Immunothérapie et approches évolutives pour le carcinome basocellulaire

touch ONCOLOGY®

Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions.*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée.*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME.*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission.*

touch ONCOLOGY®

Gestion du CBC avancé : pouvons-nous en faire plus ?

Dr Emily Ruiz

Mohs and Dermatologic Surgery Center
Brigham and Women's Hospital,
Boston, Massachusetts, États-Unis

touch ONCOLOGY®

Quelle est l'importance de la maladie progressive chez les patients atteints de carcinome basocellulaire et quelle est la norme actuelle en matière de soins ?

touch ONCOLOGY®

Étude de cas : CBC localement agressif et métastatique

Antécédents du patient

- Homme de 60 ans : en bonne santé sauf abus d'alcool éthylique, parfois sans domicile fixe
- Diagnostic juillet 2017 : CBC infiltrant
- PET-scan : tumeur avide, ganglions lymphatiques axillaires, pectoraux et supraclaviculaires gauches avides
- IRM : tumeur enveloppant plusieurs nerfs

CBC, carcinome basocellulaire ; CT tomodensitométrie ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; PET-scan, tomographie par émission de positrons.
Images reproduites avec l'aimable autorisation du Dr Ruiz.

touch ONCOLOGY®

Réponse clinique au vismodegib (juillet 2017–mai 2018)

IRM : progression de la métastase du ganglion lymphatique

IRM, imagerie par résonance magnétique.

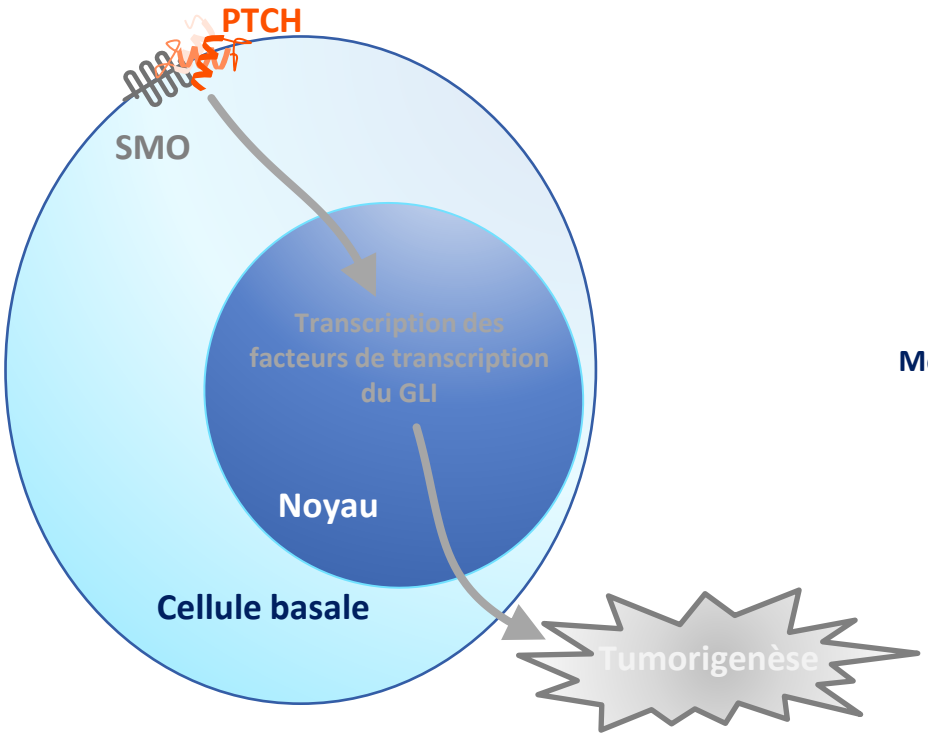
Images reproduites avec l'aimable autorisation du Dr Ruiz.

touch ONCOLOGY®

Comment l'introduction d'inhibiteurs de la voie Hedgehog a-t-elle modifié la gestion du carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Rôle de la voie de signalisation Hedgehog dans le CBC



- 95 % des CBC sporadiques ont une voie de signalisation Hedgehog anormale[1]
- 67 % des CBC présentent des carences en PTCH et 10 % présentent des mutations activatrices des *SMO*[1]
- Les inhibiteurs de la voie Hedgehog dégradent la signalisation des SMO et empêchent la tumorigenèse du CBC[2]

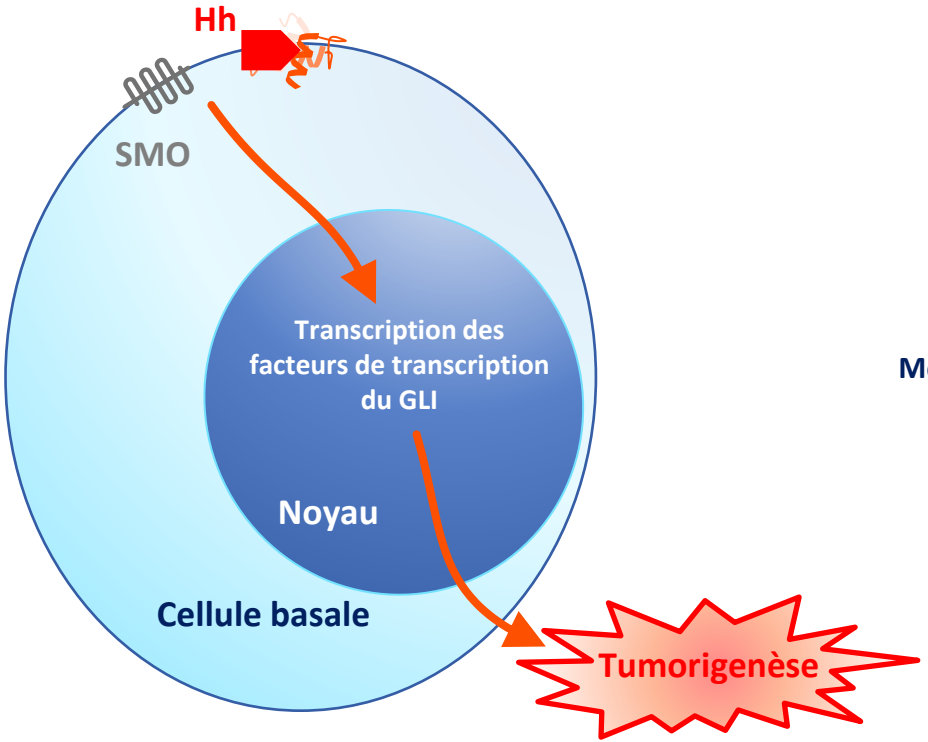
Méta-analyse des données d'inhibiteur de la voie Hedgehog :[2]

Critère d'évaluation	Vismodegib	Sonidegib
TRG (laBCC)	69 %	57 %
Taux de RC (laBCC)	31 %	3 %
TRG (mBCC)	39 %	15 %

GLI, oncogène associé à un gliome ; la/mBCC, carcinome basal localement avancé/métastatique ;
PTCH, homologue 1 à patch protéique ; RC, réponse complète ; SMO, sprotéine transmembranaire Smoothened ; TRG, taux de réponse global .
1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:33–49; 2. Xie P, Lefrançois P. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1089–100.

touch ONCOLOGY®

Rôle de la voie de signalisation Hedgehog dans le CBC



- 95 % des CBC sporadiques ont une voie de signalisation Hedgehog anormale[1]
- 67 % des CBC présentent des carences en PTCH et 10 % présentent des mutations activatrices des *SMO*[1]
- Les inhibiteurs de la voie Hedgehog dégradent la signalisation des SMO et empêchent la tumorigenèse du CBC[2]

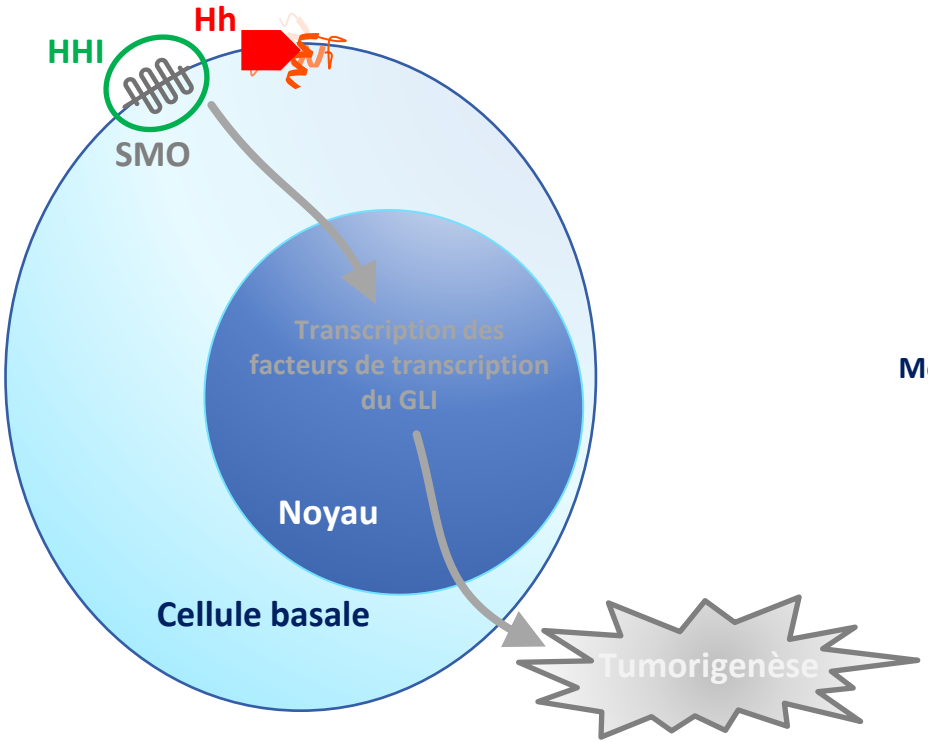
Méta-analyse des données d'inhibiteur de la voie Hedgehog :[2]

Critère d'évaluation	Vismodegib	Sonidegib
TRG (laBCC)	69 %	57 %
Taux de RC (laBCC)	31 %	3 %
TRG (mBCC)	39 %	15 %

GLI, oncogène associé à un gliome ; la/mBCC, carcinome basal localement avancé/métastatique ;
PTCH, homologue 1 à patch protéique ; RC, réponse complète ; SMO, sprotéine transmembranaire Smoothened ; TRG, taux de réponse global .
1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:33–49; 2. Xie P, Lefrançois P. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1089–100.

touch ONCOLOGY®

Rôle de la voie de signalisation Hedgehog dans le CBC



- 95 % des CBC sporadiques ont une voie de signalisation Hedgehog anormale[1]
- 67 % des CBC présentent des carences en PTCH et 10 % présentent des mutations activatrices des *SMO*[1]
- Les inhibiteurs de la voie Hedgehog dégradent la signalisation des SMO et empêchent la tumorigenèse du CBC[2]

Méta-analyse des données d'inhibiteur de la voie Hedgehog :[2]

Critère d'évaluation	Vismodegib	Sonidegib
TRG (laBCC)	69 %	57 %
Taux de RC (laBCC)	31 %	3 %
TRG (mBCC)	39 %	15 %

GLI, oncogène associé à un gliome ; la/mBCC, carcinome basal localement avancé/métastatique ;
PTCH, homologue 1 à patch protéique ; RC, réponse complète ; SMO, sprotéine transmembranaire Smoothened ; TRG, taux de réponse global .
1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:33–49; 2. Xie P, Lefrançois P. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79:1089–100.

touch ONCOLOGY®

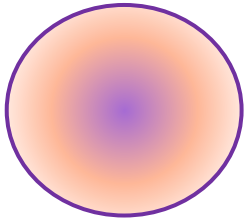
Comment les inhibiteurs de la voie Hedgehog pourraient-ils être utilisés dans le cadre du néoadjuvant chez les patients atteints d'une maladie localement avancée ?

touch ONCOLOGY®

Traitement néoadjuvant par inhibiteur de la voie Hedgehog dans le CBC localement avancé

Étude VISMONEO phase II (NCT02667574)

- 55 patients (âge médian de 73 ans) atteints de CBC faciaux localement avancés ont reçu le néoadjuvant vismodegib pendant 4 à 10 mois avant la chirurgie planifiée



Taille moyenne de la lésion cible : **47,3 mm**
Durée moyenne du traitement : **6 mois**

- **44 patients** (80 %) ont été déclassés après le traitement
- Taille moyenne de la lésion cible : **15,2 mm**

TRG 71 % par RECIST v1.1 : **27 patients** (49 %) ont eu une réponse clinique complète

- 3 ans de suivi :
  - 10/44 patients déclassés n'ont pas eu de récidive
  - 16/44 patients déclassés avaient une maladie récurrente (deux patients étaient morts)

CBC, carcinome basocellulaire ; RECIST, critères d'évaluation des réponses tumorales relatives aux tumeurs solides ; TRG, taux de réponse global.

Bertrand N, et al. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100844.

touch ONCOLOGY®

Quels défis cliniques restent à relever avec les stratégies de traitement à base d'inhibiteurs de la voie Hedgehog dans le carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Défis actuels avec les inhibiteurs de la voie Hedgehog pour le CBC

Effets indésirables[1,2]

- Dysgueusie
- Anorexie
- Alopécie
- Spasmes musculaires

Arrêt en raison d'EI

Résistance acquise (mutations des *SMO*)[1]

Réponse mauvaise et partielle aux HHI

Éligibilité du patient[3,4]

Maladie récurrente ou non éligible à la chirurgie ou à la radiothérapie

CBC, carcinome basocellulaire ; EI, effets indésirables ; HHI, inhibiteur de la voie Hedgehog ; SMO, protéine transmembranaire Smoothened.

1. Tay EY-X, et al. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9:33–49; 2. Lacouture ME, et al. *Oncologist*. 2016;21:1218–29. 3. Informations de prescription du vismodegib 2020. Disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203388s016lbl.pdf (consulté en août 2021) ; 4. Informations de prescription du sonidegib 2019. Disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205266s006lbl.pdf (consulté en août 2021).

touch ONCOLOGY®

Comment l'approbation de la thérapie d'inhibiteur des points de contrôle immunitaires en deuxième ligne pourrait-elle répondre aux besoins actuels non satisfaits du carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Étude de cas : juillet 2018, le patient est passé à l'immunothérapie

A reçu deux perfusions de cemiplimab

Progression significative de la maladie

Image reproduite avec l'aimable autorisation du Dr Ruiz.

touch ONCOLOGY®

Réponse clinique au traitement ultérieur

Troisième ligne de traitement et lignes suivantes

- Est repassé au vismodegib, septembre 2018
  - aucune réponse
- Passage au sonidegib, décembre 2019
  - aucune réponse
- Passage à l'ipilimumab/nivolimab, mars 2019
  - aucune réponse
- Vaccin contre la grippe intratumorale, juin 2019 (une injection)
  - aucune réponse
- Décédé en juillet 2019
  - septicémie liée à la tumeur

Images reproduites avec l'aimable autorisation du Dr Ruiz.

touch ONCOLOGY®

Immunothérapie et options émergentes dans le CBC : données et informations clés

Professeure Ketty Peris

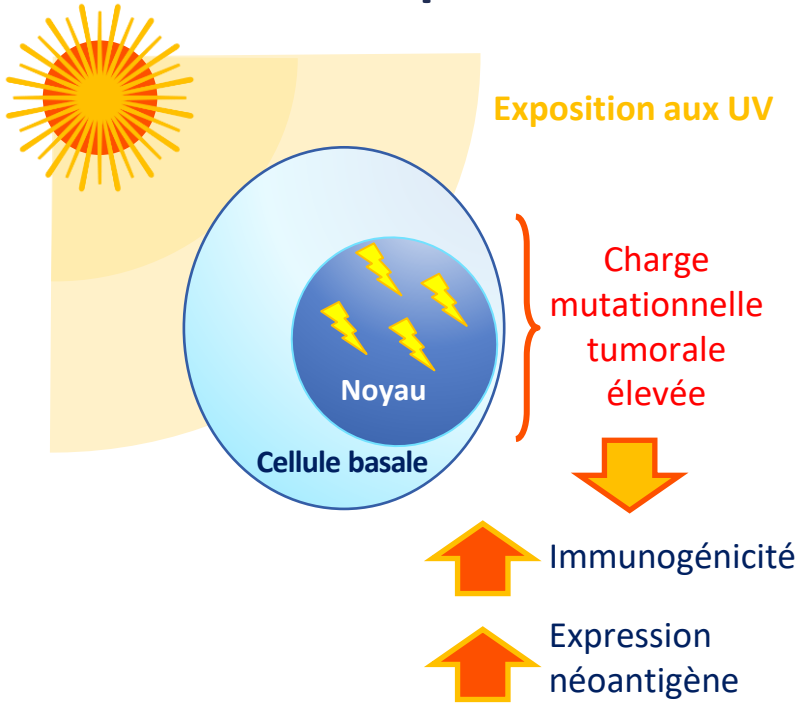
Department of Medicine and
Translational Surgery
Catholic University of Rome
Rome, Italie

touch ONCOLOGY®

Quelle est la raison d'être de l'utilisation de l'immunothérapie dans le carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Justification de l'immunothérapie dans le CBC[1] et paysage d'études cliniques



CBC avancé/réfractaire ou métastatique

- **Pembrolizumab ± vismodegib** (NCT02690948)
- **Vaccin PD-L1[2]** (NCT03714529)
- **Cemiplimab après progression sur HHI** (NCT03132636)
- **Cemiplimab + HHI pulsé** (NCT04679480)
- **Nivolumab ± relatlimab ou ipilimumab** (NCT03521830)
- **Traitement laser ± topique nivolumab** (NCT04570683)
- **Néoadjuvant-adjuvant pembrolizumab** (NCT04323202)

Tumeurs rares ou solides dont le CBC

- **Nivolumab + ipilimumab** (NCT02834013)
- **TVEC + nivolumab** (NCT02978625)
- **PD-1 bispécifique x anticorps CTLA-4** (NCT03517488)

terminé | en cours | en recrutement

CBC, carcinome basocellulaire ; CTLA-4, cluster de différenciation 152 ; HHI, inhibiteur de la voie Hedgehog ; PD-L1, ligand de mort cellulaire programmée 1 ; TVEC, talimogene laherparepvec ; UV, ultraviolet.

1. Hall ET, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1–10; 2. Jørgensen NG, et al. *Cancers.* 2021;13:911. Tous les dossiers du NCT : www.clinicaltrials.gov (consulté en août 2021).

touch ONCOLOGY®

Quelle est la base de données factuelles pour l'approbation du cemiplimab pour le traitement du carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique ?

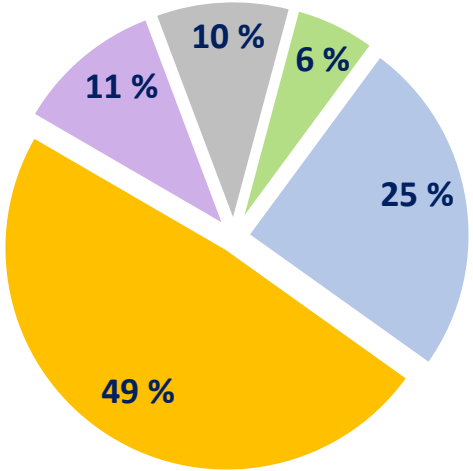
touch ONCOLOGY®

Cemiplimab suite au traitement par inhibiteur de Hedgehog pour le CBC métastatique ou localement avancé

Essai de phase II à un seul bras (NCT03132636)

Cemiplimab 350 mg IV toutes les 3 semaines jusqu'à 93 semaines

TRG 31 % (95 % IC 21–42)



84 patients
- Médiane de 70 ans
- Progression ou intolérance au HHI
- Vismodegib antérieur (94 %)
  sonidegib (17 %)
  combiné (11 %)
- Radiothérapie préalable (50 %)

- Temps médian de réponse 4,3 mois
- Durée médiane de la réponse non atteinte (intervalle compris entre 2 et 21 mois)
  79 % avec ≥6 mois ; 46 % avec 12 mois

CBC, carcinome basocellulaire ; HHI, inhibiteur de la voie Hedgehog ; IC, intervalle de confiance ; IV, intraveineux ; TRO, taux de réponses objectives.

Stratigos AJ, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:848–57.

touch ONCOLOGY®

Quelles sont les principales considérations d'innocuité concernant l'utilisation de l'immunothérapie chez les patients atteints de carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Effets indésirables avec le cemiplimab suite au traitement par inhibiteur de la voie Hedgehog pour le CBC

Effet indésirable >10 % (toute attribution)	Grade 1–2 (N = 84)
Fatigue	26 %
Diarrhée	24 %
Prurite	21 %
Asthénie	19 %
Anémie	14 %
Réduction de l'appétit	14 %
Arthralgie	13 %
Céphalées	13 %
Nausées	13 %
Dyspnée	12 %
IVU	11 %

Effet indésirable >2 % (toute attribution)	Grade 3 (n = 84)
Colite	5 %
Hypertension	5 %
Fatigue	4 %
IVU	4 %

Effet indésirable (toute attribution)	Grade 4 (n = 84)
Troubles visuels	1 %
Infarctus du myocarde	1 %

Pas de décès lié au traitement

Effets indésirables liés au système immunitaire

25 % des patients
- Hypothyroïdie (10 %)
- Colite liée à l'immunodéficience (4 %)

Événements de grade 3 chez huit patients
- Colite liée au système immunitaire (n = 3)
- Insuffisance adrénale (n = 2)
- Aucun autre effet de grade 3 en >1 patient

Aucun effet lié au système immunitaire de grade 4 ou 5

CBC, carcinome basocellulaire ; IVU, infection des voies urinaires.

Stratigos AJ, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:848–57.

touch ONCOLOGY®

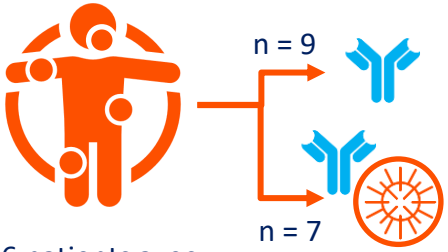
Quels autres résultats d'efficacité des essais cliniques utilisant des thérapies anti-PD-1 ont été rapportés dans le carcinome basocellulaire avancé ?

touch ONCOLOGY®

Traitement anti-PD-1 dans le CBC : preuve de concept

Pembrolizumab[1]

Étude de Phase II (NCT02690948)



16 patients avec un CBC avancé

	TRG à 18 semaines	Temps médian de réponse	Durée médiane de la réponse	Probabilité de SSP sur 1 an	1 an de probabilité de SG
Monothérapie au pembrolizumab 200 mg IV Q3W	44 %	12,4 semaines	67,6 semaines	62 %	89 %
Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + vismodegib 150 mg OD	29 %	10,3 semaines	52,8 semaines	83 %	100 %
Global	**38 %**	**10,4 semaines**	**67,3 semaines**	**70 %**	**94 %**

Nivolumab ± ipilimumab ou relatlimab (anticorps anti-LAG-3)

Étude de Phase II (NCT03521830)

IV, intraveineux ; la/mBCC, carcinome basal localement avancé/métastatique ; LAG, gène d'activation des lymphocytes ; OD, une fois par jour ; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRG, taux de réponse global ; Q3/4W, toutes les 3/4 semaines.

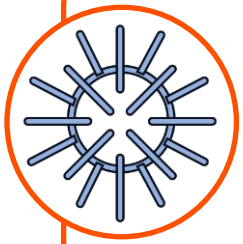
1. Chang ALS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2019;8:564–6. Tous les dossiers du NCT : www.clinicaltrials.gov (consulté en août 2021).

touch ONCOLOGY®

Comment la recherche en cours pourrait-elle aboutir à la disponibilité d'autres options de traitement ?

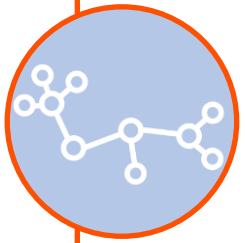
touch ONCOLOGY®

Les nouvelles approches du CBC



HHI de deuxième génération (phase I)[1]

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

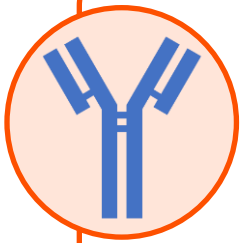


Itraconazole en tant qu'inhibiteur de SMO

- Activité anti-CBC entre la biopsie et la résection dans une petite étude biomarqueur de phase 2 (NCT01108094)[2]
- Étude de combinaison avec le trioxyde d'arsenic en cours (NCT02699723)[1]

Combinaisons de radiothérapie

- Radiothérapie avec vismodegib concurrente praticable et active dans les études de cas[3,4]
- Étude de phase II terminée (NCT01835626)



Immunothérapie néoadjuvante

- Pembrolizumab faisant l'objet d'une enquête dans le CBC avancé à résection de la tête et du cou (NCT04323202)

CBC, carcinome basocellulaire ; HHI, inhibiteur de la voie Hedgehog ; SMO, protéine transmembranaire 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. Tous les dossiers du NCT : www.clinicaltrials.gov (consulté en août 2021).

touch ONCOLOGY®

Transformation du traitement du CBC : que nous réserve l'avenir ?

Professeur Axel Hauschild

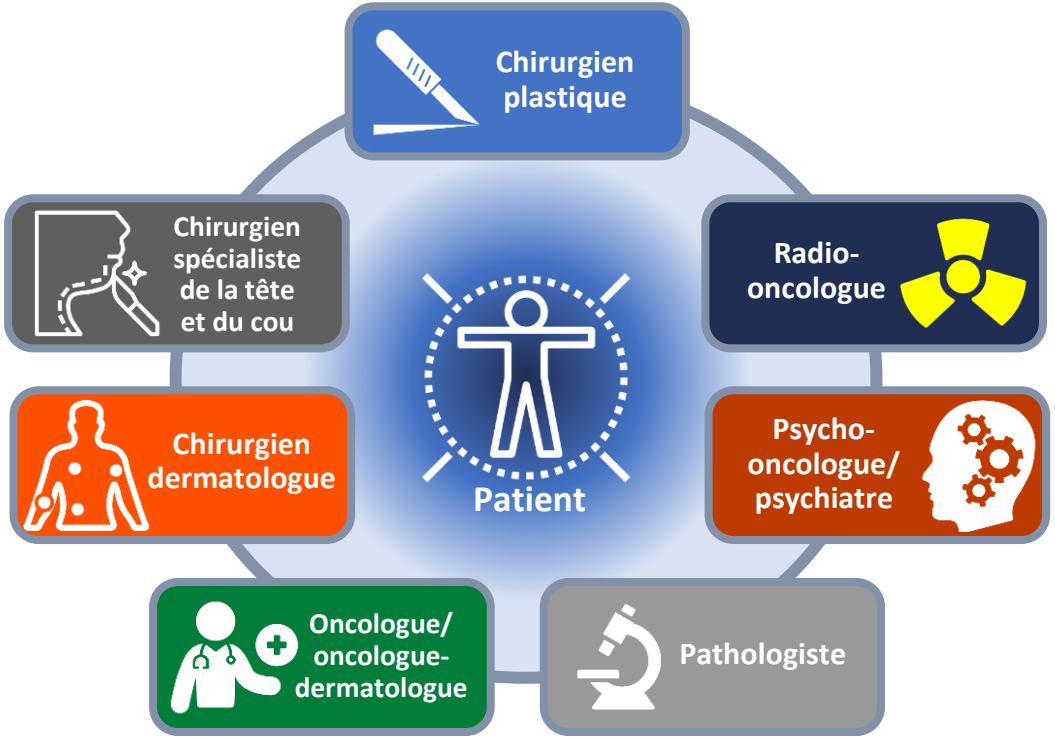
Department of Dermatology
University Hospital Schleswig-Holstein
Kiel, Allemagne

touch ONCOLOGY®

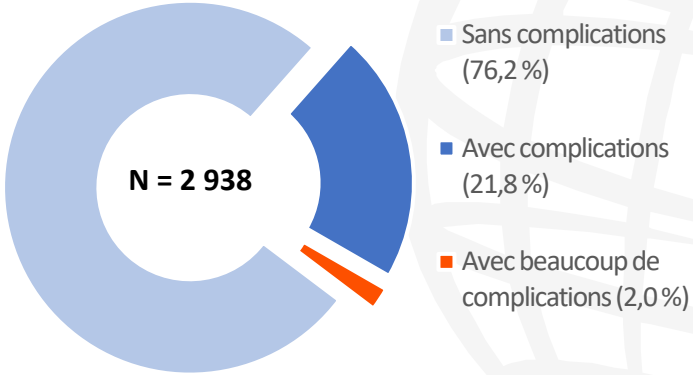
Quel est le rôle du comité multidisciplinaire sur les tumeurs dans la gestion moderne du carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Principaux membres du comité multidisciplinaire sur le CBC



Estimation de la gravité des cas de CBC dans un centre de référence tertiaire[1]



Le choix du traitement pour le CBC avancé devrait faire l'objet d'une discussion par un conseil multidisciplinaire sur les tumeurs[2]

Données reproduites avec l'aimable autorisation du Prof. A Hauschild. CBC, carcinome basocellulaire ; CMT, comité multidisciplinaire sur les tumeurs.

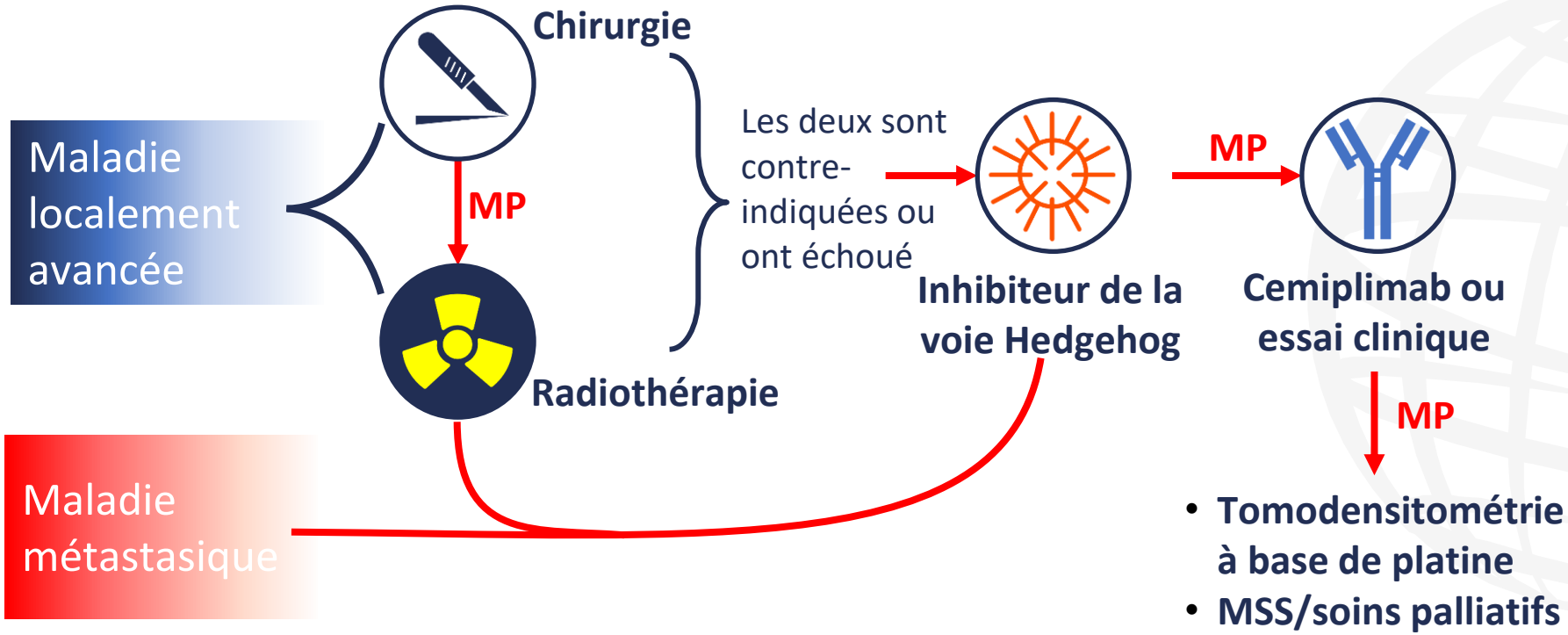
1. Dreier J, et al. *Br J Dermatol.* 2014;171:1066–72; 2. Peris K, et al. *Eur J Cancer*. 2019;118:10–34.

touch ONCOLOGY®

Comment les stratégies de traitement basées sur l'immunothérapie pourraient-elles influencer le paradigme actuel de traitement des patients atteints de carcinome basocellulaire avancé ?

touch ONCOLOGY®

Algorithme de traitement pour le CBC avancé[1–4]



CBC, carcinome basocellulaire ; CT, chimiothérapie ; MP, maladie progressive ; MSS, meilleurs soins de soutien.

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. Cancer de la peau basocellulaire. Directives cliniques du NCCN v2.2021. www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416 (consulté en août 2021).

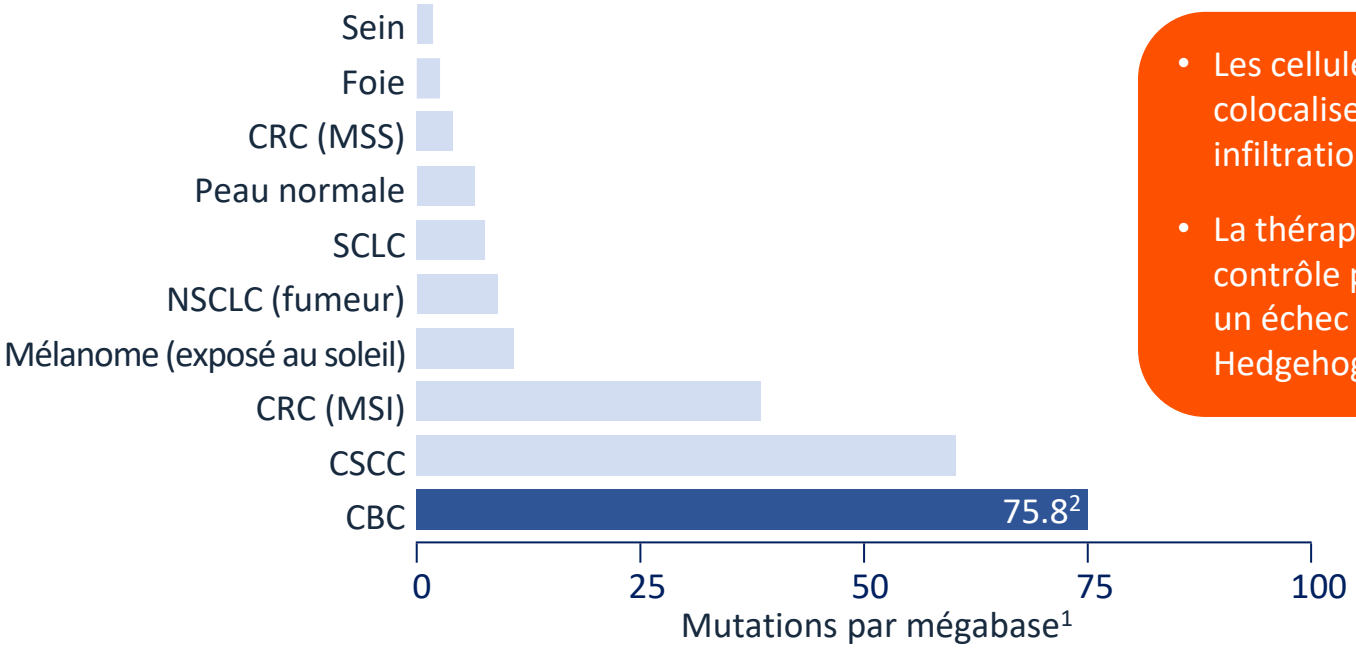
touch ONCOLOGY®

Existe-t-il une raison de tester les biomarqueurs pour optimiser l'utilisation de l'immunothérapie dans le carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Les CBC expriment généralement des PD-L1 et ont une CMT élevée

Charge mutationnelle dans les tumeurs solides[1,2]



- Les cellules du CBC exprimant le PD-L1 colocalisent avec les lymphocytes à infiltration tumorale PD-1[3]
- La thérapie d'inhibiteur des points de contrôle peut être une option suite à un échec de la thérapie de l'inhibiteur Hedgehog[3,4]

CBC carcinome basocellulaire ; CMT, charge mutationnelle tumorale ; CRC, cancer colorectal ; CSCC, carcinome spinocellulaire ; MSI, instabilité des microsatellites ; MSS, stabilité des microsatellites ; NSCLC, cancer du poumon non à petites cellules; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1, ligand de mort cellulaire programmée 1 ; SCLC, cancer du poumon à petites cellules.

1. Karran P, Brem R. *DNA epair*. 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.

touch ONCOLOGY®

Quelles approches de la gestion de l'innocuité sont nécessaires pour l'intégration de régimes de traitement à base d'immunothérapie dans le carcinome basocellulaire ?

touch ONCOLOGY®

Effets indésirables associés aux régimes d'immunothérapie systémique dans le CBC

Cemiplimab[1]

- N = 84, après progression sur le HHI
  - Grade 1–2 (46 % des patients) : fatigue (26 %), diarrhée (24 %), prurite (21 %), asthme (19 %)
  - Grade 3 ou 4 (48 % des patients) : hypertension, colite (5 %) ; fatigue, IVU, déficience visuelle (4 %)
  - Liés au système immunitaire (25 % des patients) : hypothyroïdie (10 %), colite liée à l'immunodéficience (4 %)

Pembrolizumab ± vismodegib[2]

- N = 16
  - Trois EI de grade 3, l'un attribué au pembrolizumab (hyponatrémie)
  - 23 EI liés à l'immunodéficience, dermatite et fatigue les plus fréquentes (tous de grade 1–2)

Types d'EI liés à l'immunothérapie[3]

Les plus fréquents

- Toxicités cutanées
- Toxicités gastro-intestinales
- Toxicité thyroïde et hépatique

Moins fréquents mais graves

- Toxicités endocriniennes (pituthes/adrénale/diabète)
- Pneumonite

Couramment négligés

- Arthrinose/arthrite
- Mucosite/xérostomie
- Neuropathie
- Néphrite

EI, événement indésirable ; CBC, carcinome basocellulaire ; HHI, inhibiteur de la voie Hedgehog ; IVU, infection des voies urinaires.

1. Stratigos AJ, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:848–57; 2. Chang ALS, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:564–6; 3. Wood LS. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(suppl 1):47–62.

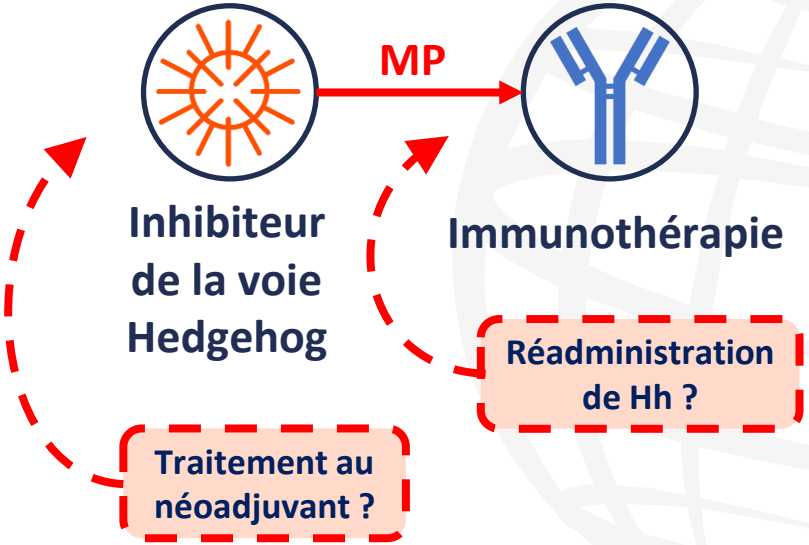
touch ONCOLOGY®

Comment les essais en cours avec les inhibiteurs de la voie Hedgehog pourraient-ils avoir un impact sur le paradigme de traitement futur ?

touch ONCOLOGY®

Rôle évolutif des inhibiteurs de la voie Hedgehog dans le CBC

Posologie	Phase	Date d'achèvement primaire prévue
Vismodegib néoadjuvant	Phase II NCT02667574	05/2021
Gusacitinib intralésionnel (inhibiteur de SYK/JAK) + vismodegib	Phase II NCT04416516	07/2022
Sonidegib personnalisé après RC (2 semaines avec/2 semaines sans et 1 semaine avec/3 semaines sans)	Phase II NCT04806646	01/2024
Cemiplimab + sonidegib pulsé (2 semaines avec/2 semaines sans)	Phase II NCT04679480	12/2024



HHI, inhibiteur de la voie Hedgehog ; MP, maladie progressive ; RC, réponse complète ; SYK/JAK, tyrosine kinase de la rate et janus kinase.
Statut de l'étude et descriptions disponibles sur https://clinicaltrials.gov/ (consulté en août 2021).

touch ONCOLOGY®