

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

## **EMpower Lung-1: Supervivencia global y Libre de progresión en 1ª Línea de tratamiento paliativo con Cemiplimab frente a QMTpt estándar, para Cáncer de pulmón no microcítico, y expresión PD-L1 > 50% en células tumorales, durante 30 meses de observación.**

Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, on behalf of the EMPOWER-Lung 1 investigators. 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 Feb 13;397(10274):592-604.

**Abreviaturas:** **CPNM:** cáncer de pulmón no microcítico; **EA:** efecto/s adverso/s; **gen ALK:** gen que codifica la proteína receptor ALK de tirosín kinasa; **gen EFGR:** gen que codifica la proteína receptor del factor de crecimiento epidérmico; **gen ROS1:** gen que codifica la proteína receptor ROS de tirosín kinasa; **PD-1 (Programmed Death-1):** molécula 1 de muerte programada, que expresan en su superficie los linfocitos T para inducir la apoptosis en la célula tumoral; **PD-L1:** ligando que se expresa en la superficie de la célula tumoral para inactivar la molécula 1 de muerte programada PD-1 de los linfocito T; **QMTpt:** doblete de quimioterapia más sal de platino; **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento más con la intervención que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSEv:** tiempo de supervivencia libre de evento; **PtSEv:** prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento.

**INTRODUCCIÓN:** La inmunoterapia está cada vez más establecida como tratamiento del cáncer de pulmón, y es en este ámbito donde Cemiplimab intenta postularse como uno de los tratamientos en monoterapia para pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) Estadio IV y PD-L1 > 50%. En un contexto clínico, en el que ya hay ciertos fármacos ampliamente utilizados y cuyo manejo de toxicidades se ha incluido como práctica habitual en las consultas de cáncer de pulmón, el EMpower Lung-1 se ha diseñado e implementado para comparar el balance de beneficios y daños de Cemiplimab frente al de la Quimioterapia estándar basada en platino.

**OBJETIVO:** Comparar la supervivencia global y libre de progresión en 1ª Línea de tratamiento paliativo de Cemiplimab frente a QMTpt estándar, para Cáncer de pulmón no microcítico, avanzado, y expresión PD-L1 > 50% en células tumorales, durante 30 meses de observación.

**MÉTODOS:** Ensayo clínico Fase III, aleatorizado, controlado, multicéntrico, abierto, estratificado por: a) tipo histológico (sí y no escamoso); y b) región geográfica (Europa, Asia o Resto del mundo). Se excluyeron pacientes que: a) nunca habían fumado (descrito como < 100 cigarrillos a lo largo de la vida); b) tuviesen mutaciones en los genes EFGR, ALK o ROS1; c) metástasis cerebrales activas o no tratadas; o c) enfermedades autoinmunes. De los 355 y 342 pacientes que constituyeron la cohorte completa, aquí se analiza la cohorte de los que se garantizó una expresión PD-L1 en más del 50% de las células tumorales.

De estos últimos se asignaron: a) 283 pacientes a Cemiplimab (350 mg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 36 ciclos); y b) 280 pacientes a un régimen de quimioterapia basada en un doblete de platino<sup>1</sup> (4 a 6 ciclos cada 21 días) a elección del investigador para cada paciente, según los criterios preestablecidos. Los criterios de valoración primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

<sup>1</sup> Los dobletes de platino a elegir por el investigador consisten uno de tres siguientes regímenes: perimetrexed, placlitaxel o gemcitabina, cada uno de ellos combinado con cisplatino o con carboplatino.

**RESULTADOS:** En un período de observación de 30 meses, para las variables de beneficios se evaluaron 283 pacientes en el Grupo A [Cemiplimab] y 280 en el Grupo B [QMTpt]. Y para los efectos adversos, 355 y 342 respectivamente.

Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio (baseline) pueden consultarse en el **suplemento 1**, y la graduación de la validez de las evidencias según el sistema GRADE en el **suplemento 2**.

Dado que el editor (de la revista Lancet) nos informa las censuras, nosotros hemos podido desarrollar y calcular las **Funciones y Curvas de Supervivencia Kaplan-Meier para las variables Mortalidad global y Progresión de enfermedad o muerte**, cuyos resultados y representaciones gráficas mostramos en las **hojas fs-1 y 2**.

## 1º Mortalidad global [OS]

### Grupo A [Cemiplimab] vs Grupo B [QMTpt] PD-L1 > 50% en la *Función de Supervivencia*:

En la *Función de Supervivencia* no se encontraron diferencias estadísticamente significativa en los cortes temporales hasta los 2 y 4 meses entre el Grupo A y el Grupo B. Y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cortes temporales hasta los 6, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 y 32 meses,  $p < 0,05$  mediante test log-rank (**hoja fs-1**). Y la significación práctica o relevancia clínica en términos de “Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)”, así como en el cruce entre “los 3 tiempos biográficos (3tB)” y “los 3 destinos del NNT”, la mostramos para estos cortes temporales en la **tabla t-1 y gráficos g-1a y g-1b**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA. A continuación, resumimos sólo como ejemplo el corte hasta los 24 meses.

**Mortalidad global a los 24 meses, Grupo A [Cemiplimab] vs Grupo B [QMTpt] en la *Función de Supervivencia*:** En 24 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el 45% y el 69% de eventos; HR 0,52; **NNT 4 en 24 meses**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA en el resultado formal de la función de supervivencia, pero no en el resultado material (ver este apartado en el **suplemento 2**).

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 24 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 14,7 meses de *tiempo medio de Supervivencia (tS)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 3,4 meses (102 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)* gracias a la intervención; y **c)** 5,9 meses de *tiempo en estatus de mortalidad, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando la estimación puntual NNT = 4, encontramos que, de cada 4 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 24 meses si los cuatro se tratan con la intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento muerte tras 11 meses si los cuatro pacientes se tratan con el control; **b)** 1 no tendrán el evento muerte durante los 24 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 2 tendrán el evento muerte tras 12 meses con la intervención y con el control.

## 2º Progresión de enfermedad o muerte [PFS]

### Grupo A [Cemiplimab] vs Grupo B [QMTpt] PD-L1 > 50% en la *Función de Supervivencia*:

En la *Función de Supervivencia* no se encontraron diferencias estadísticamente significativa en los cortes temporales hasta los 2, 4 y 6 meses entre el Grupo A y el Grupo B. Y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los cortes temporales hasta los 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 26 y 28 meses,  $p < 0,05$  mediante test log-rank (**hoja fs-2**). Y la significación práctica o relevancia clínica en términos de “Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Eventos (PtSLEv) de enfermedad”, así como en el cruce entre “los 3 tiempos biográficos (3tB)” y “los 3 destinos del NNT”, la mostramos para estos cortes temporales en la **tabla t-2** y

**gráfico g-2.** La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA. A continuación, resumimos sólo como ejemplo el corte hasta los 24 meses.

**Mortalidad global a los 24 meses, Grupo A [Cemiplimab] vs Grupo B [QMTpt] en la Función de Supervivencia:** En 24 meses se encontró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre el 76% y el 95% de eventos; HR 0,49; **NNT 5 en 24 meses**. La validez de esta evidencia mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la Supervivencia Kaplan-Meier, hallamos los 24 meses distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 6,9 meses de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** 4,8 meses (146 días) de *Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)* gracias a la intervención; y **c)** 5,9 meses de *tiempo en estatus de progresión de enfermedad o muerte, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando la estimación puntual NNT = 5, encontramos que, de cada 5 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 24 meses si los cinco se tratan con la intervención, mientras que ese 1 sufrirá el evento progresión o muerte tras 5 meses si los cinco pacientes se tratan con el control; **b)** 1 no tendrán el evento de progresión o muerte durante los 24 meses tanto con la intervención como con el control; y **c)** 3 tendrán el evento de progresión o muerte tras 5,3 meses con la intervención y con el control.

### 3º Efectos adversos sin determinar si están o no relacionados los fármacos de estudio

#### Grupo A [Cemiplimab] vs Grupo B [QMTpt] COHORTE COMPLETA:

**1)** No se encontraron diferencias en: **a) EA Grados 1 y 2** (43% vs 49%); **b) EA Grado 5:** (2% en ambos grupos).

**2)** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del Grupo A [Cemiplimab] en: **a) EA Grado 3** (10% vs 27%); **b) EA Grado 4** (1% vs 10%).

La validez de la evidencia de los EA mediante el sistema GRADE la estimamos como MODERADA-BAJA.

Todos estos datos pueden verse en detalle en las **hojas fs** (con las funciones de supervivencia); **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los 3 tiempos biográficos con los 3 destinos del NNT).

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

<b>Tabla nnt-1 (sin IC 95%, y con el % de eventos = 1 - Supervivencia K-M): Pacientes de 64 años [IQR, 58 a 70] Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático, y expresión PD-L1 &gt; 50% en células tumorales [sin mutaciones EGFR, ALK ni ROS1]</b>						<b>Hoja información al usuario (FACT BOX)</b>		
ECA EMpower Lung-1, en cortes temporales hasta los 12, 18, 24 y 30 meses	Cemiplimab; n= 283	QMTpt; n= 280	Medidas del efecto, calculadas desde los HR crudos obtenidos mediante la Función de Supervivencia K-M elaborada paso a paso			Valor de p (calculada por log-rank)	Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
	% Eventos en la Función de Supervivencia K-M	% Eventos en la Función de Supervivencia K-M	HR (sólo estimación puntual, sin IC)	RAR (sólo estimación puntual, sin IC)	NNT (sólo estimación puntual, sin IC)		Cemiplimab	QMTpt

**Mortalidad global**

	Cemiplimab	QMTpt	HR	RAR	NNT	p	Cemiplimab	QMTpt	
A los 12 meses	26%	43%	0,53	17,2%	6	<i>p &lt; 0,05</i>	26	43	En 12 meses
A los 18 meses	35%	57%	0,52	21,5%	5	<i>p &lt; 0,05</i>	35	57	En 18 meses
A los 24 meses	45%	69%	0,52	23,5%	4	<i>p &lt; 0,05</i>	45	69	En 24 meses
A los 30 meses	45%	69%	0,52	23,5%	4	<i>p &lt; 0,05</i>	45	69	En 30 meses

**Progresión de enfermedad o muerte**

	Cemiplimab	QMTpt	HR	RAR	NNT	p	Cemiplimab	QMTpt	
A los 12 meses	56%	91%	0,35	34,5%	3	<i>p &lt; 0,05</i>	56	91	En 12 meses
A los 18 meses	68%	95%	0,39	26,7%	4	<i>p &lt; 0,05</i>	68	95	En 18 meses
A los 24 meses	76%	95%	0,49	18,7%	5	<i>p &lt; 0,05</i>	76	95	En 24 meses
A los 28 meses	92%	95%	0,86	2,7%	37	<i>p &lt; 0,05</i>	92	95	En 28 meses

**Abreviaturas:** HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; K-M: Función de Supervivencia de Kaplan y Meier; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; QMTpt: quimioterapia más platino; RAR: reducción absoluta del riesgo.

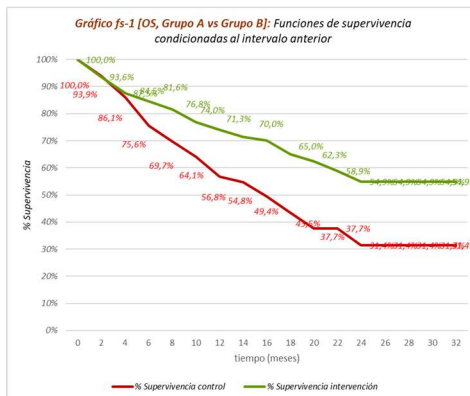
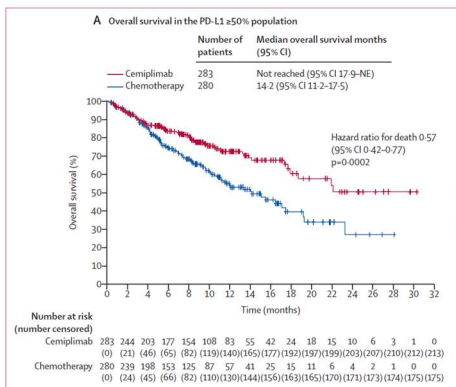
**Tabla t-1: [OS, Grupo A vs Grupo B]: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia" (tS) por las áreas bajo las curvas**

En un área de: 24 meses	Grupo A: Cemiplimab; n= 283	Grupo B: QMTpt; n= 280		
	Media tS, meses	Media tS; meses	Dif Medias = PtS, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Supervivencia global	18,06	14,70	3,4	102

**Abreviaturas:** tS: tiempo medio de supervivencia; PtS: prolongación del tiempo medio de supervivencia; QMTpt: quimioterapia más platino.

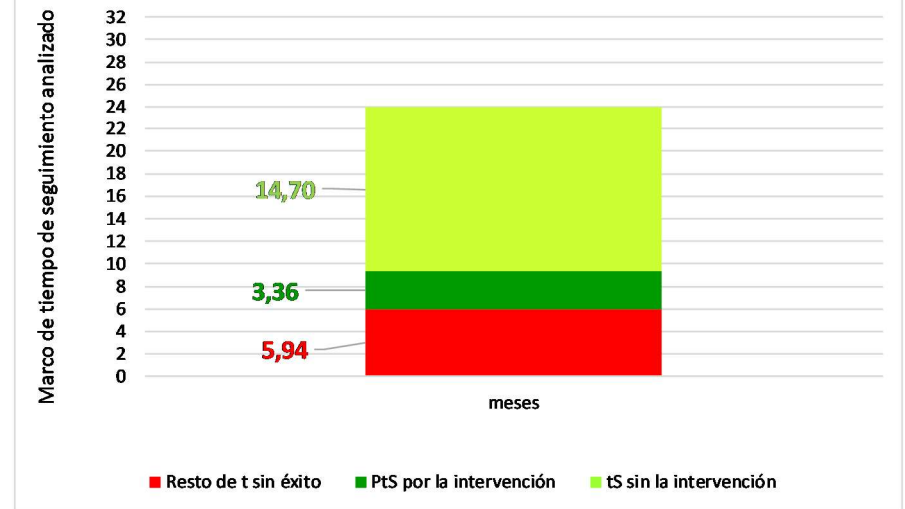
**MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL**

Grupo A: Cemiplimab; n= 283	Grupo B: QMTpt; n= 280	
Mediana de S meses	Mediana de S meses	Prolongación de la Mediana S meses
No alcanzada	14,2	-----

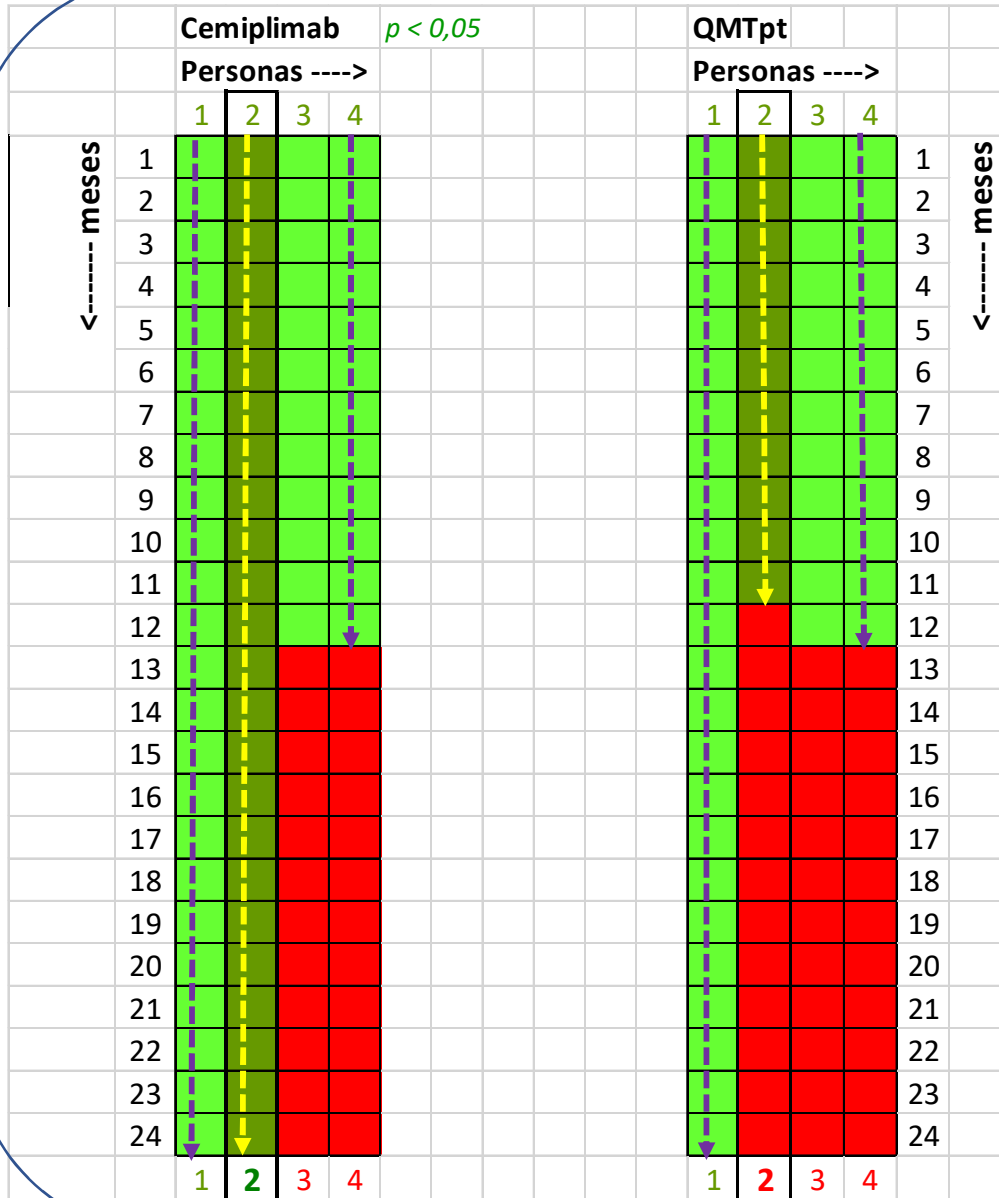
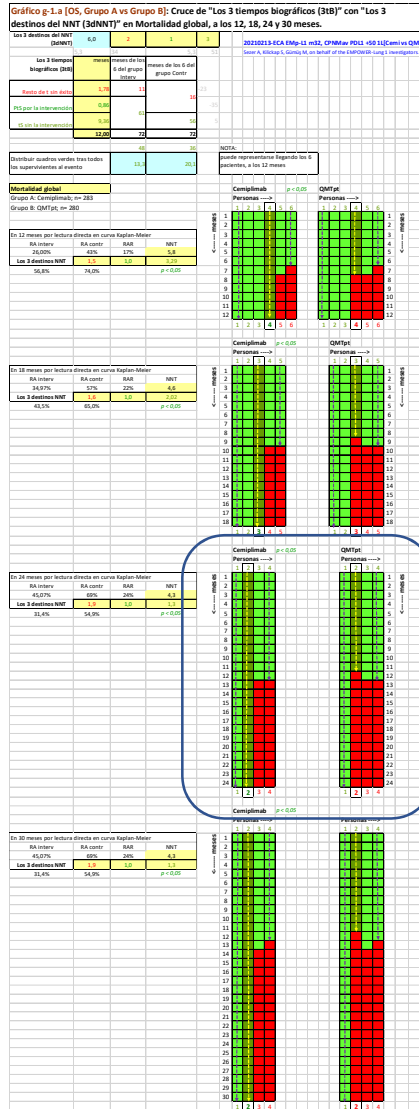


Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	5,9	24,7%	181
PtS por la intervención	3,4	14,0%	102
tS sin la intervención	14,7	61,2%	447
	<b>24,00</b>		<b>731</b>

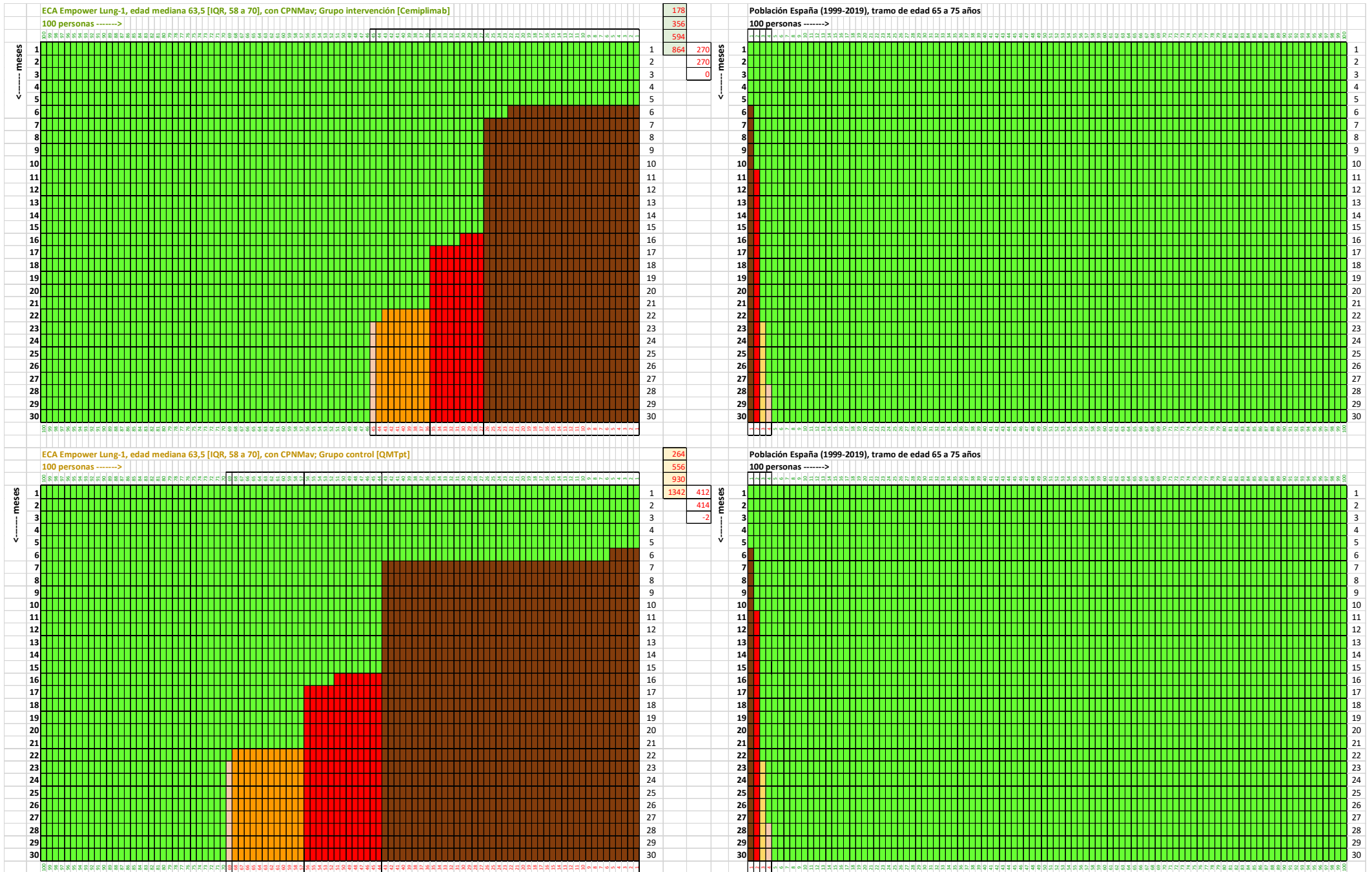
**Gráfico "Los 3 tiempos biográficos (3tB)": Prolongación del tiempo medio de Supervivencia (PtS)**



**Gráfico g-1.a [OS, Grupo A vs Grupo B]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Mortalidad global, a los 12, 18, 24 y 30 meses.**



**Gráfico g-1.b [OS, Grupo A vs Grupo B vs Población Española de 65-75 años]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos de cada 100 personas (3d%)" en Mortalidad global, a los 12, 18, 24 y 30 meses.**



**Tabla t-2: [PFS, Grupo A vs Grupo B]: Cálculo del "Tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento"(tSLEv) por las áreas bajo las curvas**

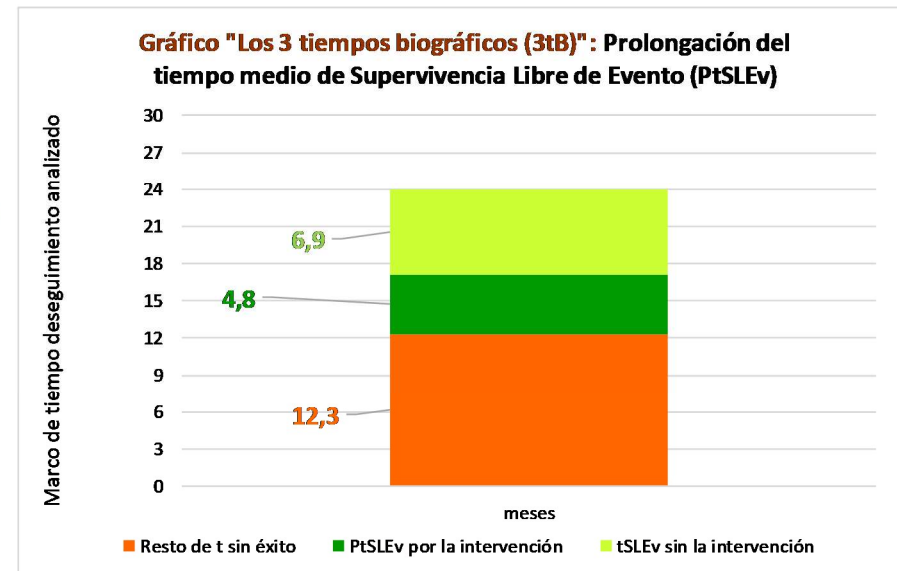
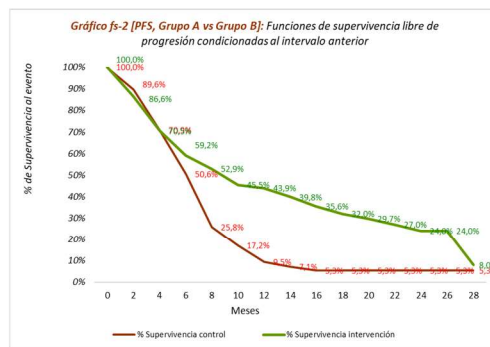
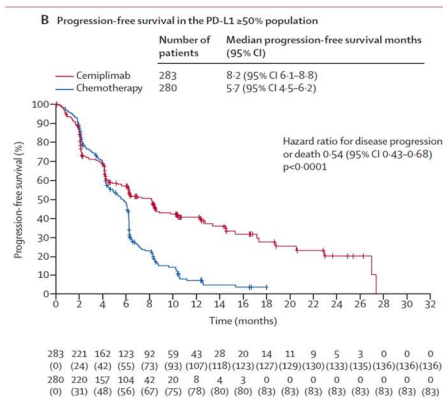
En un área de: 24 meses	Grupo A: Cemiplimab; n= 283	Grupo B: QMTpt; n= 280		
	Media tSLEv, meses	Media tSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
Supervivencia Libre de Progresión (PFS)	11,7	6,9	4,8	146

**Abreviaturas:** tSLEv: tiempo de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo de supervivencia libre de evento; QMTpt: quimioterapia más platino.

**MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA libre de progresión**

Grupo A: Cemiplimab; n= 283	Grupo B: QMTpt; n= 280	
Mediana de SLEv meses	Mediana de SLEv meses	Prolongación de la Mediana SLEv meses
8,2	5,7	2,5

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	12,3	51,3%	375
PtSLEv por la intervención	4,8	20,0%	146
tSLEv sin la intervención	6,9	28,7%	210
	<b>24,00</b>		<b>731</b>



**Gráfico g-2 [PFS, Grupo A vs Grupo B]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en Progresión de enfermedad o muerte, a los 12, 18 y 24 meses.**

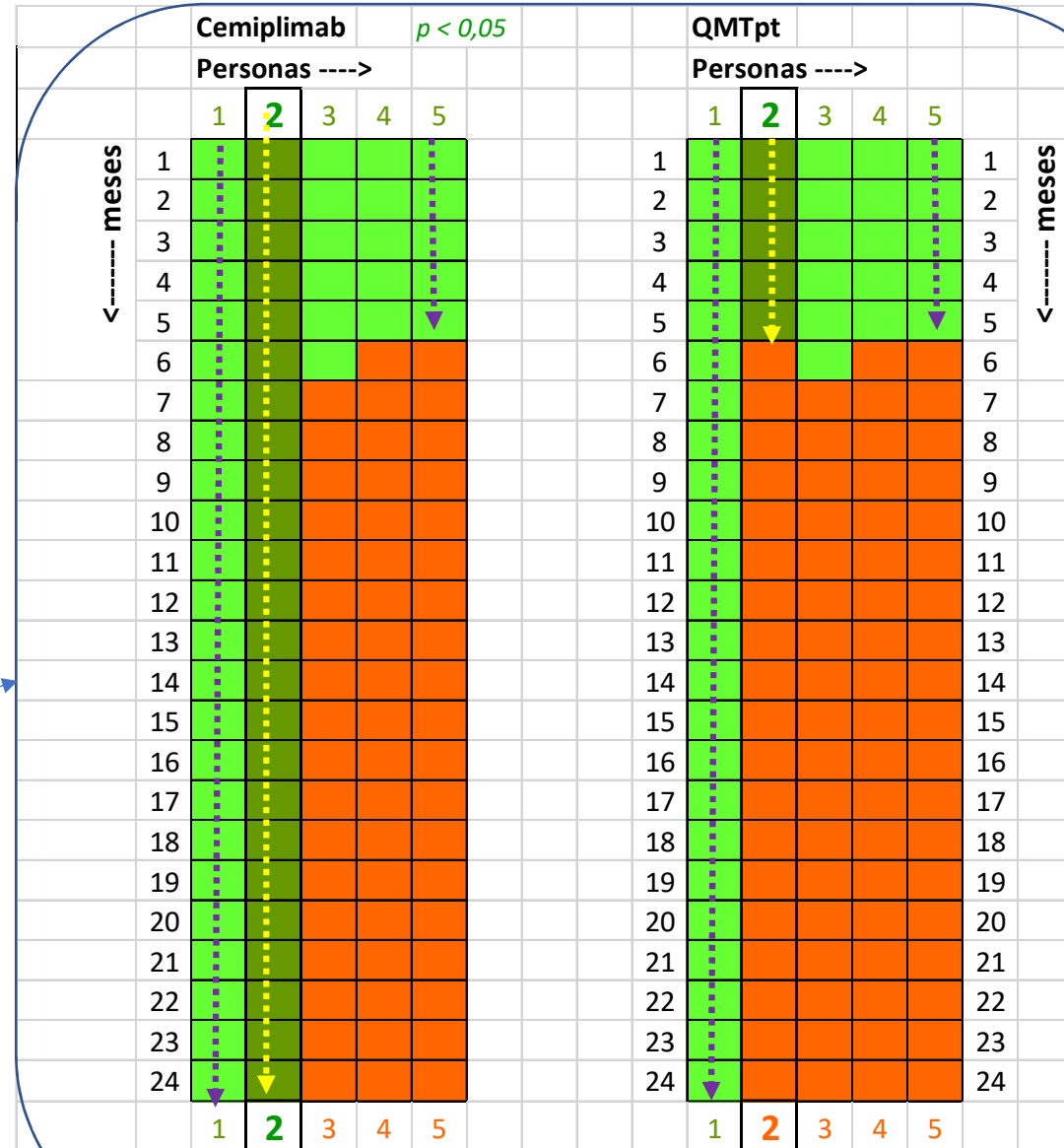
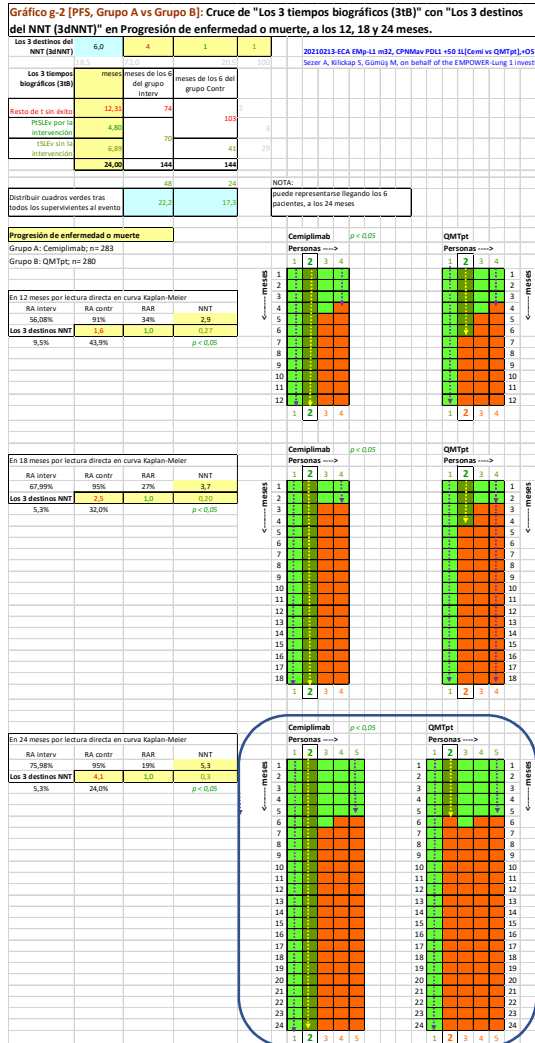


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) registrados por los investigadores de toda la cohorte (con y sin PD-L1 > 50% en células tumorales)						
ECA EMpower Lung-1	Cemiplimab; n= 355	QMTpt; n= 342	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
			Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Cemiplimab	QMTpt

EA sin determinar si están o no relacionados con los fármacos de estudio

EA Grados 1 y 2 (*)	154/355 (43,38%)	169/342 (49,42%)	0,88 (0,75-1,03)	6,03% (-1,27% a 13,43%)	17 (7 a -79)	35,84%	46	46
EA Grado 3 (*)	36/355 (10,14%)	92/342 (26,9%)	0,38 (0,26-0,54)	16,76% (11,12% a 22,45%)	6 (4 a 9)	99,99%	10	27
EA Grado 4 (*)	5/355 (1,41%)	35/342 (10,23%)	0,14 (0,05-0,35)	8,83% (5,07% a 12,16%)	11 (8 a 20)	99,88%	1	10
EA Grado 5 (*)	9/355 (2,54%)	7/342 (2,05%)	1,24 (0,47-3,29)	-0,49% (-2,92% a 1,96%)	-205 (51 a -34)	6,31%	2	2

Abreviaturas: EA: efecto adverso; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo (por incidencias acumuladas).

(\*) **Grado 1:** Leve; asintomáticos o síntomas leves; solamente observaciones clínicas o diagnósticas; intervención no indicada. **Grado 2:** Moderado; intervención mínima, local o no invasiva indicada; limitación apropiada para la edad de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales (preparar comidas, comprar comestibles o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.). **Grado 3:** Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente amenazante de la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitación o incapacidad para las actividades de la vida diaria (AVD) de autocuidado (bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no postrarse en cama. **Grado 4:** Consecuencias amenazantes de la vida; intervención urgente indicada. **Grado 5:** Muerte relacionada con algún efecto adverso.

**Tabla nnt-3: Pacientes de 64 años [IQR, 58 a 70] Cáncer de pulmón no microcítico avanzado o metastático, y expresión PD-L1 > 50% en células tumorales [sin mutaciones EFGR, ALK ni ROS1]**

ECA EMpower Lung-1	Cemiplimab; n= 283	QMTpt; n= 280	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas.			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Respuesta global (completa + parcial)	111/283 (39,22%)	57/280 (20,36%)	1,93 (1,47-2,53)	-18,87% (-26,37% a -11,65%)	-5 (-9 a -4)	99,83%
<i>Respuesta completa</i>	<i>6/283 (2,12%)</i>	<i>3/280 (1,07%)</i>	<i>1,98 (0,5-7,83)</i>	<i>-1,05% (-3,38% a 1,48%)</i>	<i>-95 (68 a -30)</i>	<i>16,65%</i>
<i>Respuesta parcial</i>	<i>105/283 (37,1%)</i>	<i>54/280 (19,29%)</i>	<i>1,92 (1,45-2,55)</i>	<i>-17,82% (-25,21% a -10,69%)</i>	<i>-6 (-9 a -4)</i>	<i>99,69%</i>

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Cemiplimab	QMTpt

<b>39</b>	<b>20</b>
<b>2</b>	<b>1</b>
<b>37</b>	<b>19</b>

**Tiempo de duración de la respuesta, entre los que tuvieron respuesta**

Mediana de tiempo que permanecen en respuesta completa o parcial entre los que tuvieron respuesta	16,7 meses entre los 111 con respuesta	6 meses entre los 57 con respuesta
---	--	------------------------------------

**Tiempo desde el inicio hasta que alcanzaron la respuesta, entre los que tuvieron respuesta**

Mediana de tiempo hasta alcanzar la respuesta completa o parcial entre los que tuvieron respuesta	2,1 meses entre los 111 con respuesta	2,1 meses entre los 57 con respuesta
---	---------------------------------------	--------------------------------------

**Abreviaturas:** IC: intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (por incidencias acumuladas); **QMTpt:** quimioterapia más platino.