

Immuntherapie und neue Ansätze für das Basalzellkarzinom

Haftungsausschluss

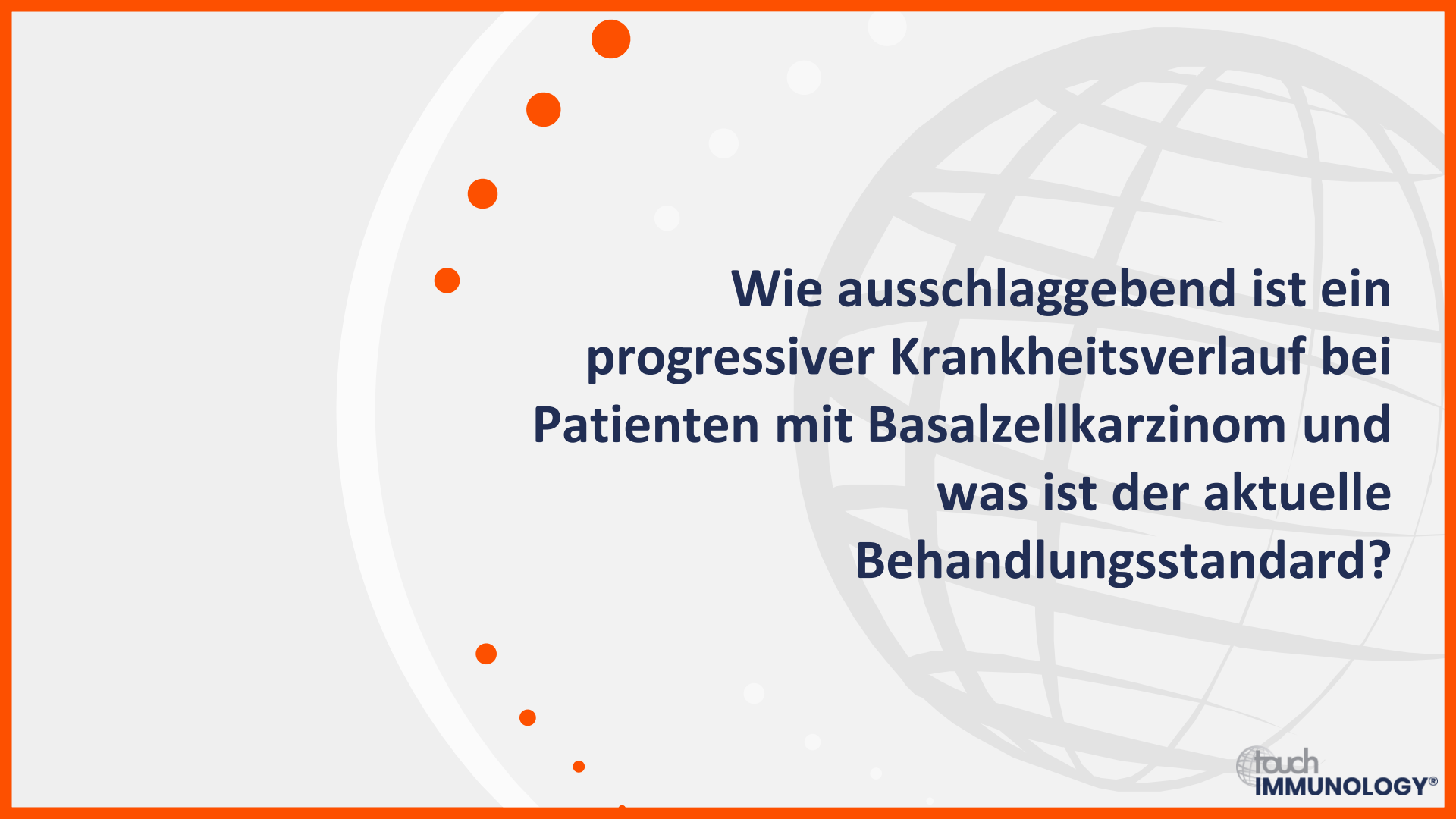
- *Nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Verwendungen von zugelassenen Produkten können von der Fakultät diskutiert werden; diese Situationen können den Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen widerspiegeln.*
- *Die präsentierende Fakultät wurde von USF Health und touchIME beraten, um sicherzustellen, dass sie alle Hinweise auf eine nicht gekennzeichnete oder nicht zugelassene Verwendung offenlegt.*
- *Durch die Erwähnung nicht zugelassener Produkte oder nicht zugelassener Anwendungen oder deren Verwendung bei Aktivitäten von touchIME und USF Health erfolgt keine Billigung dieser Produkte durch touchIME und USF Health und eine solche Billigung wird auch nicht impliziert.*
- *USF Health und touchIME lehnen jegliche Verantwortung für Fehler oder Auslassungen ab.*

Behandlung des fortgeschrittenen BZK: Können wir mehr tun?

Dr. Emily Ruiz

Mohs and Dermatologic Surgical Center
Brigham and Women's Hospital,
Boston, MA, USA





**Wie ausschlaggebend ist ein
progressiver Krankheitsverlauf bei
Patienten mit Basalzellkarzinom und
was ist der aktuelle
Behandlungsstandard?**

Fallstudie: lokal aggressives und metastasiertes BZK



Patientenanamnese

- 60-jähriger Patient: gesund mit Ausnahme von Alkoholmissbrauch, manchmal ohne festen Wohnsitz
- Diagnose Juli 2017: **infiltrierendes BZK**
- PET-CT: avider Tumor, avide links-axilläre, pectorale und supraklavikuläre Lymphknoten
- MRT: Tumor, der mehrere Nerven umhüllt

Klinische Reaktion auf Vismodegib (Juli 2017 – Mai 2018)



MRT: Progression der Lymphknotenmetastasierung

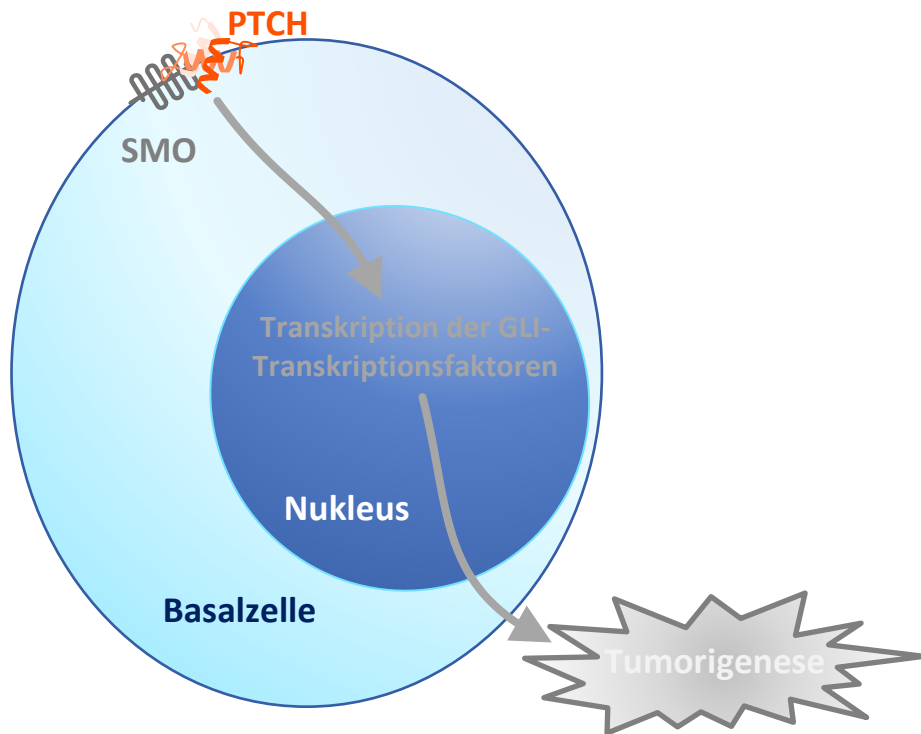
MRT, Magnetresonanztomographie

Bilder mit freundlicher Genehmigung von Dr. Ruiz.



Wie hat die Einführung von Hedgehog- Pathway-Inhibitoren die Behandlung des Basalzellkarzinoms verändert?

Die Rolle des Hedgehog-Signaltransduktionswegs beim BZK



- 95 % der sporadischen BZK haben einen abnormalen Hedgehog-Signaltransduktionsweg¹
- 67 % der BZK sind PTCH-defizient und 10 % haben aktivierende SMO-Mutationen¹
- Hedgehog-Inhibitoren schwächen SMO-Signale ab und hemmen die BZK-Tumorigenese²

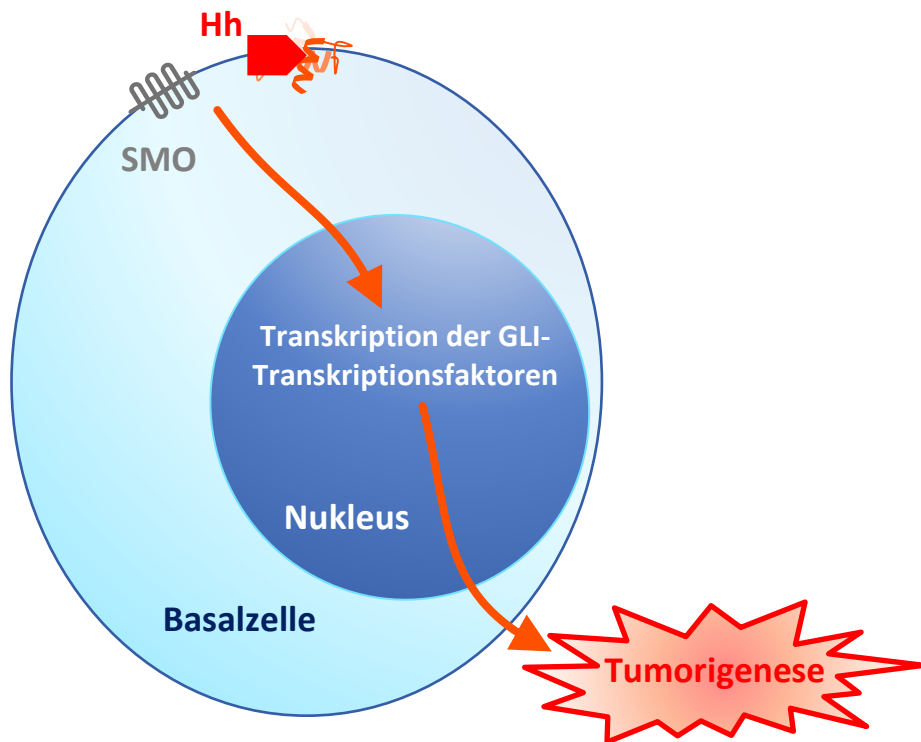
Metaanalyse von Hedgehog-Inhibitordaten:²

Endpunkt	Vismodegib	Sonidegib
ORR (lfBZK)	69 %	57 %
CR-Rate (lfBZK)	31 %	3 %
ORR (mBZK)	39 %	15 %

CR, vollständige Heilung; GLI, gliomaassoziiertes Onkogen; lf/mBZK, lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Basalzellkarzinom; ORR, allgemeine Heilungschance; PTCH, Protein Patched Homolog 1; SMO, Smoothened-Transmembranprotein.

1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Lomb)*. 2019;9:33–49; 2. Xie P, Lefrançois p. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1089–100.

Die Rolle des Hedgehog-Signaltransduktionswegs beim BZK



- 95 % der sporadischen BZK haben einen abnormalen Hedgehog-Signaltransduktionsweg¹
- 67 % der BZK sind PTCH-defizient und 10 % haben aktivierende SMO-Mutationen¹
- Hedgehog-Inhibitoren schwächen SMO-Signale ab und hemmen die BZK-Tumorigenese²

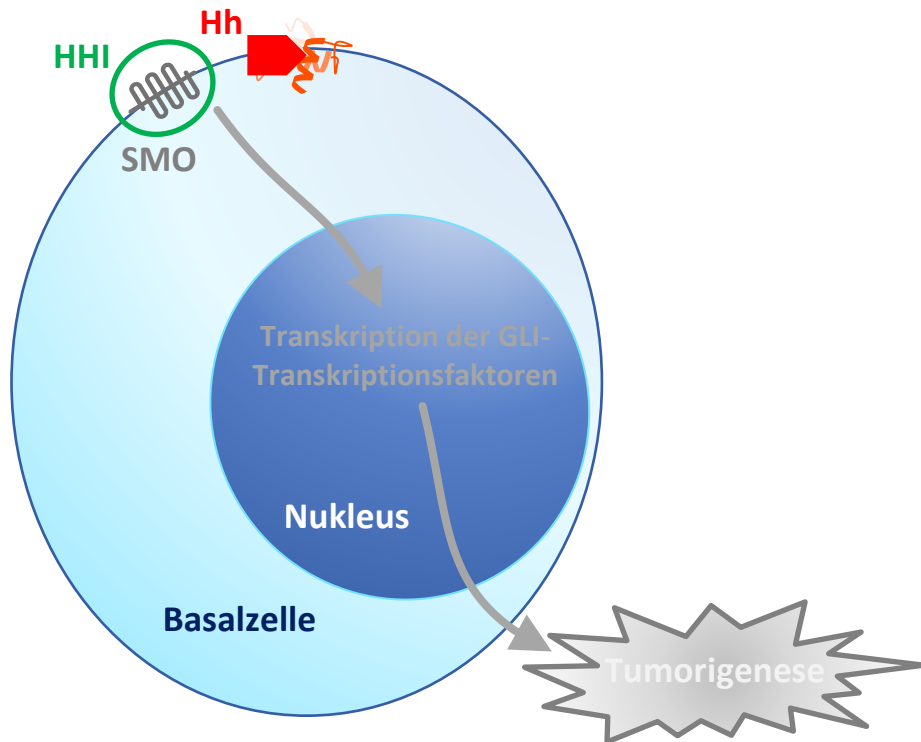
Metaanalyse von Hedgehog-Inhibitordaten:²

Endpunkt	Vismodegib	Sonidegib
ORR (lfBZK)	69 %	57 %
CR-Rate (lfBZK)	31 %	3 %
ORR (mBZK)	39 %	15 %

CR, vollständige Heilung; GLI, gliomaassoziiertes Onkogen; Lf/mBZK, lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Basalzellkarzinom; ORR, allgemeine Heilungschance; PTCH, Protein Patched Homolog 1; SMO, Smoothened-Transmembranprotein.

1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Lomb)*. 2019;9:33–49; 2. Xie P, Lefrançois p. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1089–100.

Die Rolle des Hedgehog-Signaltransduktionswegs beim BZK




- 95 % der sporadischen BZK haben einen abnormalen Hedgehog-Signaltransduktionsweg¹
- 67 % der BZK sind PTCH-defizient und 10 % haben aktivierende SMO-Mutationen¹
- Hedgehog-Inhibitoren schwächen SMO-Signale ab und hemmen die BZK-Tumorigenese²

Metaanalyse von Hedgehog-Inhibitoraten:²

Endpunkt	Vismodegib	Sonidegib
ORR (lfBZK)	69 %	57 %
CR-Rate (lfBZK)	31 %	3 %
ORR (mBZK)	39 %	15 %

CR, vollständige Heilung; GLI, gliomaassoziiertes Onkogen; Lf/mBZK, lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Basalzellkarzinom; ORR, allgemeine Heilungschance; PTCH, Protein Patched Homolog 1; SMO, Smoothened-Transmembranprotein.

1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Lomb)*. 2019;9:33–49; 2. Xie P, Lefrançois p. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:1089–100.

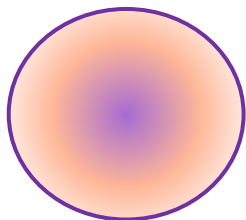
The background features a large, faint grey globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The overall background is a light grey gradient.

Wie können Hedgehog-Inhibitoren in der neoadjuvanten Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung eingesetzt werden?

Neoadjuvante Hedgehog-Inhibitor-Therapie bei lokal fortgeschrittenem BZK

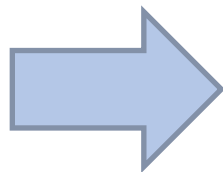
VISMONEO Phase-II-Studie (NCT02667574)

- 55 Patienten (mittleres Alter 73 Jahre) mit lokal fortgeschrittenem BZK im Gesicht erhielten 4–10 Monate vor der geplanten Operation neoadjuvantes Vismodegib



Mittlere Größe der
Zielläsion: **47,3 mm**
Durchschnittliche

Behandlungsdauer: **6 Monate**

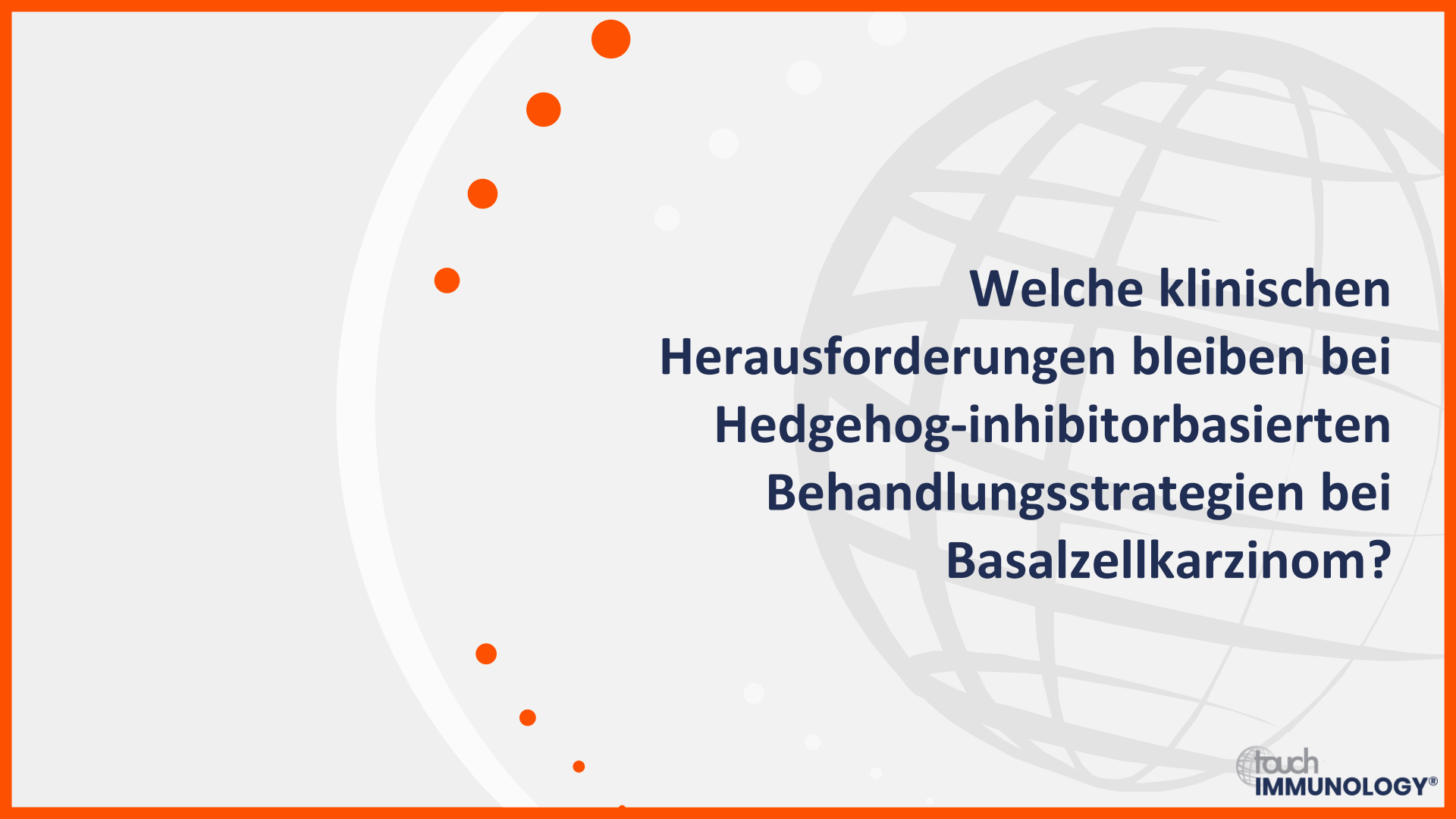


- **44 Patienten** (80 %) nach der Behandlung herabgestuft
- Mittlere Größe der Zielläsion: **15,2 mm**



ORR 71 % nach RECIST
v1.1: **27 Patienten**
(49 %) erfuhren eine
vollständige klinische
Remission

- Nachverfolgung nach 3 Jahren:
 - 10/44 herabgestufte Patienten hatten kein Wiederauftreten
 - 16/44 herabgestufte Patienten erfuhren ein Wiederauftreten der Erkrankung (zwei Patienten verstarben)



**Welche klinischen
Herausforderungen bleiben bei
Hedgehog-inhibitorbasierten
Behandlungsstrategien bei
Basalzellkarzinom?**

Verbleibende Probleme mit Hedgehog-Inhibitoren für BZK

Unerwünschte Ereignisse^{1,2}



- Dysgeusie
- Anorexie
- Alopezie
- Muskelkrampf



Therapieabbruch
aufgrund von AEs

Erworbene Resistenz (SMO-Mutationen)¹



Schlechtes und nicht
vollständiges Ansprechen
auf HHIs

Patienteneignung^{3,4}



Wiederauftretende Erkrankung
oder nicht für eine Operation
oder Strahlentherapie geeignet

AE, unerwünschtes Ereignis; BCC, Basalzellkarzinom; HHl, Hedgehog-Inhibitor; SMO, Transmembranprotein Smoothened.

1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Lomb)*. 2019;9:33–49; 2. Lacouture ME, et al. *Oncologist*. 2016;21:1218–29. 3. Verschreibungsinformationen zu Vismodegib 2020. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203388s016lbl.pdf (Zugriff August 2021); 4. Verschreibungsinformationen zu Sonidegib 2019. Verfügbar unter: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205266s006lbl.pdf (Zugriff August 2021).

**Wie könnte die Zulassung von
Immuncheckpoint-Inhibitoren als
Zweitlinientherapie auf aktuelle,
unerfüllte Bedürfnisse bei
Basalzellkarzinom eingehen?**

Fallstudie: Juli 2018, Patient wechselte zur Immuntherapie



Erhielt zwei Infusionen von Cemiplimab



Signifikantes Fortschreiten der Erkrankung

Klinisches Ansprechen auf die weitere Behandlung

Dritte und nachfolgende Therapielinien

- Erneute Behandlung mit Vismodegib, September 2018
 - keine Veränderung
- Wechsel zu Sonidegib, Dezember 2019
 - keine Veränderung
- Wechsel zu Ipilimumab/Nivolumab, März 2019
 - keine Veränderung
- Intratumorale Grippeimpfung, Juni 2019 (eine Injektion)
 - keine Veränderung
- Verstarb im Juli 2019
 - tumorbedingte Sepsis



Immuntherapie und neue Möglichkeiten bei BZK: Wichtige Daten und Erkenntnisse

Prof. Ketty Peris

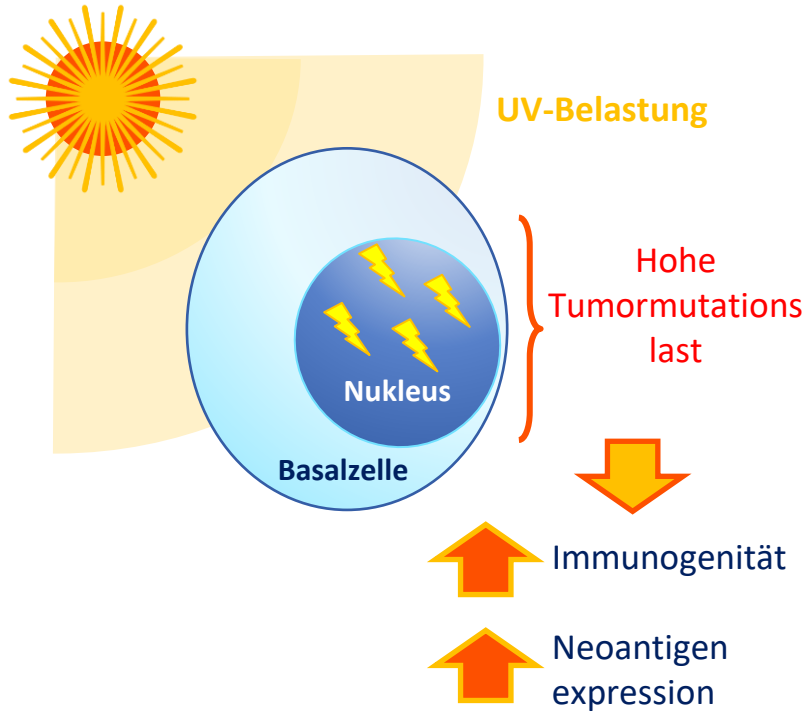
Fakultät für Medizin und
translationale Chirurgie
Katholische Universität Rom
Rom, Italien





Was ist die Begründung für die Anwendung von Immuntherapie bei Basalzellkarzinom?

Begründung für Immuntherapie in BZK¹ und klinische Studienlandschaft



Fortgeschrittenes/refraktäres oder metastasiertes BZK

Pembrolizumab ±
Vismodegib (NCT02690948)

PD-L1-Impfstoff²
(NCT03714529)

Cemiplimab nach Progression
auf HHI (NCT03132636)

Cemiplimab + Pulsed HHI
(NCT04679480)

Nivolumab ± Pelatlimab oder
Ipilimumab (NCT03521830)

Lasertherapie ± topisch
Nivolumab (NCT04570683)

Neoadjuvant-adjuvant
Pembrolizumab
(NCT04323202)

Seltene oder solide Tumore, einschließlich BZK

Nivolumab +
Ipilimumab
(NCT02834013)

TVEC + Nivolumab
(NCT02978625)

Bispezifische PD-1 x
CTLA-4 Antikörper
(NCT03517488)

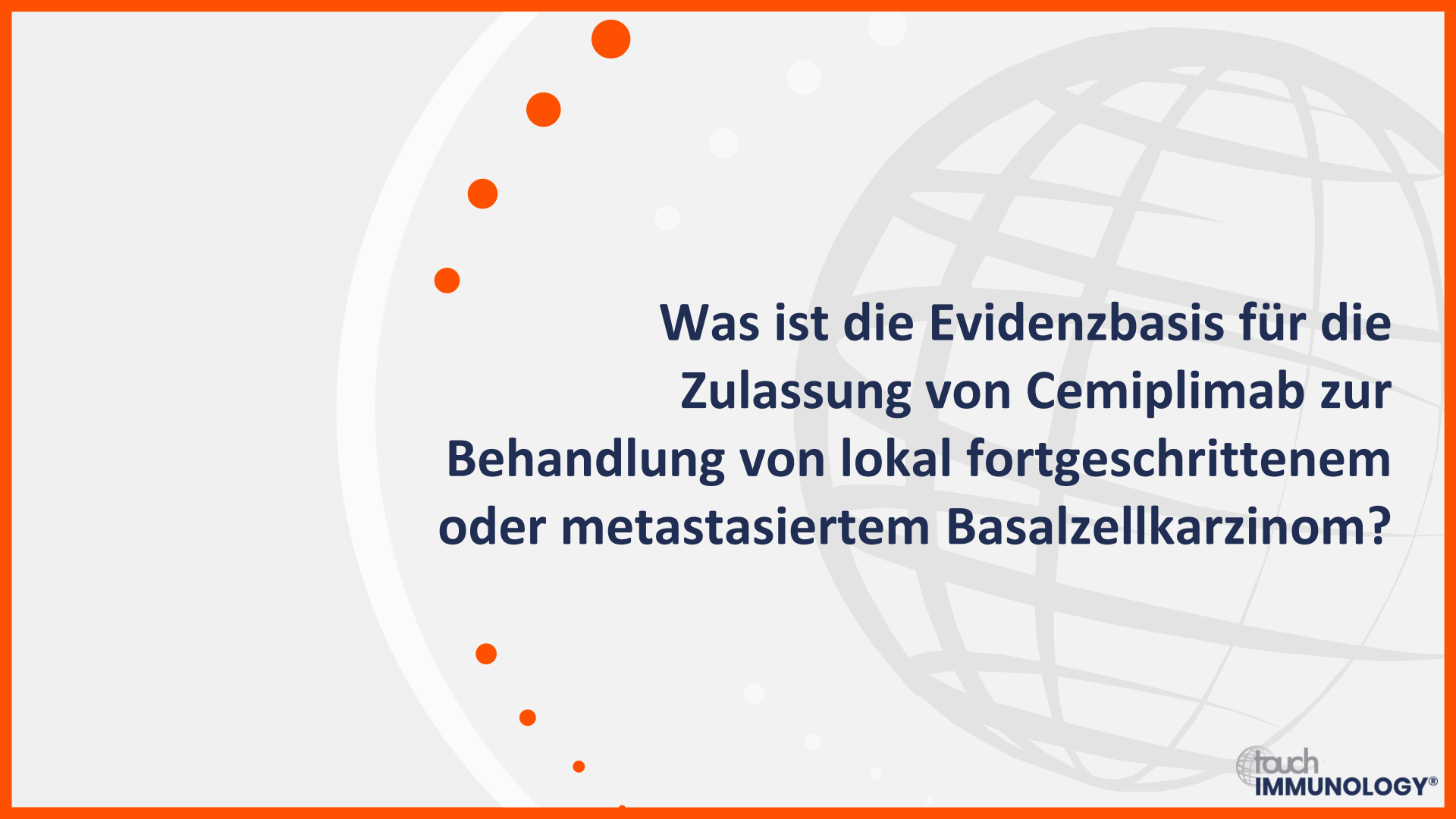
abgeschlossen

fortlaufend

Rekrutierung

BZK, Basalzellkarzinom; CTLA-4, Differenzierungscluster 152; HHI, Hedgehog-Inhibitor; PD-L1, programmierter Zelltod-Ligand 1; TVEC, Talimogen-Laherparepvec; UV, Ultraviolettstrahlung.

1. Hall ET et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1–10; 2. Jørgensen NG, et al. *Cancers*. 2021;13:911. Alle NCT-Datensätze: www.clinicaltrials.gov (Zugriff August 2021).



**Was ist die Evidenzbasis für die
Zulassung von Cemiplimab zur
Behandlung von lokal fortgeschrittenem
oder metastasiertem Basalzellkarzinom?**

Cemiplimab nach Hedgehog-Inhibitor Behandlung bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem BZK

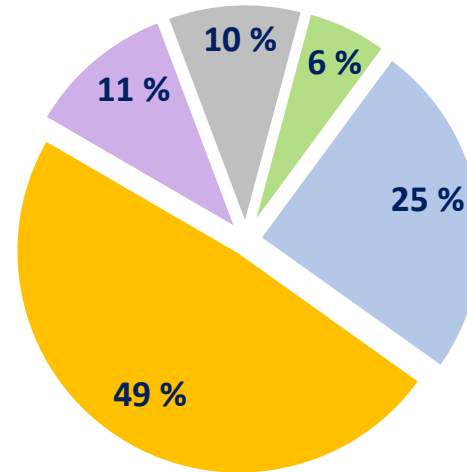
Einarmige Phase-II-Studie (NCT03132636)



Cemiplimab 350 mg IV
alle 3 Wochen bis zu 93 Wochen

84 Patienten

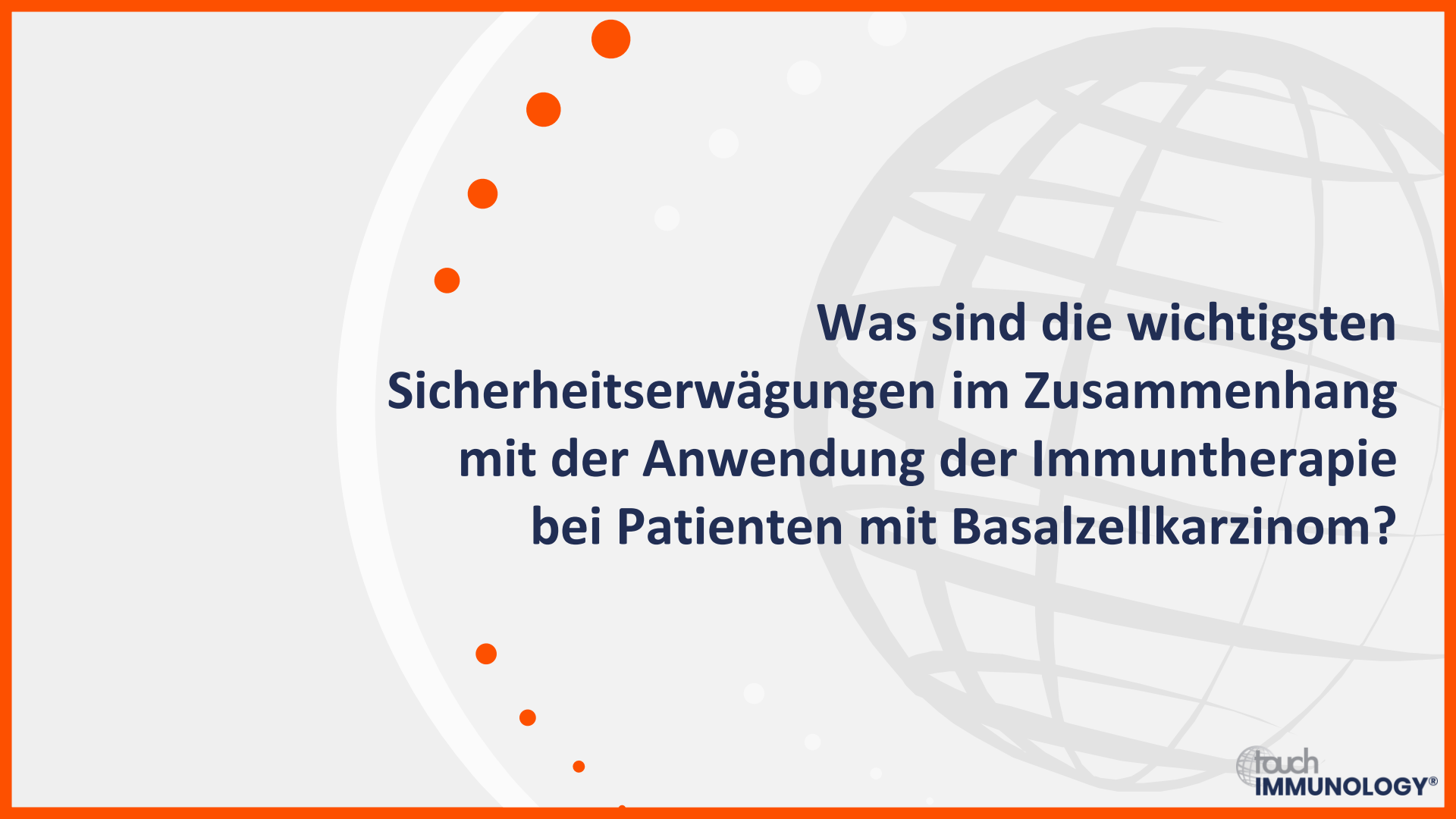
- Mittleres Alter 70 Jahre
- Progression auf oder Unverträglichkeit von HHI
- Vorherige Vismodegib-Vergabe (94 %)
 Sonidegib (17 %)
 kombiniert (11 %)
- Vorherige Strahlentherapie (50 %)



ORR 31 % (95 % CI 21–42)

- Vollständiges Ansprechen
- Partielles Ansprechen
- Stabile Erkrankung
- Progression
- Nicht evaluierbar

- Mittlere Zeit bis zur Reaktion: 4,3 Monate
- Mittlere Dauer der Ansprechzeit nicht erreicht
(von 2–21 Monate)
79 % bei ≥ 6 Monaten; 46 % bei 12 Monaten



**Was sind die wichtigsten
Sicherheitserwägungen im Zusammenhang
mit der Anwendung der Immuntherapie
bei Patienten mit Basalzellkarzinom?**

Unerwünschte Ereignisse mit Cemiplimab nach Hedgehog-Inhibitor-Behandlung bei BZK

Unerwünschtes Ereignis >10 % (beliebige Zuschreibung)	Grad 1–2 (n=84)
Müdigkeit	26 %
Durchfall	24 %
Pruritis	21 %
Asthenie	19 %
Anämie	14 %
Nachlassender Appetit	14 %
Arthralgie	13 %
Kopfschmerzen	13 %
Übelkeit	13 %
Dyspnoe	12 %
UTI	11 %

Unerwünschtes Ereignis >2 % (beliebige Zuschreibung)	Grad 3 (n=84)
Kolitis	5 %
Hypertonie	5 %
Müdigkeit	4 %
UTI	4 %

Unerwünschtes Ereignis (beliebige Zuschreibung)	Grad 4 (n=84)
Eingeschränktes Sehvermögen	1 %
Myokardinfarkt	1 %

Keine behandlungsbedingten Todesfälle

Immunbezogene unerwünschte Ereignisse

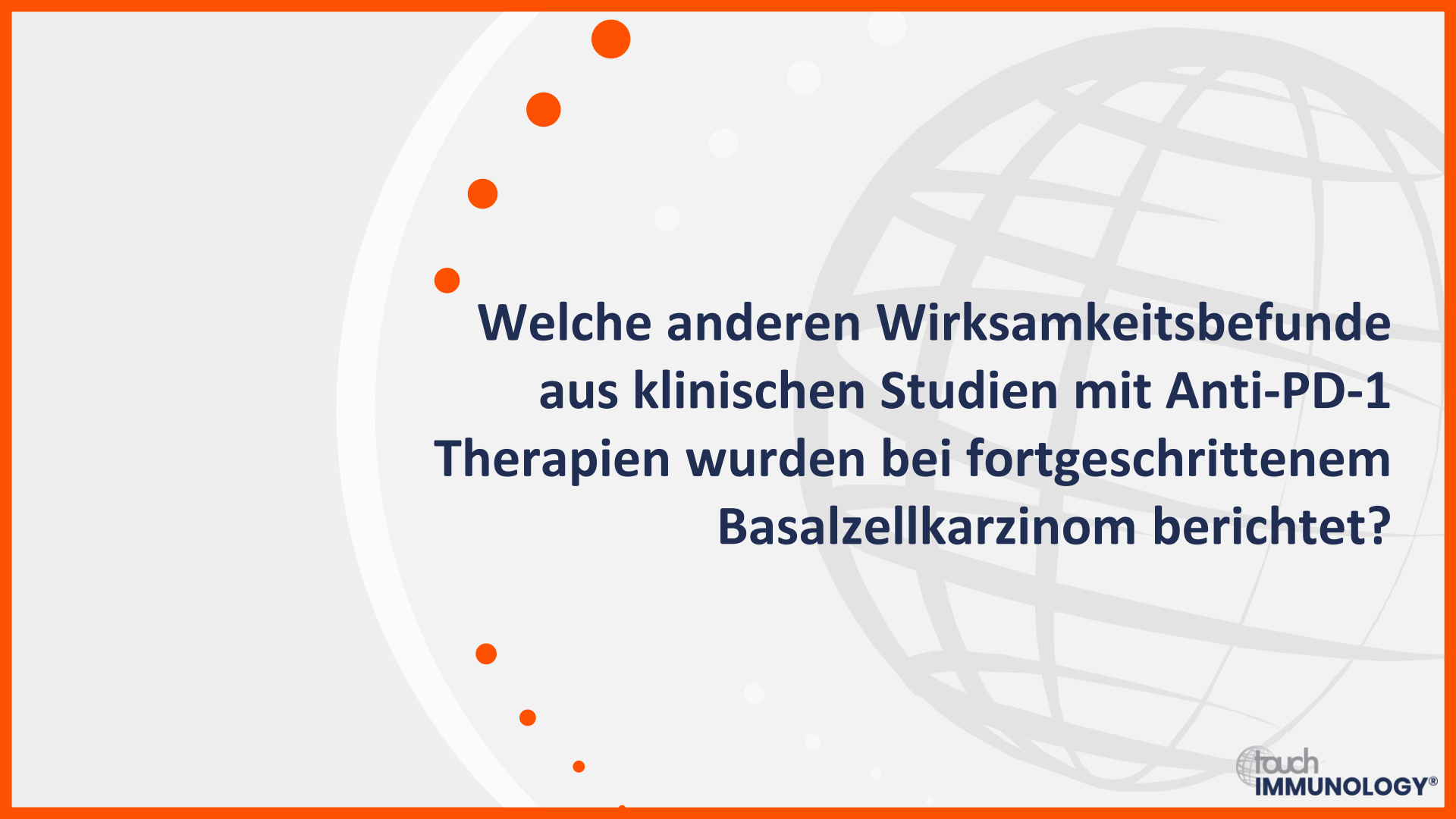
25 % der Patienten

- Hypothyreose (10 %)
- Immunbedingte Kolitis (4 %)

Grad 3 Ereignisse bei acht Patienten

- Immunbedingte Kolitis (n=3)
- Nebenniereninsuffizienz (n=2)
- Keine anderen Grad-3-Ereignisse bei >1 Patienten

Keine immunbezogenen Ereignisse vom Grad 4 oder 5



**Welche anderen Wirksamkeitsbefunde
aus klinischen Studien mit Anti-PD-1
Therapien wurden bei fortgeschrittenem
Basalzellkarzinom berichtet?**

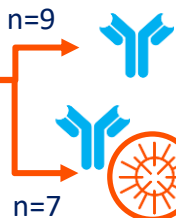
Anti-PD-1 Therapie bei BZK: Machbarkeitsnachweis

Pembrolizumab¹

Phase-II-Studie (NCT02690948)



16 Patienten mit fortgeschrittenem BZK



Pembrolizumab Monotherapie
200 mg IV Q3W

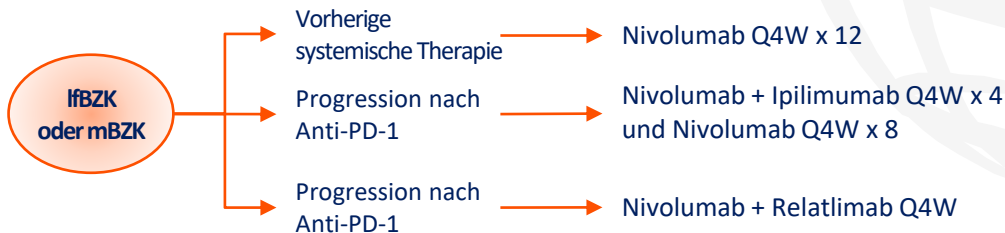
Pembrolizumab 200 mg IV
Q3W + Vismodegib 150 mg OD

Insgesamt

ORR bei 18 Wochen	Mittlere Zeit bis zur Reaktion	Mittlere Ansprechdauer	1-jährige PFS-Wahrscheinlichkeit	1-jährige OS-Wahrscheinlichkeit
44 %	12,4 Wochen	67,6 Wochen	62 %	89 %
29 %	10,3 Wochen	52,8 Wochen	83 %	100 %
38 %	10,4 Wochen	67,3 Wochen	70 %	94 %

Nivolumab ± Ipilimumab oder Relatlimab (anti-LAG-3 Antikörper)

Phase-II-Studie (NCT03521830)



IV, intravenös; lB/mBZK, lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Basalzellkarzinom; LAG-Lymphozyten-Aktivierungsgen; OD, einmal täglich; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PD-1, programmiertes Zelltod-Protein-1; PFS, progressionsfreies Überleben; Q3/4W; alle 3/4 Wochen.

1. Chang ALS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2019;8:564–6. Alle NCT-Datensätze: www.clinicaltrials.gov (Zugriff August 2021).



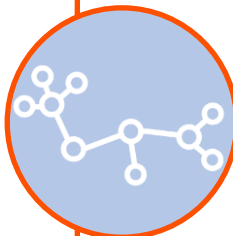
Wie könnte die laufende Forschung zu weiteren Behandlungsoptionen führen?

Aufkommende Ansätze bei BCC



HHI der zweiten Generation (Phase I)¹

- Patidegib (NCT01609179)
- Taladegib (NCT01226485)
- LEQ-506 (NCT01106508)
- BMS-833923 (NCT00670189)
- TAK-441 (NCT01204073)
- ZSP1602 (NCT03734913)



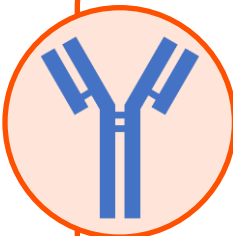
Itraconazol als SMO-Inhibitor

- Anti-BZK-Aktivität zwischen Biopsie und Resektion in einer kleinen Phase-2-Biomarkerstudie (NCT01108094)²
- Eine Kombinationsstudie mit Arsentrioxid ist am Laufen (NCT02699723)¹



Strahlentherapiekombinationen

- Strahlentherapie mit gleichzeitiger Vergabe von Vismodegib machbar und aktiv in Fallstudien^{3,4}
- Phase-II-Studie abgeschlossen (NCT01835626)



Neoadjuvante Immuntherapie

- Pembrolizumab wird bei operierbarem fortgeschrittenem BZK von Kopf und Hals geprüft (NCT04323202)

BZK, Basalzellkarzinom; HHI, Hedgehog-Inhibitor; SMO, Transmembranprotein Smoothened.

1. Niebel D, et al. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:835–46; 2. Kim DJ, et al. *J Clin Oncol*. 2014;32:745–51; 3. Pollom EL, et al. *JAMA Dermatol*. 2015;151:998-1001;

4. Amini A, et al. *Mol Clin Oncol*. 2021;14:46. Alle NCT-Datensätze: www.clinicaltrials.gov (Zugriff August 2021).

Transformation der Behandlung von BZK: Wie sieht die Zukunft aus?

Prof. Axel Hauschild

Dermatologieabteilung
Universitätskrankenhaus Schleswig-Holstein
Kiel, Deutschland



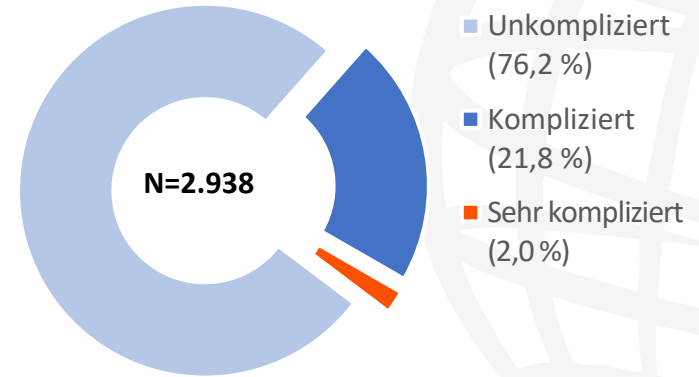


**Welche Rolle spielt das interdisziplinäre
Tumorboard bei der modernen
Behandlung des Basalzellkarzinoms?**

Wichtige Mitglieder des IDT für BZK



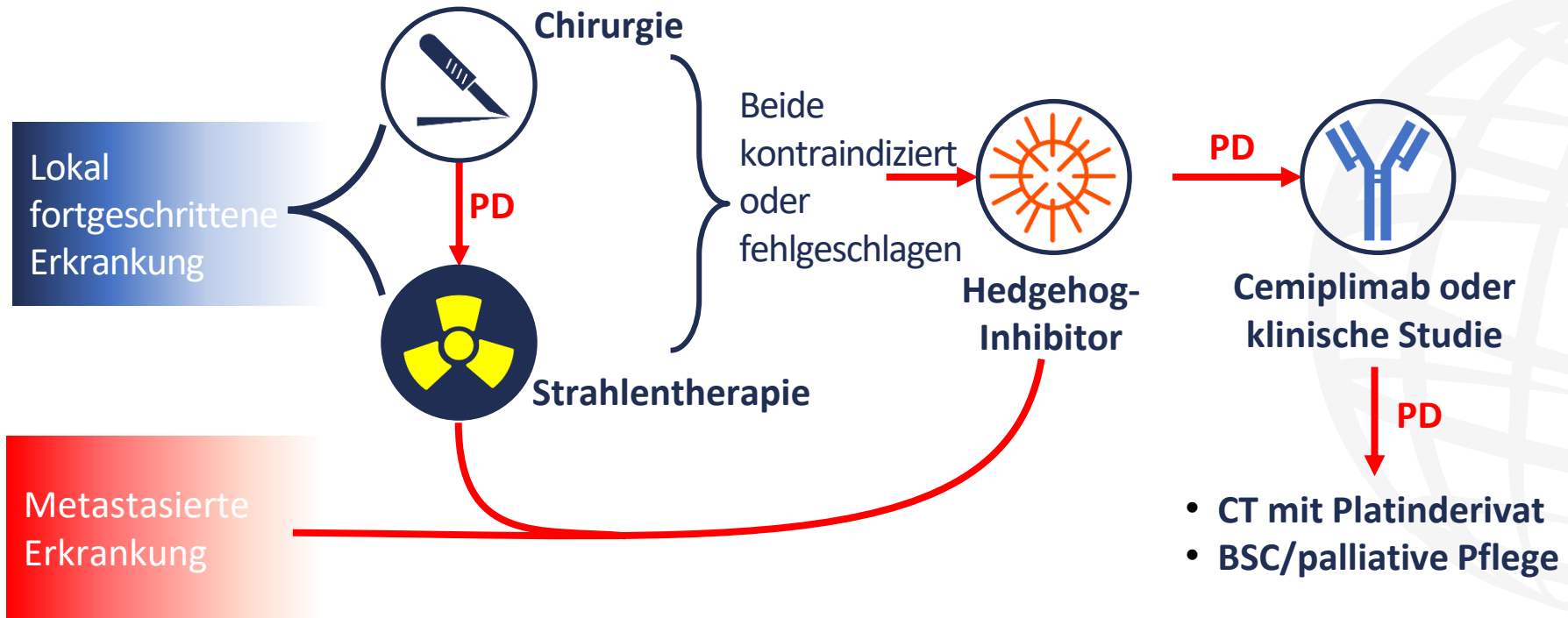
Geschätzter Schweregrad von BZK-Fällen in einem Behandlungszentrum tertiärer Ebene¹



Die Therapiewahl für fortgeschrittenes BZK sollte mit einem MDT² besprochen werden.

- **Wie könnten immuntherapiebasierte
Behandlungsstrategien das aktuelle
Therapieparadigma bei Patienten
mit fortgeschrittenem
Basalzellkarzinom beeinflussen?**


Behandlungsalgorithmus für fortgeschrittenes BZK¹⁻⁴



BZK, Basalzellkarzinom; BSC, beste Begleitbehandlung; CT, Chemotherapie; PD, progressive Erkrankung.

1. Mohan SV, Chang ALS. *Curr Derm Rep.* 2014;3:40–5; 2. Bichakjian C, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78:540–9; 3. Peris K, et al. *Eur J Cancer.* 2019;118:10–34;

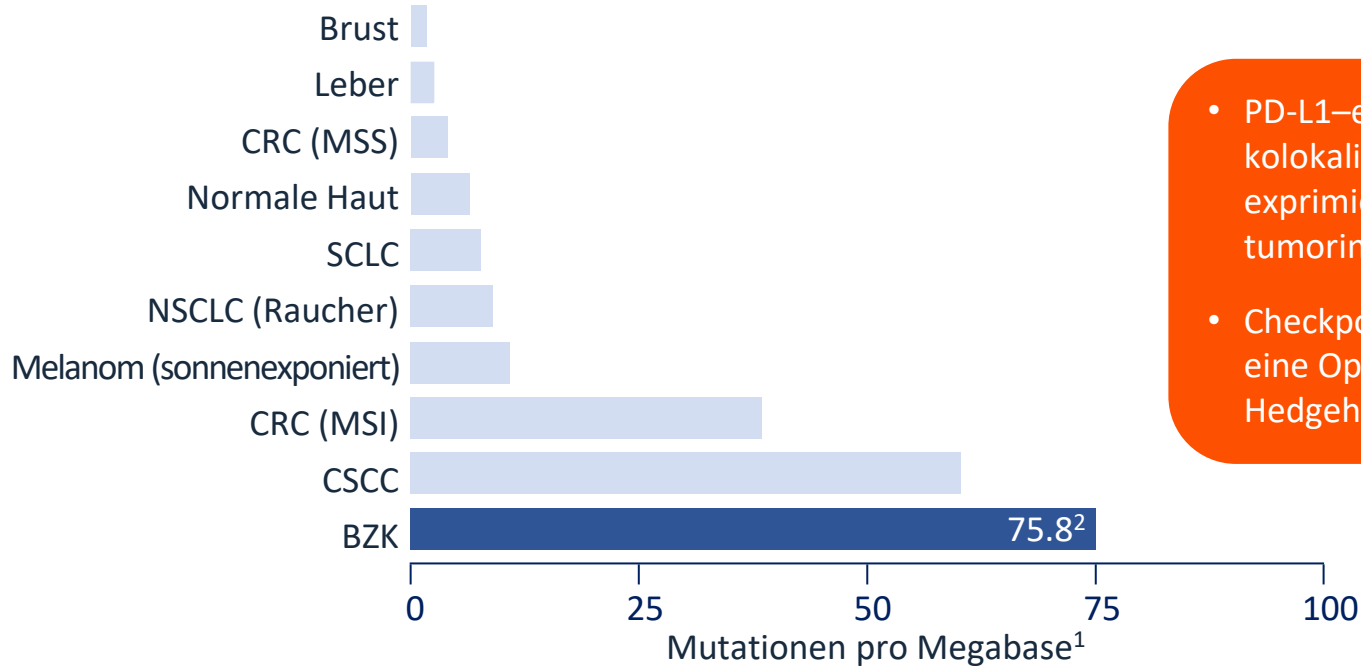
4. Basalzellhautkrebs. NCCN klinische Richtlinien v2.2021 www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416 (Zugriff August 2021).



**Gibt es eine Begründung
für Biomarkertests, um den
Einsatz der Immuntherapie im
Basalzellkarzinom zu optimieren?**

BZK drückt häufig PD-L1 aus und hat hohe TML


Mutationslast bei soliden Tumoren^{1,2}



- PD-L1-exprimierende BZK-Zellen kolokalisieren mit PD-1-exprimierenden tumorinfiltrierenden Lymphozyten³
- Checkpoint-Inhibitortherapie kann eine Option nach fehlgeschlagener Hedgehog-Inhibitortherapie sein^{3,4}

BZK, Basalzellkarzinom; CRC, Kolorektales Karzinom; CSCC, Plattenepithelkarzinome; MSI, Mikrosatelliteninstabilität; MSS, Mikrosatellitenstabilität; NSCLC, nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1, programmiertes Zelltod-Protein 1; PD-L1, programmierter Zelltod-Ligand 1; SCLC, kleinzelliges Bronchialkarzinom; TML, Tumormutationslast.

1. Karran P, Brem R. *DNA Repair*. 2016;44:178-85; 2. Jayaraman SS, et al. *J Invest Dermatol*. 2014;134:213-220; 3. Lipson EJ, et al. *J Immunother Cancer*. 2017;5:23; 4. Goodman AM, et al. *Oncoimmunology*. 2018;7:e1404217.



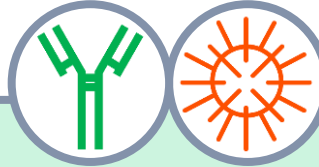
**Welche Ansätze zum
Sicherheitsmanagement sind für die
Integration von immuntherapiebasierten
Behandlungsschemata bei
Basalzellkarzinom erforderlich?**

Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit systemischen Immuntherapiebehandlungen bei BZK



Cemiplimab¹

- N=84, nach Progression auf HHI
- Stufe 1–2 (46 % der Patienten): Müdigkeit (26 %), Durchfall (24 %), Juckreiz (21 %), Asthenie (19 %)
- Stufe 3 oder 4 (48 % der Patienten): Hypertonie, Kolitis (5 %); Müdigkeit, UTI, vermindertes Sehvermögen (4 %)
- Immunbedingt (25 % der Patienten): Hypothyreose (10 %), immunbedingte Kolitis (4 %)



Pembrolizumab ± Vismodegib²

- N=16
- Drei Grade 3 AE, eines davon wird Pembrolizumab (Hyponatriämie) zugeschrieben
- 23 immunbedingte AE, am häufigsten Dermatitis und Müdigkeit (alle Grade 1–2)

Immuntherapiebezogene AE-Typen³

Am häufigsten

- Hauttoxizitäten
- Gastrointestinale Toxizitäten
- Schilddrüsen- und hepatische Toxizität

Weniger häufig, aber ernsthaft

- Endokrine Toxizitäten (pituitär / adrenal / Diabetes)
- Pneumonie

Häufig übersehen

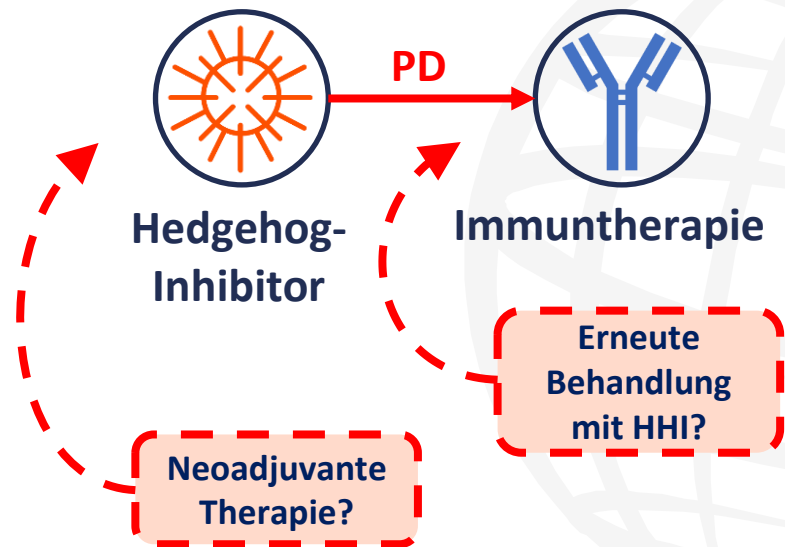
- Arthralgie / Arthritis
- Mukositis / Xerostomie
- Neuropathie
- Nephritis



Wie könnten laufende Studien mit Hedgehog-Inhibitoren das zukünftige Behandlungsparadigma beeinflussen?

Welche Rolle werden Hedgehog-Inhibitoren bei BZK in Zukunft spielen?

Behandlungsprogramm	Phase	Voraussichtliches primäres Abschlussdatum
Neoadjuvant Vismodegib	Phase II NCT02667574	05/2021
Intraläsionales Gusacitinib (SYK/JAK-Inhibitor) + Vismodegib	Phase II NCT04416516	07/2022
Maßgeschneidertes Sonidegib nach CR (2 Wochen einnehmen / 2 Wochen auslassen und 1 Woche einnehmen / 3 Wochen auslassen)	Phase II NCT04806646	01/2024
Cemiplimab + Pulsed Sonidegib (2 Wochen einnehmen / 2 Wochen auslassen)	Phase II NCT04679480	12/2024



CR, vollständige Remission; HHI, Hedgehog-Inhibitor; SYK/JAK, Spleen-Tyrosinkinase und Januskinase; PD, progressiver Krankheitsverlauf. Status und Beschreibungen der Studie verfügbar unter <https://clinicaltrials.gov/> (abgerufen im August 2021).