

Zusammenfassung

Primäre Analyse der Phase-II-Ergebnisse für Cemiplimab bei Patient*innen mit metastasiertem Basalzellkarzinom, die unter Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren fortschritten oder diese nicht vertrugen

Cemiplimab ist die erste und einzige zugelassene Immuntherapie für erwachsene Patient*innen mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom (laBCC oder mBCC), deren Erkrankung unter einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HHI) fortgeschritten ist oder die HHI nicht vertrugen.¹ Hier präsentieren wir die primäre Analyse der mBCC-Kohorte.

Methoden

54 Patient*innen mit mBCC (nodal oder Fernmetastasen) erhielten nach HHI-Therapie intravenös (i. v.) 350 mg Cemiplimab alle 3 Wochen (Q3W) für bis zu 93 Wochen oder bis zum Fortschreiten der Krankheit.

Primärer Endpunkt:

- Objektive Ansprechrate (ORR) bewertet durch ein unabhängiges zentrales Review (ICR)

Sekundäre Endpunkte:

- ORR bewertet durch eine*n klinische*n Prüfer*in (INV)
- Mediane Zeit bis zum Ansprechen und Ansprechdauer (DOR)
- Krankheitskontrollrate
- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Sicherheit und Verträglichkeit

Zeitpunkt des Datenschnitts: 20. Mai 2021.

Wirksamkeit

- Die ORR bewertet durch ICR betrug 24,1 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 13,5–37,6), mit 1 Patient*in mit komplettem und 12 Patient*innen mit partiellem Ansprechen.
- Die ORR bewertet durch INV lag bei 25,9 % (95 % KI: 15,0–39,7), mit 2 Patient*innen mit komplettem und 12 mit partiellem Ansprechen.
- Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 4 Monate (Spanne 2–10,5). Die geschätzte mediane DOR bewertet durch ICR betrug 16,7 Monate (95 % KI: 9,8 – nicht auswertbar [NA]).
- Die Krankheitskontrollrate betrug bewertet durch ICR 63,0 % (95 % KI: 48,7–75,7) und bewertet durch INV 70,4 % (95 % KI: 56,4–82,0).
- Das mediane OS wurde nicht erreicht.
- Das mediane PFS bewertet durch ICR nach Kaplan-Meier-Schätzer betrug 8,3 Monate (95 % KI: 4,2–15,9) .

Sicherheit und Verträglichkeit

- Die häufigsten Behandlungs-assoziierten unerwünschten Ereignisse (UEs) waren Fatigue (37,0 %), Diarrhö (14,8 %), Pruritus (13,0 %), Hyperthyroidismus (9,3 %), Arthralgie (9,3 %) sowie Hypothyreose, Asthenie, Konstipation und makulo-papulöser Hautausschlag (jeweils 7,4 %).
- Es traten keine Behandlungs-assoziierten Todesfälle auf.

Fazit

Cemiplimab zeigte eine klinisch bedeutsame Antitumoraktivität, einschließlich eines dauerhaften Ansprechens, und ein akzeptables Sicherheitsprofil bei Patient*innen mit mBCC, deren Erkrankung unter einem HHI fortgeschritten ist oder die HHI nicht vertrugen.

Original Abstract

Primary analysis of Phase 2 results for cemiplimab in patients with metastatic basal cell carcinoma who progressed on or were intolerant to hedgehog inhibitors

Background

Cemiplimab is the first treatment approved in the US for patients with metastatic basal cell carcinoma (mBCC) or locally advanced disease (laBCC) after hedgehog inhibitor (HHI) treatment or for whom an HHI is not appropriate. Cemiplimab provided substantial clinical benefit and an acceptable safety profile in patients with laBCC who discontinued HHI therapy due to progressive disease, intolerance, or no better than stable disease after 9 months (NCT03132636). Here, we present the primary analysis of the mBCC cohort.

Methods

Patients with mBCC (nodal or distant) post-HHI treatment received cemiplimab 350 mg intravenously every 3 weeks for up to 93 weeks or until disease progression. The primary endpoint was objective response rate (ORR) by independent central review (ICR). Key secondary endpoints included safety and tolerability, ORR per investigator (INV) assessment, duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and complete response rate (data cutoff date: 20 May 2021).

Results

Fifty-four patients were enrolled (70.4 % male; median age 63.5 years [range, 38–90]; Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0 [66.7 %] and 1 [33.3 %]). Median duration of follow-up was 8.4 months (range, 1.5–36.2). ORR per ICR was 24.1 % (95 % confidence interval [CI], 13.5–37.6), with 1 complete response and 12 partial responses. ORR per INV was 25.9 % (95 % CI, 15.0–39.7), with 2 complete responses and 12 partial responses. Among responders, median time to response per ICR was 4.0 months (range, 2.0–10.5). Estimated median DOR per ICR was 16.7 months (95 % CI, 9.8–not evaluable). Disease control rate was 63.0 % (95 % CI, 48.7–75.7) per ICR and 70.4 % (95 % CI, 56.4–82.0) per INV. Median OS was not reached. Median PFS per ICR was 8.3 months (95 % CI, 4.2–15.9). The most common treatment related adverse events were fatigue (37.0 %), diarrhoea (14.8 %), pruritus (13.0 %), hyperthyroidism (9.3 %), arthralgia (9.3 %), and hypothyroidism, asthenia, constipation and maculo-papular rash (7.4 % each). There were no treatment-related deaths.

Conclusion

Cemiplimab provided clinically meaningful antitumour activity, including durable responses, and an acceptable safety profile in patients with mBCC who had progressed on or were intolerant to HHI therapy.

WISSENSCHAFTLICHE INFORMATION



AACR 2022

Primäre Analyse der Phase-II-Ergebnisse für Cemiplimab bei Patient*innen mit metastasiertem Basalzellkarzinom, die unter Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren fortschritten oder diese nicht vertrugen

Karl D Lewis,¹ Ketty Peris,^{2,3} Aleksandar Sekulic,⁴ Alexander J Stratigos,⁵ Lara Dunn,⁶ Zeynep Eroglu,⁷ Anne Lynn S Chang,⁸ Michael R Migden,⁹ Suk-Young Yoo,¹⁰ Kosalai Mohan,¹⁰ Ebony Coates,¹⁰ Emmanuel Okoye,¹⁰ Timothy Bowler,¹⁰ Jean-François Baurain,¹¹ Oliver Bechter,¹² Axel Hauschild,¹³ Marcus O Butler,¹⁴ Leonel Hernandez-Aya,^{15,1} Lisa Licitra,^{16,17} Rogerio I Neves,^{18,1} Emily S Ruiz,¹⁹ Frank Seebach,¹⁰ David M Weinreich,¹⁰ George D Yancopoulos,¹⁰ Israel Lowy,¹⁰ Priscila Goncalves,¹⁰ Matthew G Furry¹⁰

¹Department of Medicine-Medical Oncology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA; ²Department of Medicine and Translational Surgery, Dermatology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ³Department of Medical and Surgical Sciences, Dermatology, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli-IRCCS, Rome, Italy; ⁴Department of Dermatology, Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA; ⁵First Department of Dermatology-Venerology, National and Kapodistrian University of Athens, School of Medicine, Andreas Sygros Hospital, Athens, Greece; ⁶Department of Medicine, Head and Neck Medical Oncology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ⁷Department of Cutaneous Oncology, Moffitt Cancer Center, Tampa, FL, USA; ⁸Dermatology Department, Stanford University School of Medicine, Redwood City, CA, USA; ⁹Departments of Dermatology and Head and Neck Surgery, University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ¹⁰Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA; ¹¹Department of Medical Oncology, Cliniques Universitaires Saint-Luc and Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ¹²Department of General Medical Oncology, University Hospitals, Leuven, Belgium; ¹³Department of Dermatology, University Hospital Schleswig-Holstein (UKSH), Kiel, Germany; ¹⁴Division of Medical Oncology and Hematology, Princess Margaret Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ¹⁵Division of Medical Oncology, Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA; ¹⁶Department of Medical Oncology Head and Neck Cancer, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italy; ¹⁷Department of Oncology and Hemato-Oncology, University of Milan, Milan, Italy; ¹⁸Division of Plastic Surgery, Penn State Milton S Hershey Medical Center, Hershey, PA, USA; ¹⁹Department of Dermatology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

¹Current affiliation: Department of Internal Medicine, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami, Miami, FL, USA; ²Current affiliation: Department of Cutaneous Oncology, Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA.

Cemiplimab bei Patient*innen mit metastasiertem Basalzellkarzinom

Hintergrund

Das Basalzellkarzinom (BCC) zählt zu den häufigsten Formen von Hautkrebs.^{2,3} Für Patient*innen mit BCC, deren Erkrankung unter Behandlung mit einem Hedgehog-Signalweg-Inhibitor (HHI) fortgeschritten ist oder die HHI nicht vertrugen, gab es bis vor Kurzem keine zugelassene Therapie. In der hier vorgestellten Studie wurde Cemiplimab für diese Patientengruppe untersucht.⁴

Ziel

Die Phase-II-Studie EMPOWER-BCC-1 (NCT03132636) untersuchte die Wirksamkeit von Cemiplimab als Monotherapie bei metastasiertem BCC (mBCC) sowie bei lokal fortgeschrittenem BCC (laBCC). Die hier vorgestellten Ergebnisse sind die Primäranalyse der Patient*innen mit mBCC.

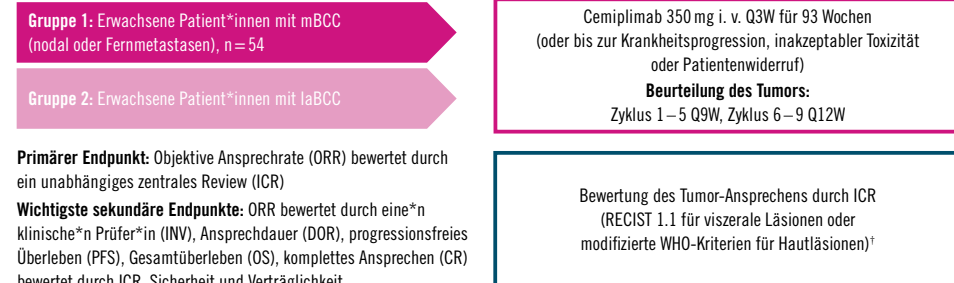
Fazit

Cemiplimab zeigte eine klinisch bedeutsame Antitumoraktivität bei Patient*innen mit mBCC, deren Erkrankung unter HHI-Therapie fortschritt oder die diese nicht vertrugen. Das Nebenwirkungsprofil entsprach im Allgemeinen dem zuvor für Cemiplimab und andere PD-1-Inhibitoren beschriebenen.

Methoden

- Nach einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen erhielten die Patient*innen alle 3 Wochen 350 mg Cemiplimab über 93 Wochen oder bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität oder Patientenwiderurf (Abb. 1).

Abb. 1: Studiendesign



Primärer Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR) bewertet durch ein unabhängiges zentrales Review (ICR)
Wichtigste sekundäre Endpunkte: ORR bewertet durch eine*n klinische*n Prüfer*in (INV), Ansprechdauer (DOR), progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), komplettes Ansprechen (CR) bewertet durch ICR, Sicherheit und Verträglichkeit

¹ Oder nach zusammengesetzten Ansprechkriterien für Patient*innen mit viszeralen- und Hautläsionen.

- Die Einschluss- und Ausschlusskriterien sind in Tab. 1 aufgeführt.

Tab. 1: Patienteneinschluss- und Patientenausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> Alter ≥ 18 Jahre ECOG-Performance-Status (PS) 0 oder 1 Histologisch bestätigte Diagnose eines invasiven BCC Fortschreiten der Krankheit trotz der Intoleranz gegenüber früherer HHI-Therapie oder Krankheitszustand, der nach 9 Monaten auf HHI-Therapie nicht besser als stabil ist Mindestens eine messbare Baseline-Läsion⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Laufende oder aktuelle (innerhalb der letzten 5 Jahre) Anzeichen einer erheblichen Autoimmunerkrankung, die eine systemische Immunsuppression erfordert Vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1- oder einem Anti-PD-L1-Medikament Unbehandelte Hirnmetastasen, die als aktiv angesehen werden können Gleichzeitige oder vorherige andere Malignität als BCC, die in den 3 Jahren vor der ersten geplanten Dosis Cemiplimab auftrat, außer Tumore mit vernachlässigbarem Metastasierungs- oder Todesrisiko

Ergebnisse

Demografie und Baselinecharakteristika der Patient*innen

- Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (20. Mai 2021) waren 54 Patient*innen eingeschlossen, das Durchschnittsalter lag bei 63,5 Jahren (Spanne 38–90) und 70,4 % der Patient*innen waren männlich (Tab. 2).
- Die häufigsten primären Tumorregionen waren der Rumpf (46,3 %) und Kopf-Hals-Bereich (40,7 %) (Tab. 2).
- Die häufigsten Gründe für den Abbruch einer vorherigen HHI-Therapie waren Krankheitsprogression unter einer HHI-Therapie (75,9 %) oder Unverträglichkeit gegenüber einer HHI-Therapie (33,3 %) (Tab. 2).

Tab. 2: Patientencharakteristika

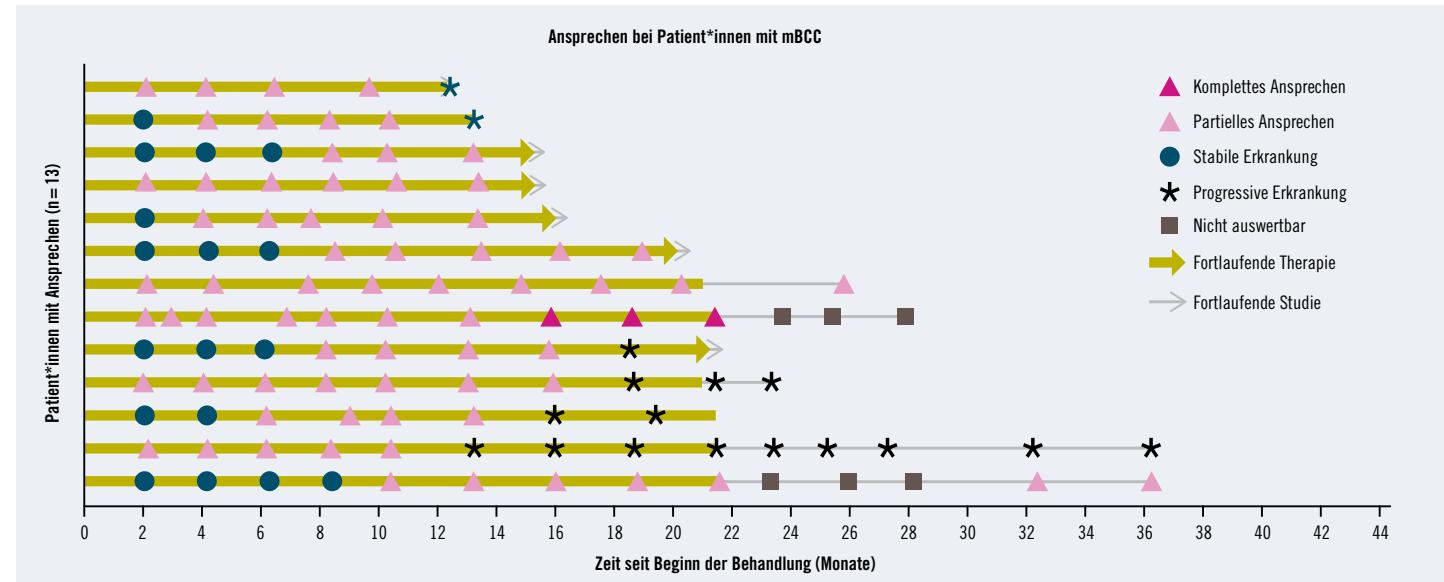
Patientencharakteristika	mBCC (n=54)
Alter, Median (Bereich), Jahre	63,5 (38–90)
> 65 Jahre, n (%)	27 (50,0)
Männlich, n (%)	38 (70,4)
ECOG-PS, n (%)	
0	36 (66,7)
1	18 (33,3)
Anzahl Patient*innen mit vorheriger HHI-Therapie, n (%)	
Vismodegib	52 (96,3)
Sonidegib	9 (16,7)
Vismodegib und Sonidegib	7 (13,0)
Gründe für den Abbruch der vorherigen HHI-Therapie, n (%)¹	
Krankheitsprogression unter HHI-Therapie	41 (75,9)
Unverträglichkeit gegenüber HHI-Therapie	18 (33,3)
Unverträglichkeit gegenüber Vismodegib	19 (35,2)
Unverträglichkeit gegenüber Sonidegib	5 (9,3)
Nicht besser als eine stabile Erkrankung nach 9-monatiger HHI-Therapie	7 (13,0)
Primäre Tumorregion, n (%)	
Kopf und Hals	22 (40,7)
Rumpf	25 (46,3)
Extremitäten	6 (11,1)
Anogenital	1 (1,9)
Metastasierungsstatus, n (%)	
Nur Fernmetastasen	19 (35,2)
Fernmetastasen und nodal	29 (53,7)
Nur nodal	5 (9,3)

¹ Die Summe ist größer als 54, da einige Patient*innen mehr als einen Grund für den Abbruch angaben.

Tumoransprechen

- Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 8,4 Monate (Spanne 1,5–36,2).
- Die ORR bewertet durch ICR betrug **24,1 % (95 % KI: 13,5–37,6)**, dabei zeigte 1 Patient*in eine CR und 12 Patient*innen ein partielles Ansprechen (PR) (Abb. 2, Tab. 3).
- Die ORR bewertet durch INV betrug 25,9 % (95 % KI: 15,0–39,7), mit 2 Patient*innen mit CR und 12 Patient*innen mit PR.

Abb. 2: Zeit bis und Dauer des objektiven Patientenansprechens bewertet durch ICR



Jeder horizontale Balken repräsentiert eine*n Patient*in. Ein grauer Pfeil zeigt eine*n Patient*in an, der sich noch in der Studie befindet. Patient*innen mit bestätigter vollständiger Remission nach einem Minimum von 48 Behandlungswochen konnten die Behandlung abbrechen und mit allen relevanten Studienbeurteilungen fortfahren.

Tab. 3: Tumoransprechen nach ICR

Tumoransprechen	Patient*innen mit mBCC (n=54)
Bestes Gesamtansprechen	
ORR, % (95 % KI)	24,1 (13,5–37,6) ^a
Vollständiges Ansprechen, n (%)	1 (1,9)
Partielles Ansprechen, n (%)	12 (22,2)
Stabile Erkrankung, n (%)	16 (29,6)
Unvollständiges Ansprechen/nicht-progressive Erkrankung, n (%)	5 (9,3)
Progressive Erkrankung, n (%)	16 (29,6)
NA, ¹ n (%)	4 (7,4)
Erkrankungskontrollrate, % (95 % KI)²	63,0 (48,7–75,7)
Dauerhafte Erkrankungskontrollrate, % (95 % KI)³	42,6 (29,2–56,8)
Zeit bis zum Ansprechen, Median (Bereich), Monate⁴	4,0 (2,0–10,5)
Kaplan-Meier (KM)-Schätzung der DOR, Median (95 % KI), Monate	16,7 (9,8–NA)
6 Monate	100 (NA–NA)
12 Monate	53,5 (21,2–77,7)
KM-Schätzung des PFS, Median (95 % KI), Monate	8,3 (4,2–15,9)

¹ NA schließt fehlendes und unbekanntes Tumoransprechen ein. ² Definiert als die Anzahl der Patient*innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung oder unvollständigem Ansprechen/nicht-progressiver Erkrankung. ³ Definiert als die Anzahl der Patient*innen mit vollständigem oder partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung oder unvollständigem Ansprechen/nicht-progressiver Erkrankung für ≥ 128 Tage ohne fortschreitende Erkrankung. ⁴ Die gezeigten Daten stammen von Patient*innen mit Ansprechen. ^aORR nach Beurteilung durch klinische*n Prüfer*in lag bei 25,9 % (15,0–39,7).

- Die mediane Zeit bis zum Ansprechen bewertet durch ICR betrug 4 Monate (Spanne 2–10,5)
- Die geschätzte DOR bewertet durch ICR war 16,7 Monate (95 % KI: 9,8–nicht auswertbar [NA]).
- Das mediane OS wurde nicht erreicht (95 % KI: 25,7–NA) (Abb. 3). Die 12-Monats-Kaplan-Meier (KM)-Schätzung des OS lag bei 84,4 % (95 % KI: 71,3–91,9).
- Die mediane KM-Schätzung des PFS bewertet durch ICR betrug 8,3 Monate (95 % KI: 4,2–15,9) (Abb. 4).

Sicherheit

- Die häufigsten behandlungs-assoziierten unerwünschten Ereignisse (UEs) jeglichen Grades waren Fatigue (42,6 %, n=23), Diarrhö (37,0 %, n=20), Verstopfung (22,2 %, n=12) und Bluthochdruck (20,4 %, n=11) (Tab. 4).
- Immunvermittelte UEs jeglichen Grades traten bei 61,1 % (n=33) der Patient*innen auf.
- Immunvermittelte UEs des Grades ≥ 3 wurden bei 9,3 % (n=5) der Patient*innen beobachtet; die einzige immunvermittelte UE des Grades ≥ 3, die bei mehr als einer*m Patient*in auftrat, war Kolitis.
- Bei 2 Patient*innen (3,7 %) kam es zu einer schweren behandlungs-assoziierten UE mit Todesfolge: Staphylokokkenpneumonie (n=1) und Hämoptyse (n=1).
- Es gab keine behandlungs-assoziierten Todesfälle.

Abb. 3: KM-Kurve für OS

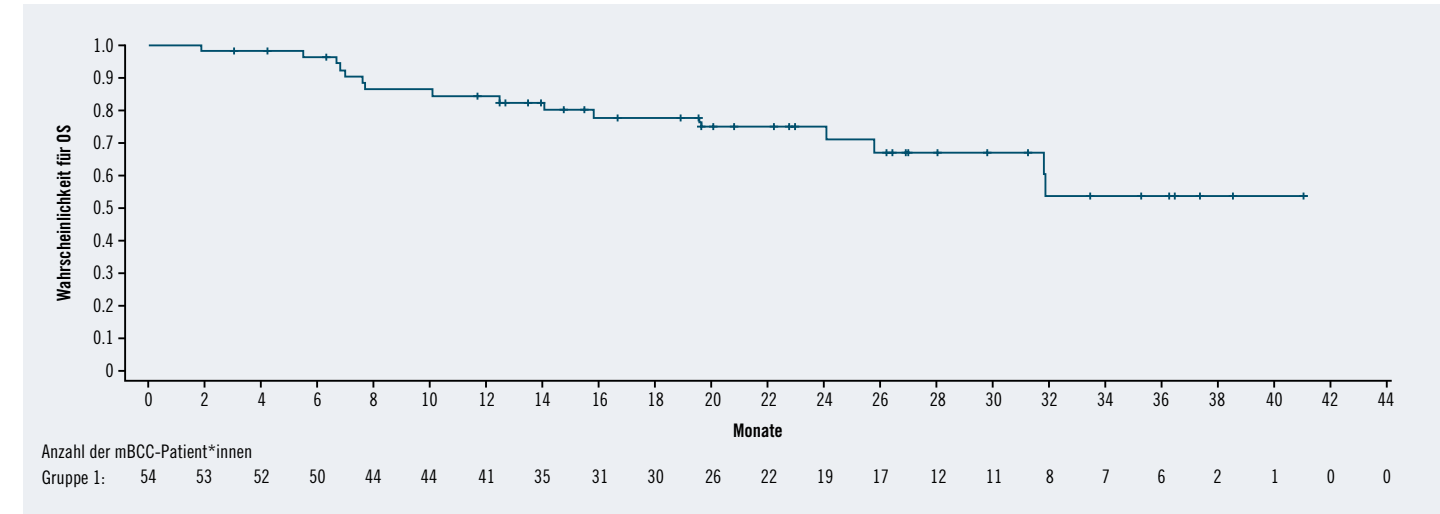
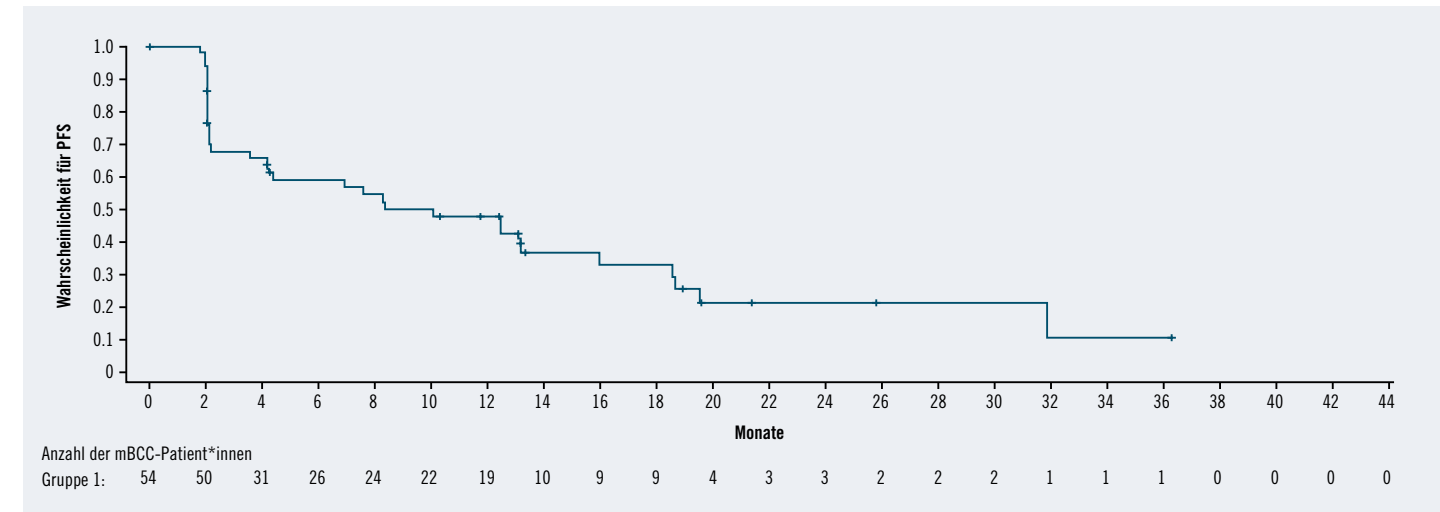


Abb. 4: KM-Kurve für PFS bewertet durch ICR



Patient*innen mit bestätigtem vollständigem Ansprechen nach mindestens 48 Behandlungswochen konnten sich dafür entscheiden, die Behandlung abzubrechen und mit allen relevanten Studienbeurteilungen fortzufahren.

Tab. 4: Behandlungs-assoziierte UEs unabhängig der Zuordnung^a

n (%)	Alle Grade	Grad ≥ 3
Alle behandlungs-assoziierten UE	51 (94,4)	23 (42,6)
Schwerwiegende behandlungs-assoziierte UE	16 (29,6)	15 (27,8)
Behandlungs-assoziierte UE, die zum Behandlungsabbruch führten	4 (7,4)	3 (5,6)
Behandlungs-assoziierte UE, die mit dem Tod assoziiert wurden^b	2 (3,7)	2 (3,7)
Alle behandlungs-assoziierten UEs, die bei ≥ 10 % der Patient*innen auftraten^c		
Fatigue	23 (42,6)	0
Diarrhö	20 (37,0)	0
Konstipation	12 (22,2)	0
Bluthochdruck	11 (20,4)	6 (11,1)
Arthralgie	9 (16,7)	0
Pruritus	8 (14,8)	0
Pyrexia	8 (14,8)	1 (1,9)
Gewichtszunahme	8 (14,8)	0
Erbrechen	7 (13,0)	0
periphere Ödeme	6 (11,1)	0
Schmerzen in den Extremitäten	6 (11,1)	1 (1,9)
Gesteigerter Appetit	6 (11,1)	1 (1,9)
Kopfschmerzen	6 (11,1)	1 (1,9)
Übelkeit	6 (11,1)	0
Anämie	6 (11,1)	0
Hyperglykämie	6 (11,1)	1 (1,9)

^a UEs wurden gemäß den bevorzugten Begriffen des Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 22.1, kategorisiert. Der Schweregrad der UEs wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 4.03, eingestuft. ^b Behandlungs-assoziierte UEs mit Todesfolge waren Staphylokokkenpneumonie und Hämoptyse. Sie wurden nicht als behandlungs-assoziierte Todesfälle angesehen. ^c Die Ereignisse sind in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit in jeder Klasse aufgeführt.

1. Fachinformation LIBTAYO® (Cemiplimab), Stand Januar 2022.
 2. Puig et al., Clin Transl Oncol, 17:497–503, 2015.
 3. Mohan et al., Curr Dermatol Rep, 3:40–45, 2014.
 4. Lewis et al., AACR Poster CT1165, 2022.
 5. Eisenhauer et al., Eur J Cancer, 45:228–247, 2009.