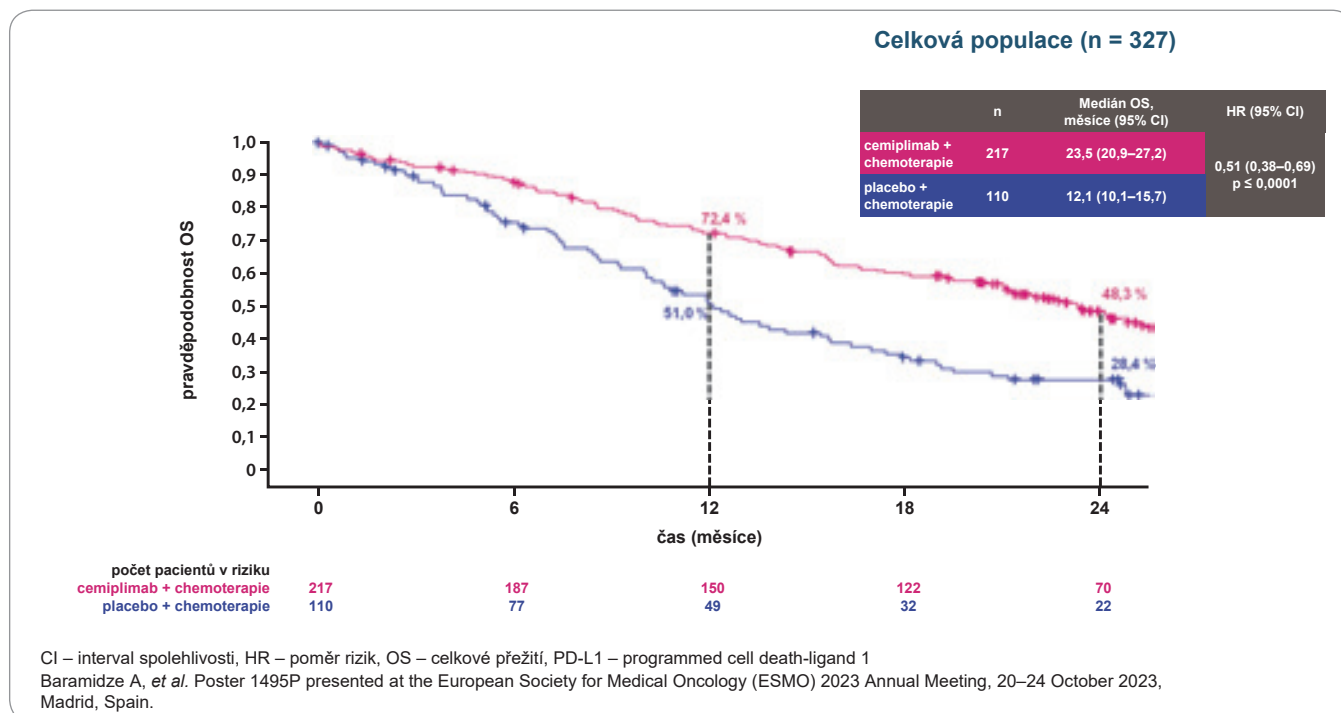
léčby pro pacienty, kteří progredovali na monoterapii cemiplimabem v první linii pro pokročilý metastatický NSCLC s expresí PD-L1 ≥ 50 %.

Publikovány byly rovněž aktualizované výsledky po 2 letech sledování části 2 studie EMPOWER-Lung 3, tj. dvojité zasklepené, placebem kontrolované studie fáze III zkoumající cemiplimab plus chemoterapii vs. placebo plus chemoterapii u pacientů s pokročilým NSCLC bez

aberrací EGFR, ALK nebo ROS1, se skvamózní nebo neskvamózní histologií, bez ohledu na úroveň exprese PD-L1 [4]. Při primární analýze po 16,4 měsíce sledování cemiplimab plus chemoterapie zlepšily medián OS oproti samotné chemoterapii (21,9 vs. 13,0 měsíce, poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,71, 95% interval spolehlivosti (confidence interval –



Graf 4. Intention-to-treat populace – 2leté sledování (n = 466) – celkové přežití a přežití bez progresce.



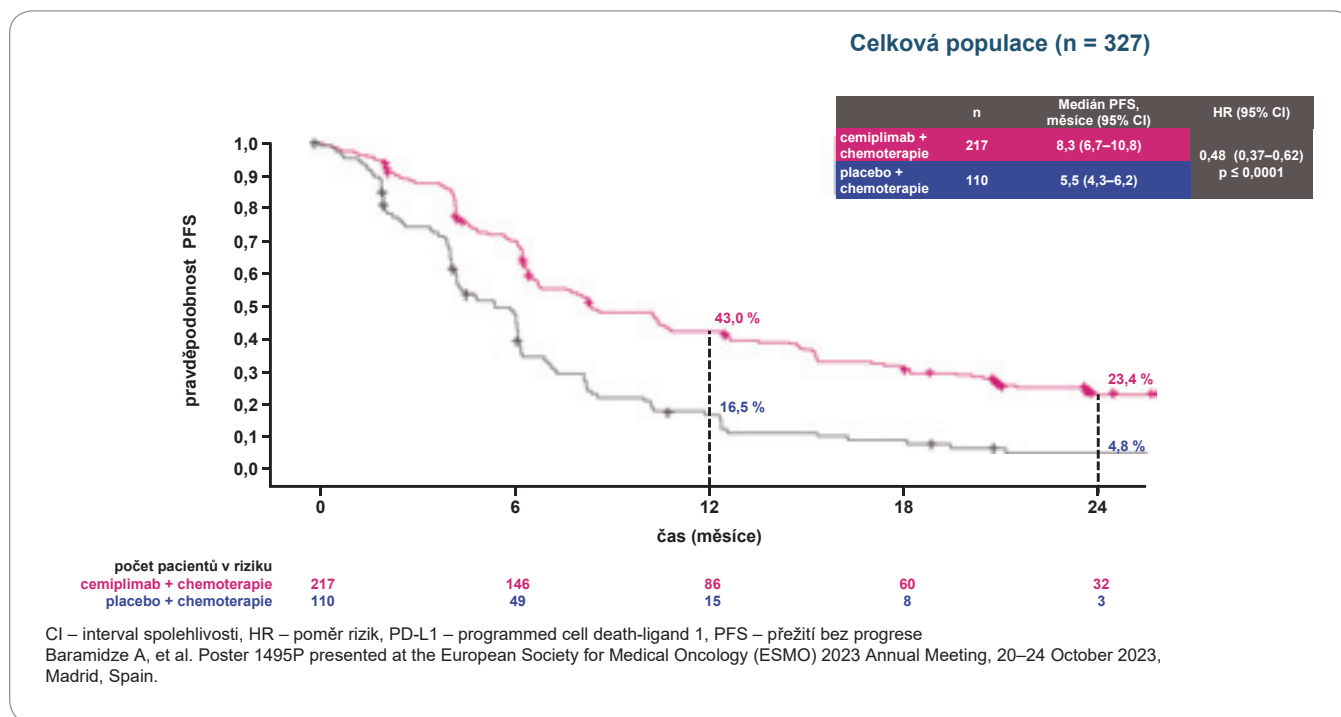
Graf 5. Signifikantní zlepšení v OS – PD-L1 ≥ 1 % populace.

CI) 0,53–0,93; p = 0,014). Publikovány byly protokolem specifikované konečné výsledky OS a 2letého sledování.

Pacienti (n = 466) byli randomizováni v poměru 2 : 1 k histologicky specifické platinové dubletové chemote-

rii, s 350 mg cemi + CT (n = 312) nebo placebem (n = 154) každé 3 týdny po dobu až 108 týdnů. Primární koncový bod byl OS; sekundární koncové body zahrnovaly PFS a ORR. Po 28,4 měsících mediánu sledování byl medián OS

21,1 měsíce (95% CI 15,9–23,5) pro cemi + CT vs. 12,9 měsíce (95% CI 10,6–15,7) pro samotnou chemoterapii (HR 0,65; 95% CI 0,51–0,82; p = 0,0003) (graf 4). Medián PFS byl 8,2 měsíce (95% CI 6,4–9,0) vs. 5,5



Graf 6. Signifikantní zlepšení v PFS – PD-L1 ≥1% populace.

síce (95% CI 4,3–6,2); HR 0,55; 95% CI 0,44–0,68; $p < 0,0001$ (graf 5) a ORR byla 43,6 vs. 22,1 %. Bezpečnost byla obecně v souladu s dříve hlášenými daty. Výskyt nežádoucích účinků souvisejících s léčbou stupně 3 nebo vyššího byl 48,7 % u cemiplimabu plus chemoterapie a 32,7 % pouze s chemoterapií. Při protokolem specifikované konečné analýze OS s 28,4 měsíce sledování pokračoval přínos cemiplimabu plus chemoterapie oproti chemoterapii samotné u pacientů s pokročilým skvamózním nebo neskvamózním NSCLC, napříč všemi úrovněmi exprese PD-L1.

Analýza podskupin studie EMPOWER-Lung 3 část 2 byla zaměřena na podskupinu pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % [5]. Z 327 pacientů s PD-L1 ≥ 1 % (celkem 466 pacientů ve studii) dostalo 217 cemiplimab plus chemoterapii a 110 dostalo pouze chemoterapii. Po střední době sledování 28,0 měsíce byl medián OS pro cemiplimab plus chemoterapii 23,5 měsíce (95% CI 20,9–27,2) vs. 12,1 měsíce (95 % CI 10,1–15,7) pro samotnou chemoterapii (HR 0,51; 95 % CI 0,38–0,69; $p < 0,0001$); medián PFS byl 8,3 měsíce (95 % CI 6,7–10,8) vs. 5,5 měsíce (95 % CI 4,3–6,2); HR 0,48; 95 % CI 0,37–0,62; $p < 0,0001$ (graf 6) a ORR byla

47,9 vs. 22,7 %. Výsledky favorizovaly cemiplimab plus chemoterapii před samotnou chemoterapií. Lepší účinnost oproti samotné chemoterapii byla pozorována jak u skvamózní, tak u neskvamózní histologie. Bezpečnost byla v souladu s předchozími zprávami.

Zkušenosti z našeho pracoviště

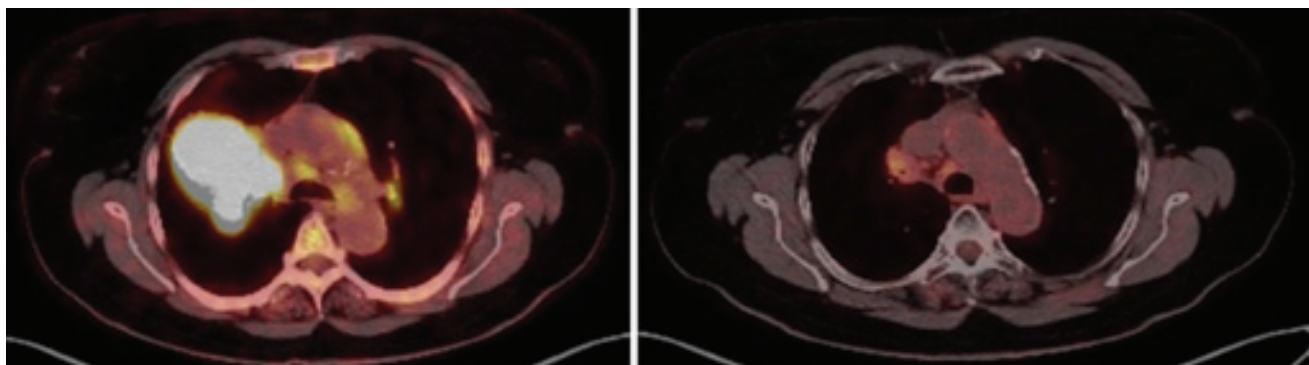
Na našem pracovišti máme zkušenosti s léčbou cemiplimabem v monoterapii u čtyř pacientů, u kterých byla úhrada této léčby schválena s odkazem na ustanovení §16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jednalo se o pacienty s lokálně pokročilým NSCLC, který z hlediska velikosti a uložení nádoru nebyl vhodný pro léčbu konkomitantní chemoradioterapií a který se vyznačoval vysokou expresí PD-L1. U prvních tří pacientů byla exprese PD-L1 100 %.

První byla 69letá pacientka s diagnózou bronchogenního karcinomu pravého horního laloku, histologicky NSCLC blíže nespecifikovaný (NOS) cT4 N3M0, stadium IIIC (PET pozitivní mediastinální a oboustranné hilové uzliny), EGFR, ALK a ROS1 negativní, PD-L1 pozitivita ve 100 % nádorových buněk, next generation sequencing (NGS) negativní, absolvovala pět cyklů léčby cemiplimabem.

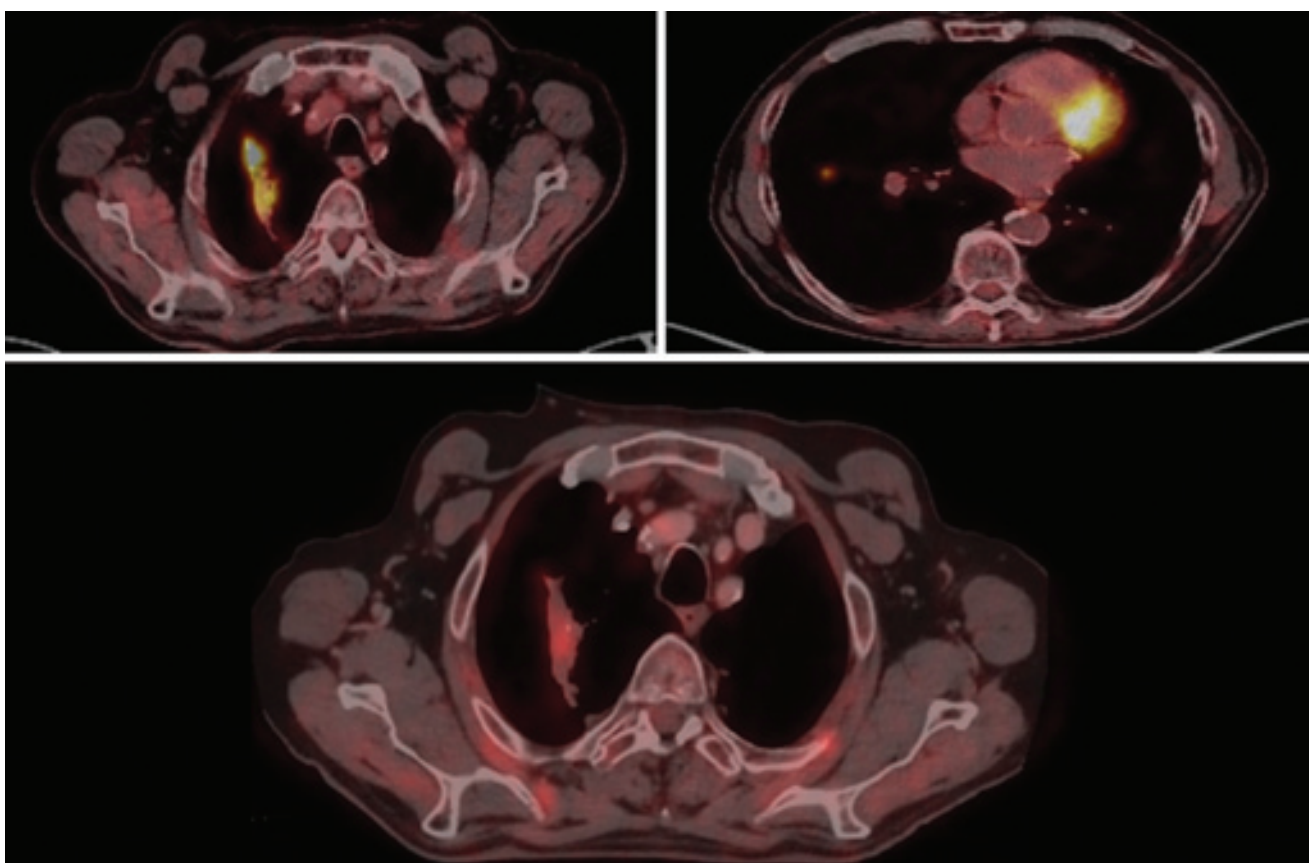
Tato byla ukončena v 9/23 pro pneumonitis stupně 2, která vyžadovala dlouhodobou léčbu kortikosteroidy. Na PET/CT došlo k výrazné parciální regresi nádoru a u pacientky byla indikována radikální radioterapie, kterou ukončila v 5/24. Na kontrolním PET/CT v 11/2024 popsáno stacionární, mírně až středně FDG-avidní plicní ložisko vpravo v horním plicním laloku paramediastinálně, velikosti cca 21 × 31 mm – reziduální tumorózní ložisko po radioterapii, již poradiačně regresivně změněno, ke sledování (obr. 1).

Druhý pacient, kterému bylo v době diagnózy 79 let, absolvoval 11 cyklů léčby cemiplimabem pro bronchogenní dlaždicobuněčný karcinom horního laloku vlevo, PD-L1 pozitivita ve 100 % nádorových buněk, EGFR, ALK, ROS1 negativní, cT3N3M0, stadium IIIC, které dle multidisciplinárního týmu (MDT) nebylo rovněž možno řešit kurativně radioterapií. Léčbu pacient toleroval dobře, bez nežádoucích účinků, na PET/CT popsáno opakovaně stabilní onemocnění. Po 11. cyklu však doma došlo k náhlému úmrtí.

Třetí pacient byl v době diagnózy 82letý, s bronchogenním adenokarcinomem horního laloku pravé plíce, cT2aN3M0, stadium IIIB, EGFR, ALK, ROS1 negativní, PD-L1 pozitivita ve



Obr. 1. PET/CT při stanovení diagnózy a po léčbě cemiplimabem a radioterapií.



Obr. 2. PET/CT při stanovení diagnózy a parciální regrese při léčbě cemiplimabem.

100 % nádorových buněk, 11/2024 doplněno z původní biopsie NGS, prokázána MET exon 14 skipping mutace. Pacient absolvoval šest cyklů s výraznou parciální regreseí, pro suspektní imunitně podmíněnou neuropatii byla léčba přerušena, následovala radikální radioterapie zbytkového tumoru, následně však na PET/CT popsány nově podkožní metastázy.

Poslední, 76letý pacient s nádorovou duplicitou (stav po neadjuvantní chemoterapii s následnou levostrannou lobektomií v roce 2019 pro dlaždicobuněčný karcinom, ypT2a ypN0) zahájil léčbu cemiplimabem v 5/2024 pro adenokarcinom horního laloku pravé plic, cT4N0M0, stádium IIIA (primární nádor v pravém horním plicním laloku, dvě metastatická ložiska v horním a dol-

ním plicním laloku vpravo), EGFR, ALK, ROS1 negativní, PD-L1 pozitivita v 65 % nádorových buněk. Dle MDT nález inoperabilní, radikální radioterapie vzhledem k plicním funkcím a rozsahu nádoru nebyla možná, proto indikována imunoterapie cemiplimabem. Pacient dosud absolvoval devět cyklů bez nežádoucích účinků s parciální regreseí. V léčbě, kterou dobře toleruje, pokračuje (obr. 2).

Závěr

Studie EMPOWER-Lung 1 a EMPOWER-Lung 3 prokázaly účinnost cemiplimabu v léčbě pokročilého NSCLC a současně řeší klinickou potřebu pacientů s lokálně pokročilým onemocněním, kteří nejsou kandidáty na chirurgickou resekci nebo definitivní chemoradiaci s následnou konsolidací durvalumabem (anti-PD-L1 protilátka), která je doporučována na základě výsledků studie Pacific [6]. Pro pacienty s lokálně pokročilým onemocněním, kteří nejsou indikováni k souběžné chemoradiaci, byla jediným dostupným standardem péče chemote-

rapie na bázi platiny. Výsledky výše uvedených studií tak zaplňují mezeru v dostupných důkazech, které jsou důležité pro klinickou praxi a ukazují novou léčebnou možnost pro tyto pacienty.

Literatura

1. World Health Organization. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Available from: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
2. EMA. LIBTAYO (cemiplimab), souhrn údajů o přípravku. Dostupné z: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147907/anx_147907_cs.pdf.
3. Kilickap S, Sezer A, Özgüroğlu M et al. Cemiplimab monotherapy for first line advanced NSCLC patients with

PD-L1 expression $\geq 50\%$: 5-y outcomes of EMPOWER-Lung 1. [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(24\)00938-9/abstract](https://www.jto.org/article/S1556-0864(24)00938-9/abstract).

4. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced NSCLC: 2-year follow-up from the phase 3 EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. [online]. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(23\)00185-5/full-text](https://www.jto.org/article/S1556-0864(23)00185-5/full-text).

5. Baramidze A, Makharadze T, Gogishvili M et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer with PD-L1 $\geq 1\%$: a subgroup analysis from the EMPOWER-Lung 3 part 2 trial. [online]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169500224003556>.

6. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.