

# Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado y metastásico



## Conflicto de Interés

Roche-Vismodegib  
Sun pharma-Sonidegib  
Sanofi-Cemiplimab  
MerK-Avelumab



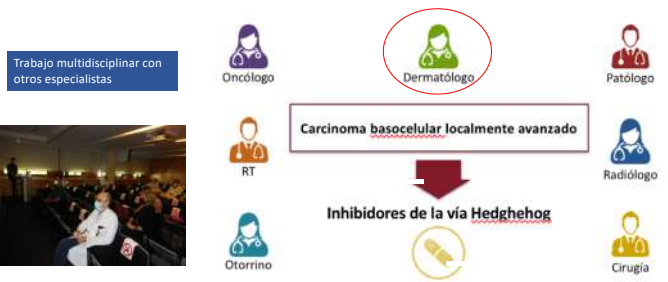
## Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado: Presente



Hedgehog inhibitors Evidence-based recommendation  
Grade of Evidence B  
Level of evidence 3  
Strength of evidence: 100%  
BCC, basal cell carcinoma.

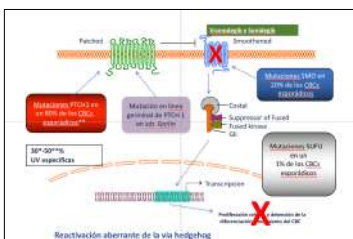
• CBC la donde la RT y/o cirugía no es curativa considerar el tratamiento con los IHh (vismodegib y sonidegib)

## Comité de tumores: decisión terapéutica



## Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado

Los inhibidores de SMO, vismodegib y sonidegib, actúan como fármacos diana de la señalización de la vía Hedgehog



**Vismodegib (Erivedge)**  
Enero de 2012 → Aprobado por la FDA  
Julio de 2013 → Aprobado por la EMA  
Indicado para el tratamiento de adulto con CBC metastásico, y CBC la inadecuado para cirugía o radioterapia

**Sonidegib (Odomzo)**  
Julio de 2015 → Aprobado por la FDA  
Agosto de 2015 → Aprobado por la EMA  
Indicado en la UE y EE.UU para el tratamiento de adulto CBC la no susceptibles de cirugía curativa o radioterapia.  
En Suiza y Australia también está aprobado para el tratamiento del CBC metastásico

## Tasa de respuestas carcinoma basocelular localmente avanzado con inhibidores de SMO

21% RC	22% RP	Vismodegib Erivance: 43%-63 pacientes
33% RC	35% RP	Vismodegib Stevie: 68%
18% RC	26% RP	Sonidegib BOLT: 47%-66 pacientes
40% RP	45% RP	Vida real: 85%

Sekulic A et al. New Engl J Med 2012;366:2171-9  
Basset-Séguin et al. EJC 2017  
Chen L. Future Oncol. 2017. 14(6). 515-525  
Berián. Actas dermosiflográficas

# Metanálisis 18 estudios

## Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis

Pragosa M, Shi YH, and Philipp Lohmann MD PhD  
J Am Acad Dermatol  
2018

• Comparar la eficacia y seguridad de los fármacos que actúan por la vía Hh

• En BCla, Respuesta global: Las tasas fueron similares para vismodegib y sonidegib (69% frente a 57%), pero no para las Tasas de respuesta completas (31% Vismo vs. 3% Soni; p<0.0001)

• La terapia secuencial con sonidegib para el BCC resistente a vismodegib es ineficaz. El mecanismo de acción es similar

• Los efectos secundarios importantes no difieren entre vismodegib y sonidegib

# Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado

REVIEW ARTICLE  
Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion

**Abstract**  
Sonidegib and vismodegib are hedgehog pathway inhibitors (HhIs) approved for the treatment of advanced basal cell carcinoma (BCC). Lately, vismodegib was the only targeted treatment available for patients with locally advanced BCC (laBCC) in cases where surgery and radiotherapy are inappropriate. Sonidegib has recently been approved and now presents an alternative treatment option. The critical differences between the two HhIs in patients with laBCC are unclear, as no head-to-head randomized controlled trials are or will be initiated. Moreover, there were important differences in the design of their pivotal studies. RECIST for sonidegib and EIRVANCE for vismodegib, and these differences complicate evidence-based analysis of their relative efficacy and safety profiles. In this paper, a group of clinical experts in the management of laBCC summarizes the clinical and pharmacological profiles of sonidegib and vismodegib based on published data and their own clinical experience. One key difference between the two pivotal studies was the criteria used to assess BCC severity. EIRVANCE (a single-arm phase II trial) used the conventional Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), while the more recent double-blind randomized BOLT trial used the stringent modified RECIST. A systematic analysis evaluated the outcomes from BOLT with RECIST-like criteria, and this enabled the experts to discuss relative efficacy outcomes for the two treatments. Centrally reviewed objective response rate (CRR) for vismodegib was of 60.6% (CI 95% 47.8-72.4) at 18-month follow-up using RECIST. After adjusting with RECIST-like criteria, the CRR for sonidegib according to central review at 18-month follow-up was 60.6% (95% CI 47.8-72.4). Both treatments were associated with similar patterns of adverse events. Sonidegib and vismodegib show the same efficacy and toxicity profiles, but their pharmacokinetic profiles differ. Further studies are needed to understand how these differences may impact clinical practice.

NO SE PUEDEN COMPARAR LOS ESTUDIOS PORQUE LOS PARÁMETROS DE EVALUACIÓN DE RESPUESTA SON DISTINTOS

Table 5 Efficacy in patients with laBCC in the BOLT (18-month follow-up) and EIRVANCE (21-month follow-up) studies

Patients with laBCC	Sonidegib 200 mg QD <sup>19</sup> Central review RECIST-like	Vismodegib 150 mg QD <sup>18</sup> Central review RECIST
n	n = 66	n = 63
CRR, n (%)	40 (60.6); 47.8-72.4	30 (47.6); 35.5-60.6
95% CI		
CR, n (%)	14 (21.2)	14 (22.2)
PR, n (%)	26 (39.4)	16 (25.4)
SD, n (%)	20 (30.3)	22 (34.9)
PD, n (%)	1 (1.5)	8 (12.7)
Unknown, n (%)	5 (7.6)	3 (4.8)

# Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado

ACTAS Dermo-Silicofalicas

**Sonidegib en el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado**

Tabla 5 Comparación de los principales resultados de eficacia entre sonidegib (BOLT) y vismodegib (EIRVANCE), según evaluación centralizada siguiendo el criterio RECIST<sup>11</sup>

Variante de eficacia	Sonidegib 200 mg/día (BOLT), 18 meses <sup>19</sup>	Vismodegib 150 mg/día (EIRVANCE), 21 meses <sup>18</sup>
TRD, %	60,6 <sup>19</sup>	47,6 <sup>18</sup>
RC, %	21,7 <sup>19</sup>	22,2 <sup>18</sup>
PR, %	39,4 <sup>19</sup>	25,4 <sup>18</sup>
DR, meses	26,1 <sup>19</sup>	9,5
SLP, meses	22,1 <sup>19</sup>	9,5

## Actualización terapéutica del carcinoma basocelular avanzado: sonidegib, un nuevo inhibidor de la vía hedgehog

ELDA RÍOS VARELA, BUENOS LUCIBERTI CASAS, EDUARDO BONA PETT, CARLOS SERRA GUILLEN, CHORRI SERRAVENTA JIMÉNEZ

La farmacocinética de Sonidegib es diferente a la de Vismodegib con una semivida media mayor y un mayor volumen de distribución

	Sonidegib 200 mg/día Central review RECIST-like	Vismodegib 150 mg/día Central review RECIST
Median duration of response, Months	11.0 <sup>19</sup>	12.0 <sup>18</sup>
CI 95%	(7.8-14.4)	(7.8-17.4)
95% CI	(7.8-14.4)	(7.8-17.4)
95% CI	(7.8-14.4)	(7.8-17.4)

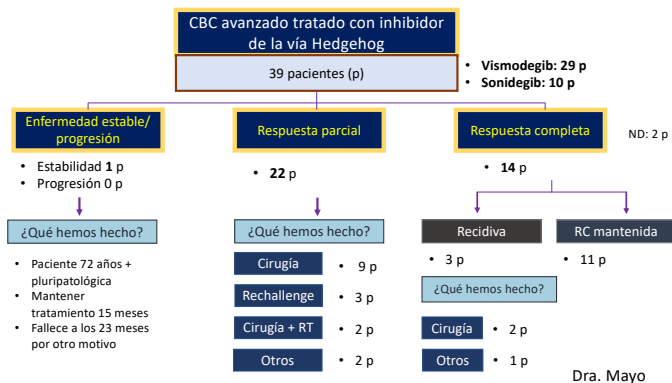
Duración de la respuesta (DOR)

# Experiencia IVO: 39 pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado tratados con un inhibidor de la vía Hedgehog

- Edad
  - Mediana 71 años (rango 41-97 años)
  - ♀ 18 VS ♂ 21
- Primario: 22 VS Recidiva: 17
- Tiempo de evolución
  - Mediana 10 años (1 año a >25 años)
- Localización
  - CARA: 31 → Periocular (16) > nariz (5) > otros
  - Cuero cabelludo: 4
  - Otros: 2 → abdomen, vulva
- Meses de tratamiento con un inhibidor de la vía Hedgehog
  - Mediana 10 meses (rango 1 mes a 24 meses)

- Plano de afectación
  - Globo ocular (8)
  - Muscular (9)
  - Cartilago (4)
  - Oseo (10)
  - Nervio (1)
  - Peritoneo (1)
  - Adenopatías (2)

Dra. Mayo



Dra. Mayo

# Caso clínico Sonidegib

- ♂ / 70 años
- Tumor de 6 años de evolución.

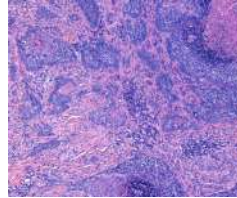
EF: Tumor muy infiltrativo, con afectación evidente de plano cartilaginoso. Muy mal delimitado. Ocupando 2/3 del pabellón auricular.

Biopsia: CBC metatípico/basoescomoso con un patrón mixto (nodular e infiltrativo)





- Varón 50 años
- Leucemia en la infancia tratada con QT+ Radioterapia craneal
- Indigente
- CBC queratinizante-basoescomoso primario 8x8 con exposición ósea
- Vismodegib



**SONIDEGIB 200mg/día:**  
3 meses de tratamiento.

- Muy bien tolerado.
- Zonas sospechosas de persistencia.

5 meses de tratamiento:

- Respuesta clínica completa → Biopsia:
- Ausencia de lesiones neoplásicas.
- Tolerancia perfecta.



Mujer de 97 años  
CBC muy dolorosa  
Vismodegib



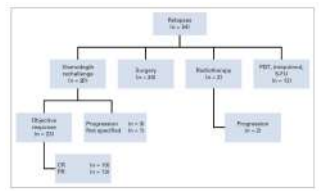
## Respuesta Completa a IHH.... Ahora Qué???

**En casos metastásicos:** continuar  
**En casos localmente avanzados:**

- Generalmente el paciente desea interrumpir el tratamiento debido a los efectos secundarios
- Suspender el tratamiento y realizar seguimiento cada 3 meses
- Las recurrencias son frecuentes (1/3) pero el retratamiento suele ser exitoso
- Se puede realizar tratamiento intermitente

Follow-Up of Patients With Complete Remission of Locally Advanced Basal Cell Carcinoma After Vismodegib Discontinuation: A Multicenter French Study of 116 Patients

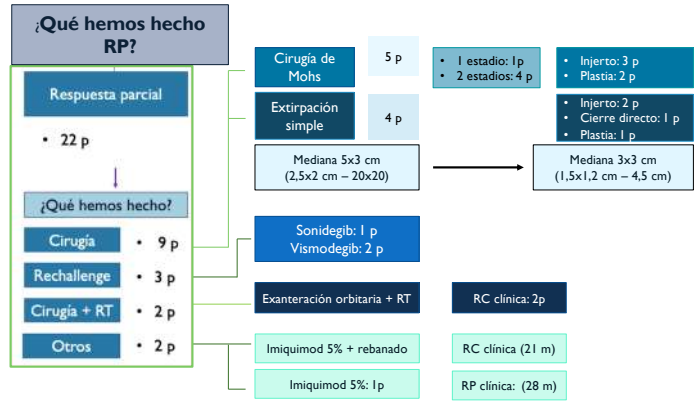
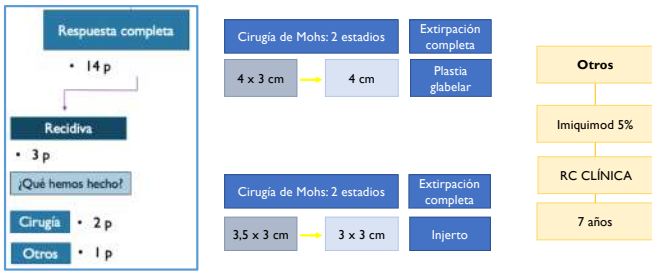
Journal of Clinical Oncology



- **116 pacientes con respuesta completa**
- **35% recidas-retratamiento: 85% respuesta**
- El tratamiento puede ser interrumpido
- Seguimiento a los pacientes regularmente al menos 3 años
- **En recaídas:** intentar la cirugía o valorar reintroducir los IHH
- En casos inoperables, reintentar IHH de manera secuencial

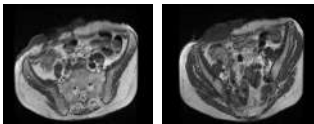


### ¿Qué hemos hecho CON LAS RECIDIVAS DE LA RC?



### CASO CLÍNICO: SONIDEGIB

- Mujer de 82 años con antecedente de cáncer de ovario hace 50 años con RT externa sobre abdomen.
- Derivada para tratamiento de un tumor de gran tamaño localizado en zona abdominal.
- Tumor primario de al menos 25 años de evolución, que fue diagnosticada a raíz de ingreso en Abril 2020 por un episodio de ACV.



Cirugía amplia de pared abdominal llegando a aponeurosis del recto.

### CASO CLÍNICO: VISMODEGIB

53 años CBC primario → 10 años

- Dos adenopatías submandibulares derechas de 1'2 y 1'6 cm de características radiológicas malignas.
- PAG + para carcinoma basocelular



### CASO CLÍNICO VISMODEGIB

9 meses  
Respuesta completa de las adenopatías

- Rescate quirúrgico → Extirpación completa + injerto
- RC → 36 meses de seguimiento



## MÉTODOS PARA PREVENIR LA DISCONTINUACIÓN Y PROLONGACIÓN DE LA TERAPIA CON IHH

### Reducción de dosis (dosis a días alternos) para manejar los efectos adversos

- Estudio retrospectivo de 20 pacientes con Sonidegib
- 9 de 20 pacientes reducción de la dosis, después de 12-24 semanas
- Los pacientes que recibieron el tratamiento a días alternos presentan resultados clínicos comparables : 6/9 RC y 3 RP
- Conclusión: El régimen de ajuste de dosis puede ser un método eficaz para reducir efectos secundarios graves y evitar la retirada del fármaco.

Villani A et al. JAAD 2021; doi:10.1016/j.jaad.2020.12.006.

## EFFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS CON HHI EN LA BIOLOGIA DEL CCB



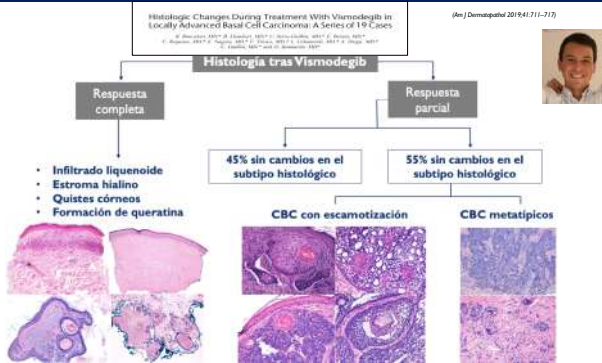
### Las investigaciones de las alteraciones inmunitarias tras el tratamiento con HHI observan cambios en las poblaciones celulares y en el microambiente tumoral

- La IHH provoca aumento intra y peritumoral de células T CD4 y TCD8
- Aumento de las proteínas MHC-I
- Los niveles de expresión de diferentes quimio y citoquinas cambian durante el tratamiento



Otsuka A et al. Clin Cancer Res 2015;21(6):1289-97.

## ¿Cuáles son los cambios histológicos tras el tratamiento con IHH?



## Estudio Histológico en el CBC avanzado tratado con Vismodegib

Histologic Changes During Treatment With Vismodegib in Locally Advanced Basal Cell Carcinoma: A Series of 19 Cases

(Am J Dermatopathol 2019;41:711-717)

•No encontramos asociación entre el **subtipo histológico** del CBC y la **respuesta a vismodegib**.

•El **CBC basoescamoso** responde al vismodegib.

- Ningún paciente presentó **carcinoma epidermoide** en la zona de CBC.
- Los IHH pueden inducir variedades histológicas agresivas de CBC
- Seguimiento cuidadoso de los pacientes y **biopsiar** áreas de aparente resistencia al tratamiento

## Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado: Presente

### Beneficios

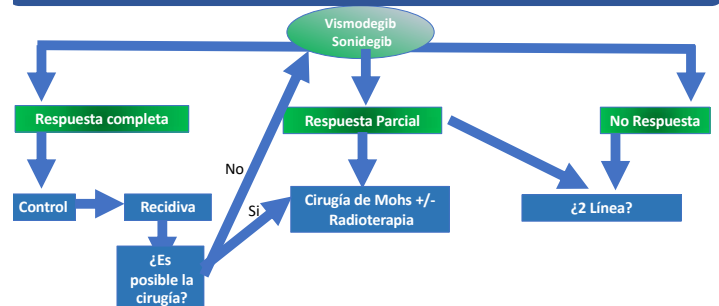
- Terapia dirigida
- Alta tasa de respuesta
- Tratamiento oral
- No hay diferencia en la toxicidad en ancianos
- Sonidegib: Posibilidad de días alternos y efectos secundarios más tardíos



### Limitaciones

- Toxicidad impacta en la calidad de vida
- Falta de tratamiento para algunos efectos secundarios
- Resistencias
- Respuestas incompletas

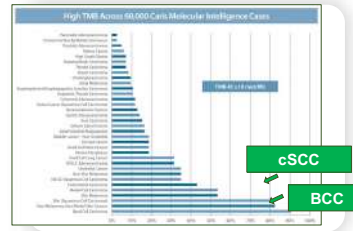
## CBC localmente avanzado



## Tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado: Futuro



## Justificación de los inhibidores de PD-1 en el tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado



### ¿INMUNOTERAPIA EN CBC?

- Alta carga mutacional en CBC

**Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy**

- What is the link between NMSC and the immune system?
- Does the high TMB contribute to an increased immunogenicity?
- What role plays immune cell infiltration and cytokine signaling?

Hall E et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;Mar;40:1-10.

## Características inmunológicas del cSCC y el BCC

	cSCC	BCC
Tumor Mutational Burden	very high <sup>1</sup>	very high <sup>1</sup>
Genetic mutational profile	Mutations in tumor suppressor genes <sup>2</sup>	Upstream activation of HH-pathway signalling <sup>3</sup>
Antigen presentation	High <sup>1,4</sup>	Reduced <sup>1,4</sup>
Downregulation of MHC-I	-1,4	+1,4
Infiltration by CD4 and CD8 T-cells	+1	-1
Expression of HLA-DR	+5	-6
Concentration of IL-4, IL-6, IL-1B and immunosuppressive effects of IL-10	Low <sup>6,7</sup>	High <sup>6,8</sup>

Hall et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;Mar;40:1-10.

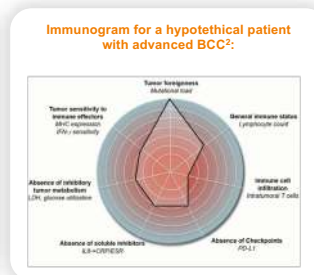
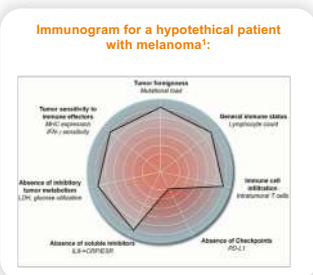
- Walter A et al. *Clin Cancer Res* 2010;16:3562-3570.
- Pickering CR et al. *Clin Cancer Res* 2014;20:6582-6592.
- Wong SY et al. *Nat Med*. 2009;15:1055-1061.
- Hua LA et al. *Int J Dermatol*. 1985;24:660-663.
- Yesanbarao P et al. *Hum Immunol*. 2017;78:327-335.
- Kooy AJ et al. *J Pathol*. 1999;187:351-357.
- Yamada S et al. *Drug Discov Ther*. 2016;10:172-176.
- Elamin I et al. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2008;17:55-59.

## INMUNOGRAMA



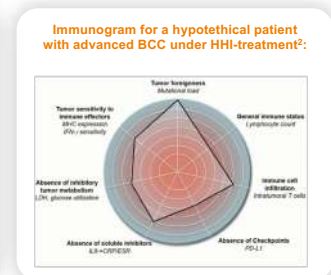
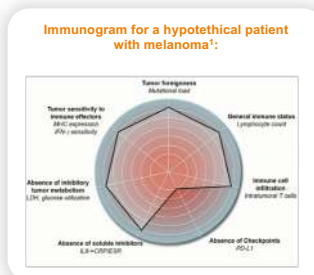
Blank CU E et al. *Science* 2016;352(6286):658-660.

### Implications on treatment decisions: The cancer immunogram



Blank CU E et al. *Science* 2016;352(6286):658-660.

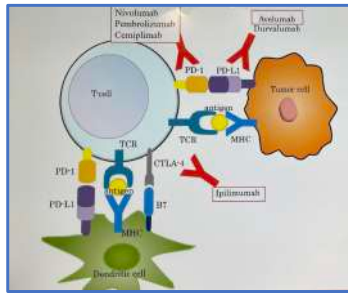
### Implications on treatment decisions: The cancer immunogram



Blank CU E et al. *Science* 2016;352(6286):658-660.

## Estrategias anti PD-1 en carcinoma basocelular refractario a tratamiento con inhibidores Hedgehog

- **Cemiplimab.**
  - Ensayo pivotal fase II, aprobada la indicación
- **Pembrolizumab**
  - Ensayo académico, 16 pacientes
- **Nivolumab**
  - Casos aislados publicados
- Ensayo con **ipilimumab** en marcha



U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

### FDA approves cemiplimab-rwlc for locally advanced and metastatic basal cell carcinoma

On February 9, 2021, the Food and Drug Administration granted regular approval to cemiplimab-rwlc (Libtayo, Regeneron Pharmaceuticals, Inc.) for patients with locally advanced basal cell carcinoma (laBCC) previously treated with a hedgehog pathway inhibitor (HPI) or for whom a HPI is not appropriate and granted accelerated approval to cemiplimab-rwlc for patients with metastatic BCC (mBCC) previously treated with a HPI or for whom a HPI is not appropriate.

Efficacy was evaluated in Study 1620 (NCT03126366), an ongoing open-label, multicenter, non-randomized trial in patients with advanced BCC (laBCC or mBCC) who had

**BREAKING NEWS**

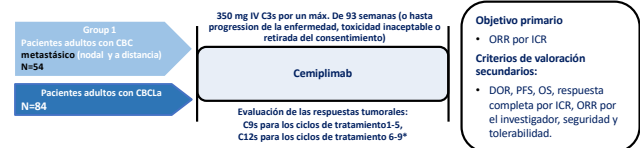
## NCCN Guidelines Version 1.2021 Basal Cell Skin Cancer

### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY Locally Advanced (laBCC) or Metastatic Basal Cell Carcinoma (mBCC)

- Systemic therapy may be considered for locally advanced BCC and mBCC. It is not used where topical therapy, surgery, or RT is likely to be curative.
- Locally advanced disease is defined by those that have primary or recurrent local disease that are not amenable to surgery or RT.
- Systemic therapy may be considered for cases of nodal or distant metastatic disease, especially if surgery and RT are not feasible.
- Multidisciplinary consultation may be required to determine the best treatment approach and deem the tumor not amenable to surgery or radiation.
- Systemic therapy options include:
  - Hedgehog pathway inhibitors (ie, vismodegib, sonidegib).
  - Due to frequency of intolerable side effects associated with hedgehog pathway inhibitors, drug holidays or other alternatives to daily dosing can be used to reduce side effects to improve adherence to therapy and quality of life (see Discussion for details).
  - The approach for patients with diffuse BCC formation (eg, Gorlin syndrome, other genetic forms of multiple BCC), hedgehog pathway inhibitors may be considered. Hedgehog pathway inhibitors are not approved for Gorlin syndrome; however, they are effective based on a randomized controlled trial.
  - Current FDA-approved hedgehog pathway inhibitors include vismodegib and sonidegib. Vismodegib is FDA approved for the treatment of adults with mBCC or with locally advanced BCC that has recurred following surgery, or who are not candidates for surgery and who are not candidates for RT. Sonidegib is FDA approved for the treatment of adult patients with locally advanced BCC that has recurred following surgery or RT or those who are not candidates for surgery or RT. Sonidegib is not FDA approved for mBCC.
  - Cemiplimab-rwlc for patients with locally advanced or mBCC previously treated with a hedgehog pathway inhibitor [HPI] or for whom an HPI is not appropriate.

## Estudio Fase II de Cemiplimab en CBC Avanzado (Estudio 1620) – NCT03126366<sup>1-3</sup>

Estudio abierto, no randomizado, Fase II de Cemiplimab en pacientes con CBC avanzado que experimentaron progresión o intolerancia a la terapia con inhibidores de la vía Hedgehog<sup>1-4</sup>



<sup>1</sup> Tumor response assessment by ICR (RECIST 1.1 and/or modified WHO criteria).  
<sup>2</sup> laBCC: locally advanced basal cell carcinoma; OS: overall survival; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; ORR: objective response rate; ICR: incomplete response rate; OS: overall survival; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; ORR: objective response rate; ICR: incomplete response rate.  
<sup>3</sup> ClinicalTrials.gov/NCT03126366. <https://doi.org/10.1186/1745-7256-12-106>. Accessed October 2020. 2. Srivastava AJ, et al. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress, September 19-21, 2020; 18447. 3. Lewis KJ, et al. Poster presented at: Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Virtual Congress, November 9-14, 2020; Poster 428.

## Uso de cemiplimab en CBC refractario a inhibidores Hedgehog

- 84 CBCla tratados con cemiplimab
- 15 meses seguimiento
- 31% de respuestas, con 6% de respuestas completas
- Inicio de la respuesta al 49 mes
- Duración de la respuesta mas de un año en el 46% de los pacientes

Patients (n=84)	Patients (n=84)
Median age, years	70 (42-89)
Age range, years	52-93
Male	56 (67)
Female	28 (33)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
0	51 (61)
1	33 (39)
Median time to progression or death	41 (20-91)
Median time to death	79 (38-141)
Median time to death	141 (79-212)
Reason for discontinuation of previous HPI	
Progression or death on HPI	60 (71)
Intolerance to HPI	24 (29)
Intolerance to cemiplimab	32 (38)
Intolerance to sonidegib	4 (5)
Median time to death (overall) from all causes	79 (41)
Reason for death or discontinuation	
Local relapse	15 (18)
Death	2 (2)
Discontinuation	1 (1)

Lancet Oncol 2021; 22: 848-857

## Características demográficas y basales de los pacientes en la cohorte CBC localmente avanzada

Características	CBC La (N=84)
Mediana edad (rango), años	70 (42-89)
Hombres, n (%)	56 (67)
ECOG PS, n (%)	
0	51 (61)
1	33 (39)
Localización tumor primario, n (%)	
Cabeza/cuello	75 (89)
Tronco	7 (8)
Extremidad	2 (2)

Data cut-off date: 17 February 2020  
 ECOG-Eastern Cooperative Oncology Group; laBCC-locally advanced basal cell carcinoma; N=total number of patients; n=number of patients; PS=performance status.  
 Srivastava AJ, et al. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress, September 19-21, 2020; 18447.

REGENERON



## Respuesta tumoral en pacientes con CBC localmente avanzado

CBC La (N=84)	
Tasa de respuesta objetiva por ICR, n (%) [95% CI]	26 (31%) [21-42]*
Respuesta completa, n (%)	5 (6%)
Respuesta parcial, n (%)	21 (25%)
Enfermedad estable, n (%)	41 (49%)
Progresión de la enfermedad, n (%)	9 (11%)
No evaluable, n (%)†	8 (10%)

Fecha de corte: 17 Febrero 2020  
 \*Includes 2 patients with unconfirmed partial response who were confirmed after data cut-off date. †Of the 8 patients who were NE, 4 did not have any post-baseline tumor assessments, 3 were not considered to have evaluable lesions by either photographic or radiologic assessment methods, and one had had a second target lesion not imaged after baseline.  
 ‡Confidence interval, CR=central review, ICR=locally advanced basal cell carcinoma, N=total number of patients, n=number of patients, NE=not evaluable  
 Strigois A, et al. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress, September 19-21, 2020 (LBA7). **REGENERON**

## Efectos adversos emergentes del tratamiento y efectos adversos inmunorrelacionados en pacientes con CBC LA

TEAEs independientemente de la atribución, n (%)*	CBC La (N=84)	
	Cualquier grado	Grado ≥3
Cualquiera	82 (98)	43 (51)
Graves	29 (35)	22 (26)
Llevaron a la discontinuación	14 (17)	8 (10)
Immuno-relacionados	21 (25)	8 (10)
Asociados con un resultado de muerte†	3 (4)	3 (4)

- irAEs ocurrieron en 21 (25%) pacientes; los más comunes fueron **hipotiroidismo** y **colitis immuno-relacionada**, en ocho(10%) y cinco(6%) pacientes, respectivamente.
- Los siguientes Grado 3 irAEs ocurrieron en >1 paciente: colitis (n=3) e insuficiencia adrenal (n=2); ningún irAEs Grado 4 o Grado 5
- Los más comunes TRAEs incluyeron **fatiga** (n=21; 25%), **prurito** (n=12; 14%) y **astenia** (n=12; 14%). Los TRAEs más comunes Grado ≥3 fueron colitis (n=4), insuficiencia adrenal (n=2 cada uno)

## Inmunoterapia en CBC con otros anti-PD1

### CAS CLINIQUE

#### Régression de carcinomes basocellulaire et épidermoïde cutanés sous pembrolizumab

Regression of cutaneous basal cell and squamous cell carcinoma under pembrolizumab

L. Delattre<sup>1,2</sup>, J. Martins-Hericher<sup>1</sup>, E. Truchet<sup>1</sup>, D. Denis<sup>1</sup>, B. Pignatelli<sup>1</sup>, H. Maillard<sup>1</sup>, N. Béneton-Bernard<sup>1</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.031>

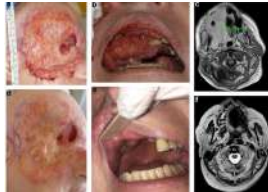


### Synergie de la séquence immunothérapie par anti-PD1 et radiothérapie au cours d'un carcinome basocellulaire avancé

Synergistic effect of anti-PD1 immunotherapy then radiotherapy in advanced basal cell carcinoma

T. Malmontant<sup>1</sup>, L. Douzart<sup>1</sup>, E. Gerard<sup>1</sup>, N. Ouhabrache<sup>1</sup>, A. Pham-Ledard<sup>1</sup>, M. Beylot-Barry<sup>1,2</sup>

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.031>



## Estrategias potenciales de los inhibidores de PD-1 en el tratamiento Sistémico del Carcinoma Basocelular Localmente Avanzado

- Mayor intensidad de inmunotinción de PD-L1 en CBC tratados (Cirugía, QT, RT) que CBC no tratados
- No hay relación entre la expresión de PD-L1 en la selección de pacientes para la valorar respuesta a la inmunoterapia
- PD-1 o PD-L1 en primera línea??
- Secuencial después de ciertos intervalos de IHH-ensayo
- Neoadyuvancia: hacer reseccable lo que no es/cirugía menos invasiva
- ¿Valor añadido de la Terapia Combinada?

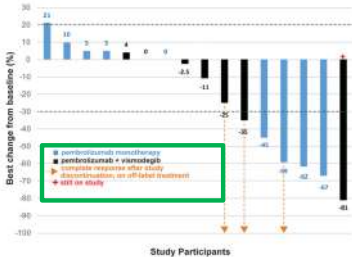


Cheng J et al. JAMA Dermatol 2017;153:581-586

J Am Acad Dermatol 2019 February ; 80(2): 564-566. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.017.

### Pembrolizumab for advanced basal cell carcinoma: An investigator-initiated, proof-of-concept study

Anne Lynn S. Chang, MD<sup>1</sup>, Duy C. Tran, BS<sup>1</sup>, John G. D. Cannon, BS<sup>1</sup>, Shufeng LI, MS<sup>1</sup>



## Terapias Combinadas

- Ensayo Ib, no aleatorio
- Objetivo: valorar respuesta en CBCLa de Pembrolizumab 200mg Iv cada 3sm +/- Vismodegib 150mg/día durante 18 semanas VS Pembrolizumab
- Resultados:
  - 44% Pembrolizumab (9 casos)
  - 29% Pembrolizumab + Vismodegib (7 casos)

## Can HHI and Anti-PD-1 work synergistically in laBCC and achieve better results than Anti-PD-1 monotherapy?

IIT by Prof. Dummer, Zürich (NCT04679480): Anti-PD-1 and pulsed HHI for advanced BCC

- Investigational Products: Sonidegib (Odomzo®), Cemiplimab (Libtayo®)
- Treatment with HHI upregulates the expression of MHC-proteins, which may increase immune-visibility of the tumors, thus enabling immune-related tumor response<sup>1</sup>.
- Pulsed HHI-therapy is expected to show better safety profile with preserved capability to increase immune-visibility of the tumors.
- Given the different mechanisms of action of both classes of drugs, the combination of HHI and anti-PD-1 is expected to work synergistically.



1. Hall E et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2020 Mar;40:1-10



## Novedades en los Inhibidores de la vía Hedgehog



## Otros IHH

Targeting the Oncoprotein 5 Molecular Focus on Novel 5 Derivatives as Potent Smoothened Inhibitors  
*Cells* 2018, 7, 272; doi:10.3390/cells7120272

Study	Phase	Design	Drug	Target	Approval
SMO201	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO201	SMO	Approved
SMO202	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO202	SMO	Approved
SMO203	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO203	SMO	Approved
SMO204	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO204	SMO	Approved
SMO205	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO205	SMO	Approved
SMO206	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO206	SMO	Approved
SMO207	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO207	SMO	Approved
SMO208	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO208	SMO	Approved
SMO209	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO209	SMO	Approved
SMO210	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO210	SMO	Approved
SMO211	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO211	SMO	Approved
SMO212	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO212	SMO	Approved
SMO213	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO213	SMO	Approved
SMO214	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO214	SMO	Approved
SMO215	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO215	SMO	Approved
SMO216	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO216	SMO	Approved
SMO217	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO217	SMO	Approved
SMO218	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO218	SMO	Approved
SMO219	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO219	SMO	Approved
SMO220	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO220	SMO	Approved



## Clinical Management of Locally Advanced Basal-Cell Carcinomas and Future Therapeutic Directions

Study	Phase	Design	Drug	Target	Approval
Tadagib	Phase 1	Open-label, dose-escalation	Tadagib	SMO	Approved
SMO201	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO201	SMO	Approved
SMO202	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO202	SMO	Approved
SMO203	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO203	SMO	Approved
SMO204	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO204	SMO	Approved
SMO205	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO205	SMO	Approved
SMO206	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO206	SMO	Approved
SMO207	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO207	SMO	Approved
SMO208	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO208	SMO	Approved
SMO209	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO209	SMO	Approved
SMO210	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO210	SMO	Approved
SMO211	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO211	SMO	Approved
SMO212	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO212	SMO	Approved
SMO213	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO213	SMO	Approved
SMO214	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO214	SMO	Approved
SMO215	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO215	SMO	Approved
SMO216	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO216	SMO	Approved
SMO217	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO217	SMO	Approved
SMO218	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO218	SMO	Approved
SMO219	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO219	SMO	Approved
SMO220	Phase 1	Open-label, dose-escalation	SMO220	SMO	Approved

## Estudios en curso

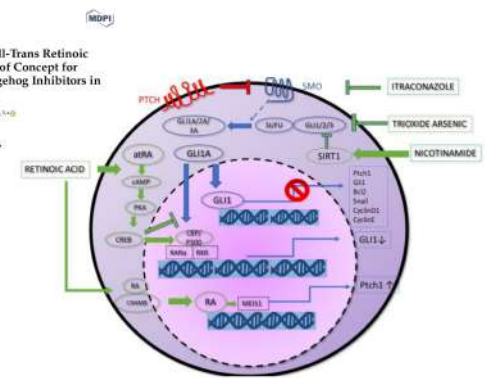
### Patidegib gel 2-4% 1 o 2 veces al día



NCT Identifier	Phase	Study Title	Status
NCT02735356	1	Topical Imiquimod in the Treatment of Basal Cell Carcinoma	Completed
NCT02828111	2	Clinical Trial of Patidegib Gel 2%, 4%, and Vehicle Applied Once or Twice Daily to Decrease the GLI3 Biomarker in Sporadic Nodular Basal Cell Carcinomas (NBCC)	Completed: has results
NCT02702310	3	Study of Patidegib Topical Gel, 2%, for the Reduction of Disease Burden of Persistent/Developing Basal Cell Carcinomas (BCCs) in Subjects With Basal Cell Nevus Syndrome (Gorlin Syndrome)	Not yet recruiting

## Arsenic Trioxide, Itraconazole, All-Trans Retinoic Acid and Nicotinamide: A Proof of Concept for Combined Treatments with Hedgehog Inhibitors in Advanced Basal Cell Carcinoma

Terence Cui<sup>1,2</sup>, Meela Di Pace<sup>1,2</sup> and Elias Cangelosi<sup>1,2,3,4</sup>  
 Biomedicine 2020, 1, 116; doi:10.3390/biomed10010116



## ORIGINAL REPORT

### Open-Label, Exploratory Phase II Trial of Oral Itraconazole for the Treatment of Basal Cell Carcinoma

- Dosis de 400 mg/día durante 1 mes o 200 gr/día 2 meses
- 19 pacientes
- 65% reducción de actividad HH (90% el vismo)
- 24% reducción del tamaño tumoral
- Efectos secundarios: fatiga y ICC
- No hay respuesta en pacientes con resistencia al vismodegib
- Asociación: TRIÓXIDO DE ARSÉNICO O VISMO/SONI ??



### Itraconazole—A New Player in the Therapy of Advanced Basal Cell Carcinoma: A Case Report

Magdalena Cigelnik, MD, PhD; Joana Nartiss, MD, PhD; Magdalena Skirniske, MD, PhD; and Aleksandra Luczak, MD, PhD

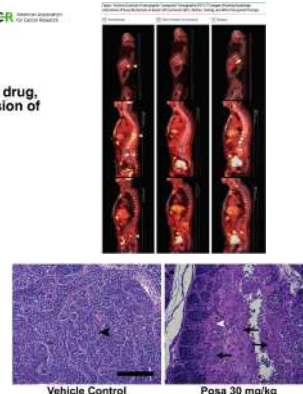
NCT Identifier	Phase	Study Title	Status
NCT02735356	1	Topical Imiquimod in the Treatment of Basal Cell Carcinoma	Completed

## Molecular Cancer Therapeutics

### Posaconazole, a second-generation triazole antifungal drug, inhibits the Hedgehog signaling pathway and progression of basal cell carcinoma.

Baohy Chen, Vinh Tieng, Alex Lee, et al.  
 Mol Cancer Ther. Published OnlineFirst January 26, 2015.

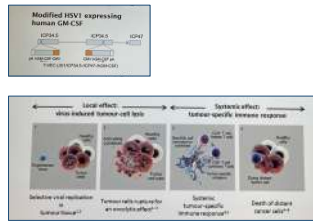
- Antifúngico triazol de 2 generación con mínimas interacciones medicamentosas y perfil de efectos secundarios más favorable
- IHH que actúa en la vía SMO y que podría probarse en nuevos ensayos clínicos sólo o asociado a otros IHH



## Immunoterapia Oncolítica

- Actúa mediante la lisis de las células tumorales y la activación local de una respuesta inmunitaria.
- Objetivo: inducir una inmunidad tumoral productiva local y sistémica
- Generalmente asociado a virus
- Replicación viral en el tumor

## Talimogene Laherparepvec (TVEC)



-Neoadjuvant Therapy with TVEC for Advance Basal cell Carcinoma (Eudra-CT 2018-002165-19)  
 -Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in treating Patients with Refractory non-melanoma Skin Cancer (NCT 02978625)

**HHS Public Access**  
 Author manuscript  
 Published in final edited form as:  
 J Exp Dermatol. 2021 Mar;30(3):368-368. doi: 10.1111/jed.14255. Epub 2020 Dec 30.

**SILIBININ: Flavonoide no tóxico aislado de las semillas de la planta del cardo marino.**

**HHS Public Access**  
 Author manuscript  
 Published in final edited form as:  
 J Exp Dermatol. 2021 Mar;30(3):368-368. doi: 10.1111/jed.14255. Epub 2020 Dec 30.

**Silibinin Treatment Inhibits the Growth of Hedgehog Inhibitor Resistant Basal Cell Carcinoma Cells via Targeting EGFR-MAPK-Akt and Hedgehog Signaling\***

Agar Dhanraj<sup>1</sup>, Cynthia M. Rigby<sup>1</sup>, Chiny L. O'Sullivan<sup>1</sup>, Chaitan Agarwal<sup>1</sup>, Hans P. Singh<sup>1</sup>, Dimple Dhanraj<sup>1</sup>, and Robert Agarwal<sup>1,2,3,4</sup>

**MTOR promotes basal cell carcinoma growth through atypical PKC**

Rachel Y. Chen<sup>1</sup>, Taylor M. Lewis<sup>1</sup>, Durban Khan<sup>1</sup>, David P. Cadano<sup>1</sup>, Linda T. Duan<sup>2</sup>, Scott X. Atwood<sup>1,2,3,4</sup>

## Conclusiones

- Los Inhibidores de la vía Heghehog (IHH) son el tratamiento sistémico de elección en el CBC avanzado siendo efectiva en 2/3 de los casos (60-70% respuesta)
- La inmunoterapia ha mostrado un beneficio en el CBC avanzado en segunda línea en 1/3 casos (30% respuesta)
- En estudio los tratamientos combinados:  
 IHH+/- inmunoterapia +/- cirugía +/- radioterapia
- Ensayos en curso de nuevos IHH, inmunoterapia, terapia oncolítica y otras moléculas



Muchas gracias

