

Inmunoterapia y enfoques en evolución para el carcinoma basocelular



Aviso legal

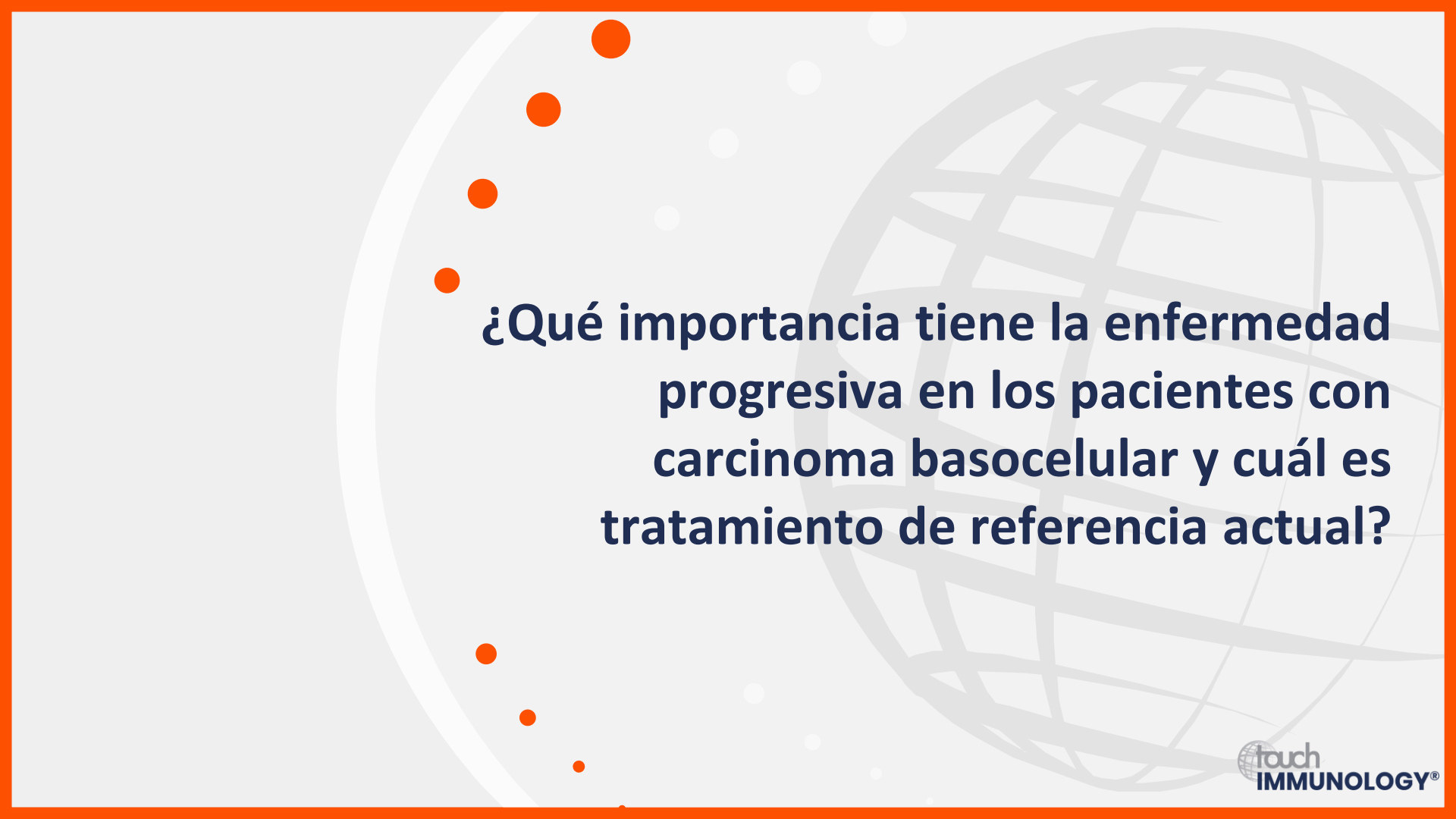
- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Tratamiento del CBC avanzado: ¿Podemos hacer más?

Dra. Emily Ruiz

Mohs and Dermatologic Surgery Center
Brigham and Women's Hospital,
Boston, MA, EE. UU.





¿Qué importancia tiene la enfermedad progresiva en los pacientes con carcinoma basocelular y cuál es tratamiento de referencia actual?

Caso práctico: CBC localmente agresivo y metastásico



Antecedentes del paciente

- Hombre de 60 años: sano excepto por abuso de alcohol, en ocasiones sin domicilio
- Diagnóstico de julio de 2017: **CBC infiltrante**
- PET-TAC: tumor ávido, ganglios linfáticos supraclaviculares, pectorales y axilares izquierdos ávidos
- RM: tumor que recubre varios nervios

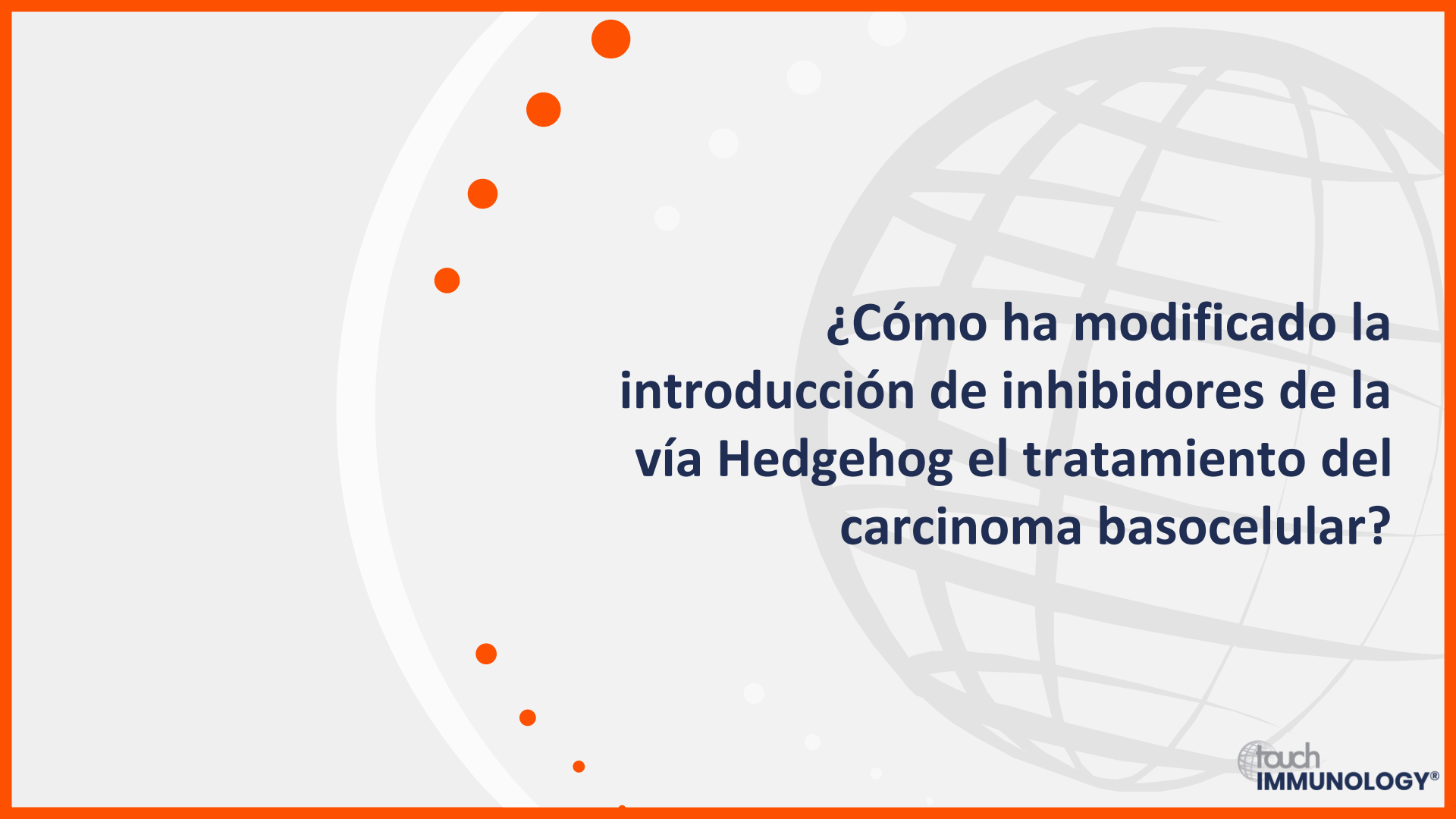
Respuesta clínica a vismodegib (julio de 2017–mayo de 2018)



RM: progresión de la metástasis ganglionar

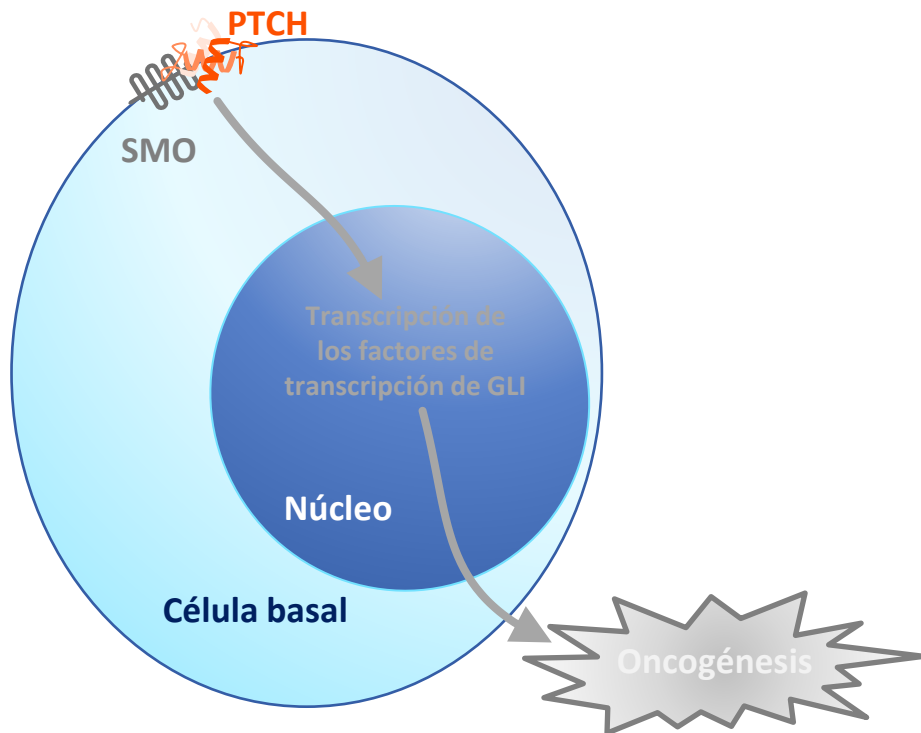
RM, resonancia magnética.

Imágenes cortesía de la Dra. Ruiz.



**¿Cómo ha modificado la
introducción de inhibidores de la
vía Hedgehog el tratamiento del
carcinoma basocelular?**

Papel de la señalización de la vía Hedgehog en el CBC



- El 95 % de los CBC esporádicos presentan una señalización de la vía Hedgehog anómala¹
- El 67 % de los CBC tienen una deficiencia de PTCH y el 10 % tiene mutaciones activadoras de SMO¹
- Los inhibidores de la vía Hedgehog disminuyen la señalización de SMO e impiden la oncogénesis del CBC²

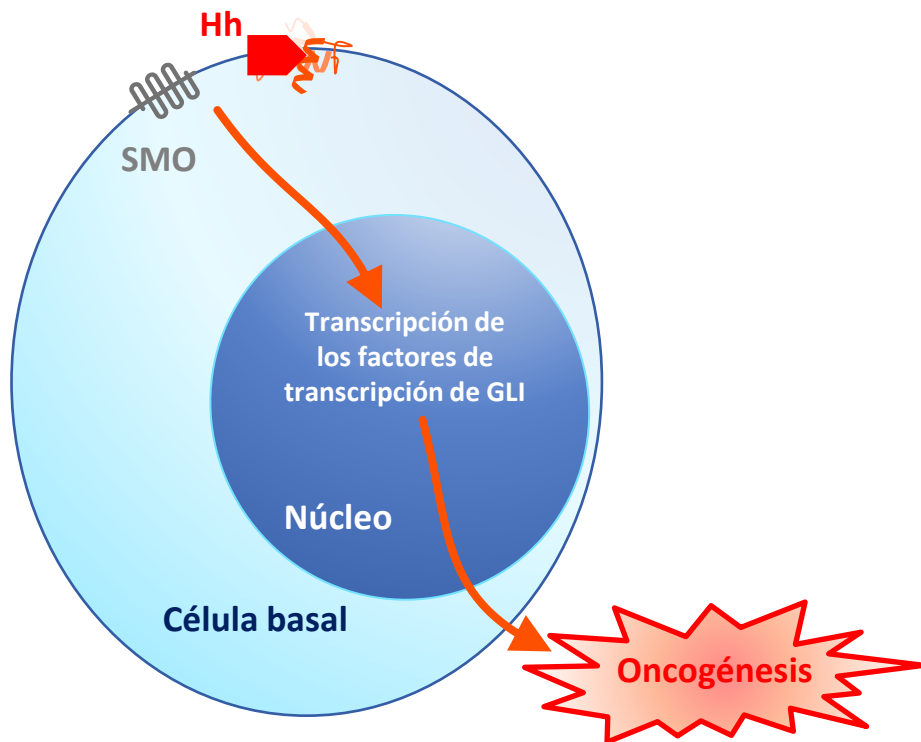
Metanálisis de los datos de inhibidores de la vía Hedgehog:²

Criterio de valoración	Vismodegib	Sonidegib
TRG (CBCla)	69 %	57 %
Tasa de RC (CBCla)	31 %	3 %
TRG (CBCm)	39 %	15 %

CBCla/CBCm, carcinoma basocelular localmente avanzado/metastásico; GLI, oncogén asociado a glioma; PTCH, homólogo 1 de la proteína Patched; RC, respuesta completa; SMO, proteína transmembrana Smoothened; TRG, tasa de respuesta 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.

Papel de la señalización de la vía Hedgehog en el CBC



- El 95 % de los CBC esporádicos presentan una señalización de la vía Hedgehog anómala¹
- El 67 % de los CBC tienen una deficiencia de PTCH y el 10 % tiene mutaciones activadoras de SMO¹
- Los inhibidores de la vía Hedgehog disminuyen la señalización de SMO e impiden la oncogénesis del CBC²

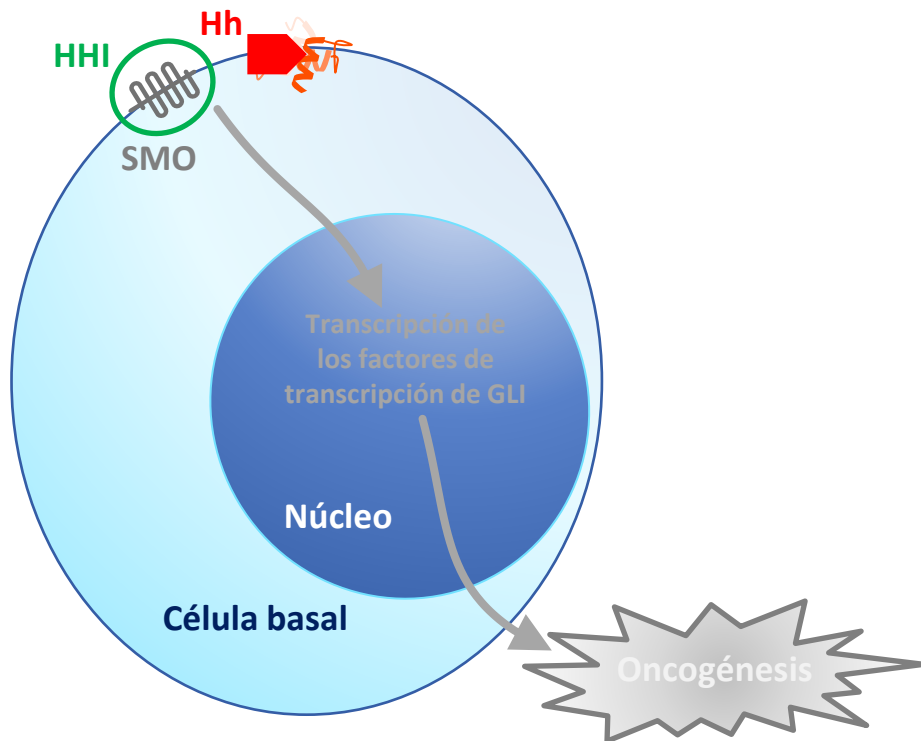
Metanálisis de los datos de inhibidores de la vía Hedgehog:²

Criterio de valoración	Vismodegib	Sonidegib
TRG (CBCla)	69 %	57 %
Tasa de RC (CBCla)	31 %	3 %
TRG (CBCm)	39 %	15 %

CBCla/CBCm, carcinoma basocelular localmente avanzado/metastásico; GLI, oncogén asociado a glioma; PTCH, homólogo 1 de la proteína Patched; RC, respuesta completa; SMO, proteína transmembrana Smoothened; TRG, tasa de respuesta 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.

Papel de la señalización de la vía Hedgehog en el CBC



- El 95 % de los CBC esporádicos presentan una señalización de la vía Hedgehog anómala¹
- El 67 % de los CBC tienen una deficiencia de PTCH y el 10 % tiene mutaciones activadoras de *SMO*¹
- Los inhibidores de la vía Hedgehog disminuyen la señalización de SMO e impiden la oncogénesis del CBC²

Metanálisis de los datos de inhibidores de la vía Hedgehog:²

Criterio de valoración	Vismodegib	Sonidegib
TRG (CBCla)	69 %	57 %
Tasa de RC (CBCla)	31 %	3 %
TRG (CBCm)	39 %	15 %

CBCla/CBCm, carcinoma basocelular localmente avanzado/metastásico; GLI, oncogén asociado a glioma; PTCH, homólogo 1 de la proteína Patched; RC, respuesta completa; SMO, proteína transmembrana Smoothened; TRG, tasa de respuesta 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.

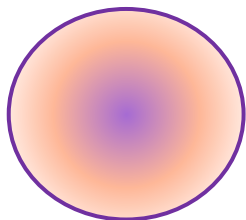


¿Cómo se podrían utilizar los inhibidores de la vía Hedgehog en pacientes con enfermedad localmente avanzada?

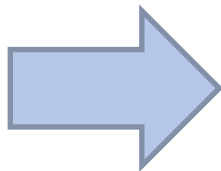
Terapia neoadyuvante con inhibidores de la vía Hedgehog en el CBC localmente avanzado

Estudio de fase II VISMONEO (NCT02667574)

- 55 pacientes (mediana de edad 73 años) con CBC facial localmente avanzado recibieron vismodegib neoadyuvante durante 4–10 meses antes de la cirugía programada



Mediana del tamaño de la lesión objetivo: **47,3 mm**
Mediana de duración del tratamiento: **6 meses**

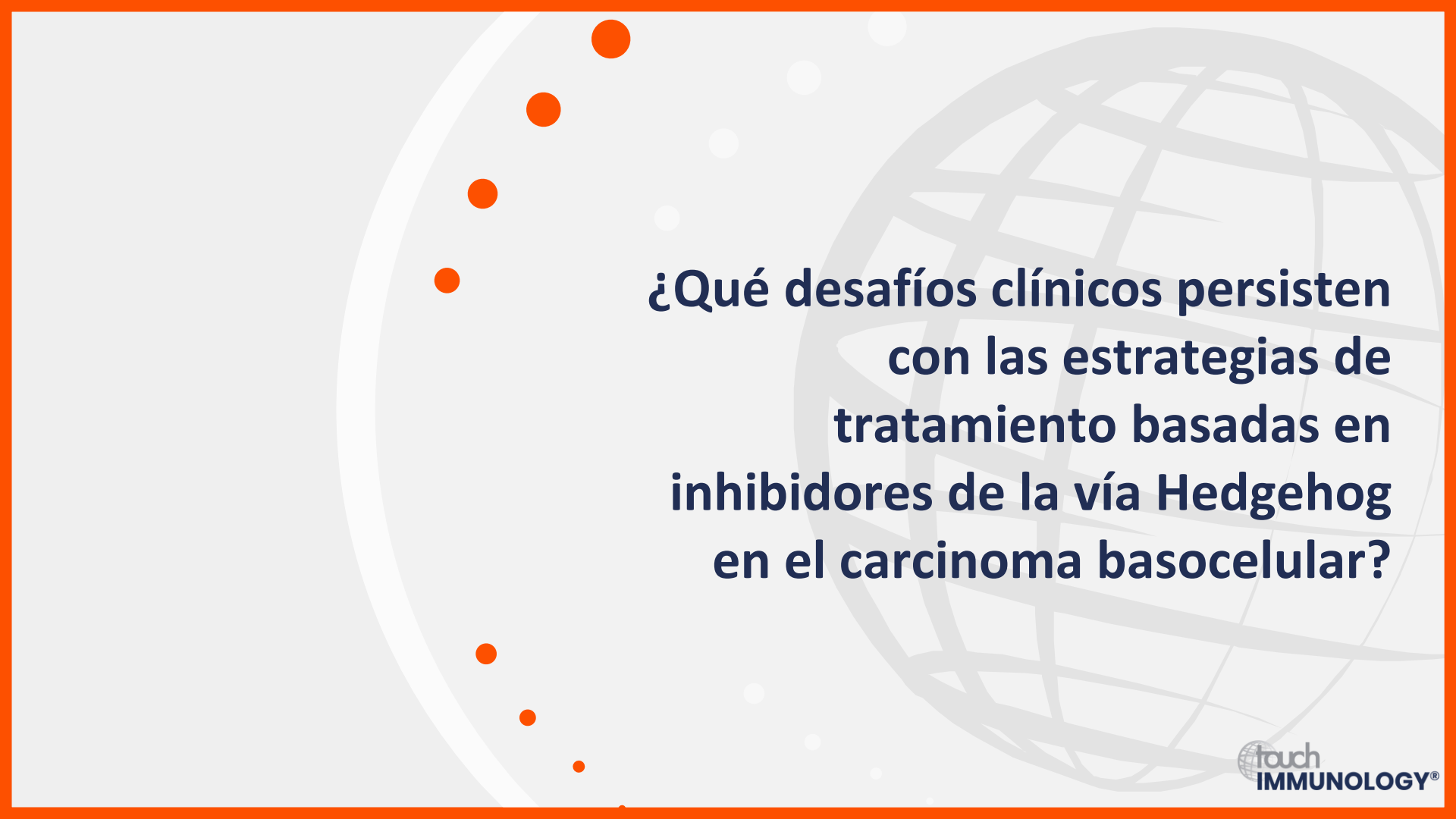


- **44 pacientes (80 %)** disminuyeron de estadio tras el tratamiento
- Mediana del tamaño de la lesión objetivo: **15,2 mm**



TRG 71 % mediante RECIST v1.1:
27 pacientes (49 %) tuvieron una respuesta clínica completa

- A los 3 años de seguimiento:
 - 10/44 pacientes que habían disminuido de estadio no presentaron recidiva
 - 16/44 pacientes que habían disminuido de estadio presentaron enfermedad recidivante (dos pacientes habían fallecido)



**¿Qué desafíos clínicos persisten
con las estrategias de
tratamiento basadas en
inhibidores de la vía Hedgehog
en el carcinoma basocelular?**

Desafíos actuales con los inhibidores de la vía Hedgehog para el CBC

Acontecimientos adversos^{1,2}



- Disgeusia
- Anorexia
- Alopecia
- Espasmos musculares



Interrupción
debido a los AA

Resistencia adquirida (mutaciones de *SMO*)¹



Mala respuesta
y respuesta parcial
a los HHI

Idoneidad del paciente^{3,4}



Enfermedad recidivante o
no apto para cirugía o
radioterapia

AA, acontecimiento adverso; CBC, carcinoma basocelular; HHI, inhibidor de la vía Hedgehog; SMO, proteína de transmembrana 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. Ficha técnica de Vismodegib 2020. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203388s016lbl.pdf (último acceso en agosto de 2021); 4. Ficha técnica de Sonidegib 2019. Disponible en: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205266s006lbl.pdf (último acceso en agosto de 2021).

¿Cómo podría la aprobación de la terapia con inhibidores del punto de control inmunitario como terapia de segunda línea abordar las necesidades no satisfechas actuales en el carcinoma basocelular?

Caso práctico: julio de 2018, el paciente cambió a inmunoterapia



Recibió dos infusiones de cemiplimab



Progresión significativa de la enfermedad

Respuesta clínica al tratamiento posterior

Tercera línea de tratamiento y siguientes

- Reanuda el tratamiento con vismodegib, septiembre de 2018
 - no hay respuesta
- Cambia al tratamiento con sonidegib, diciembre de 2019
 - no hay respuesta
- Cambia al tratamiento con ipilimumab/nivolumab, marzo de 2019
 - no hay respuesta
- Vacuna contra la gripe intratumoral, junio de 2019 (una inyección)
 - no hay respuesta
- Fallece en julio de 2019
 - sepsis relacionada con el tumor

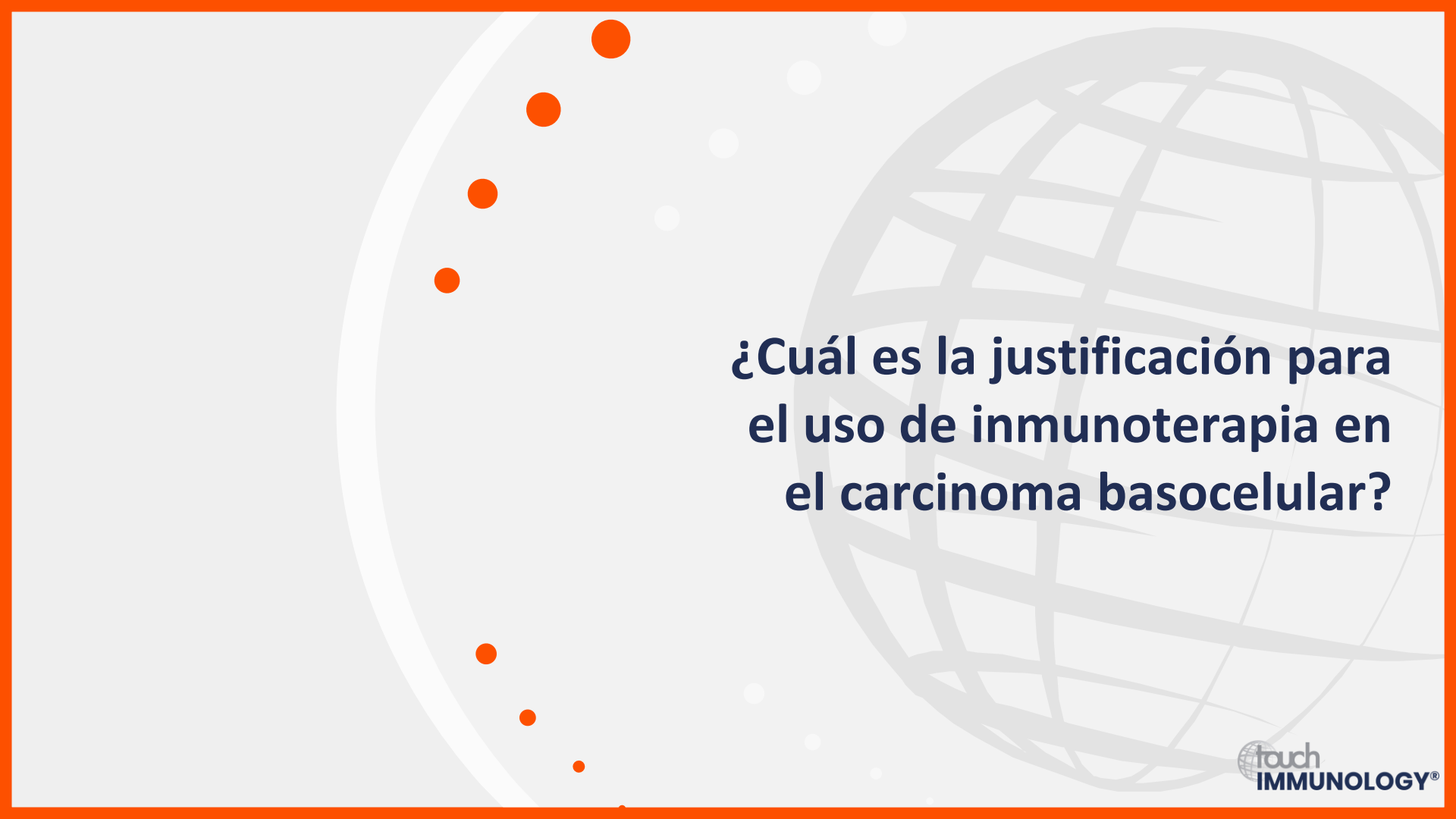


Inmunoterapia y opciones emergentes en el CBC: datos e información clave

Prof. Ketty Peris

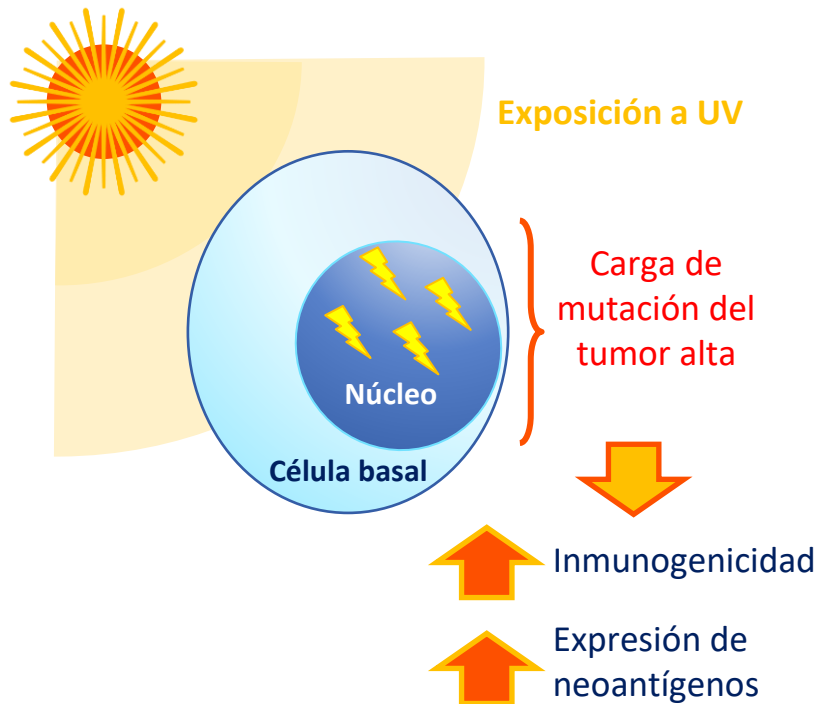
Departamento de Medicina y
Cirugía Traslacional
Universidad Católica de Roma
Roma, Italia





¿Cuál es la justificación para el uso de inmunoterapia en el carcinoma basocelular?

Justificación para la inmunoterapia en el CBC¹ y contexto de los estudios clínicos



CBC avanzado/resistente o metastásico

Pembrolizumab ± vismodegib
(NCT02690948)

Vacuna PD-L1²
(NCT03714529)

Cemiplimab tras progresión
con HHI (NCT03132636)

Cemiplimab + HHI intravenoso
(NCT04679480)

Nivolumab ± relatlimab o
ipilimumab (NCT03521830)

Terapia con láser ± nivolumab
tópico (NCT04570683)

Pembrolizumab neoadyuvante-
adyuvante (NCT04323202)

Tumores infrecuentes o sólidos, incluido el CBC

Nivolumab +
ipilimumab
(NCT02834013)

TVEC + nivolumab
(NCT02978625)

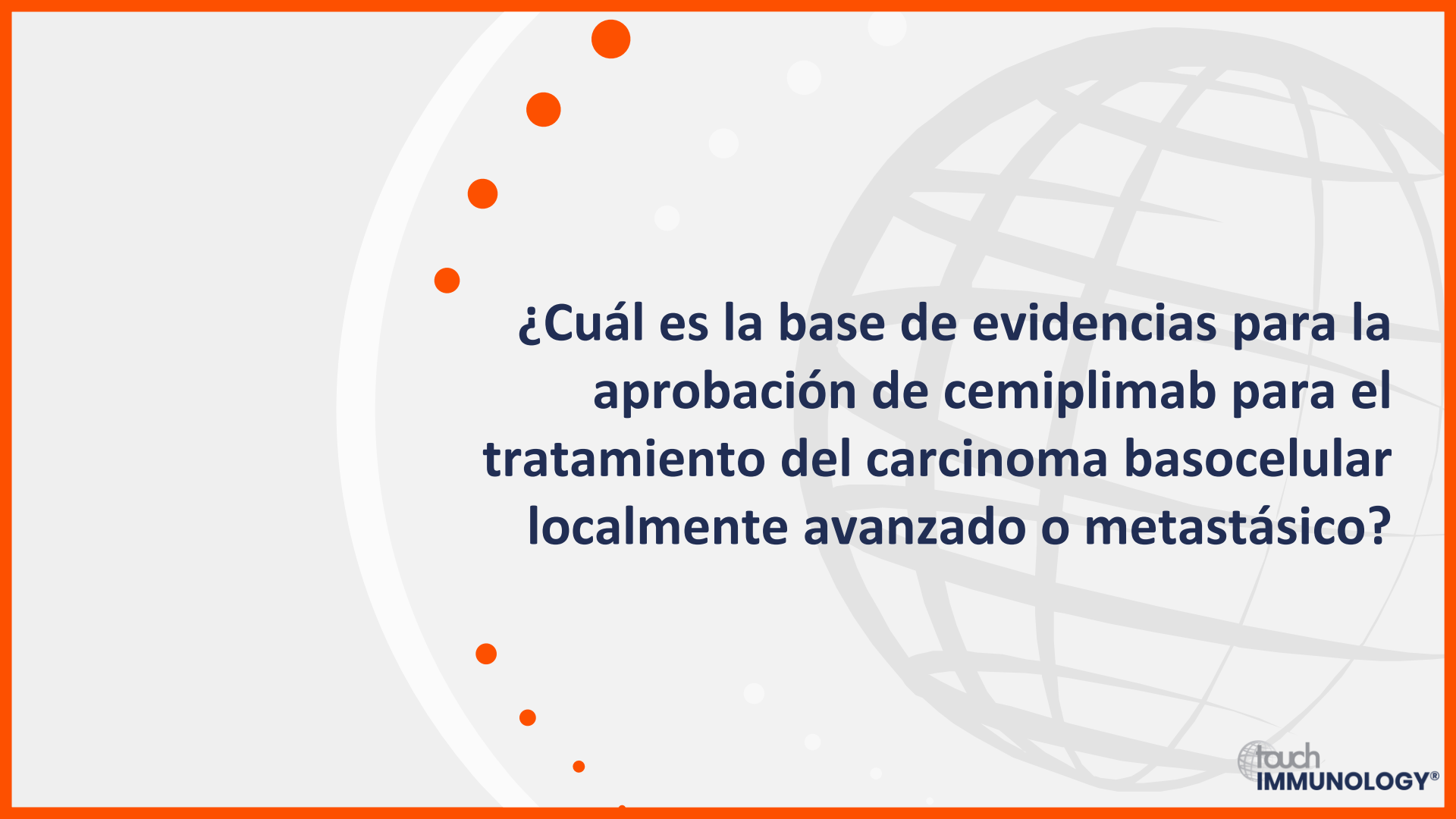
PD-1 biespecífico x
anticuerpo CTLA-4
(NCT03517488)

completado

en curso

fase de selección

CBC, carcinoma basocelular; CTLA-4, grupo de diferenciación 152; HHI, inhibidor de la vía Hedgehog; PD-L1, ligando 1 de muerte programada; TVEC, talimogén laherparepvec; UV, ultravioleta. 1. Hall ET, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020;40:1-10; 2. Jørgensen NG, et al. *Cancers*. 2021;13:911. Todos los registros de NCT: www.clinicaltrials.gov (último acceso en agosto de 2021).



**¿Cuál es la base de evidencias para la
aprobación de cemiplimab para el
tratamiento del carcinoma basocelular
localmente avanzado o metastásico?**

Cemiplimab tras el tratamiento con inhibidores de hedgehog para el CBC metastásico o localmente avanzado

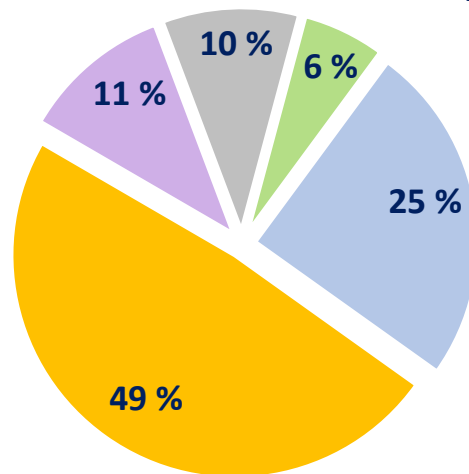
Ensayo de fase II con un solo grupo (NCT03132636)



Cemiplimab 350 mg IV
cada 3 semanas hasta 93 semanas

84 pacientes

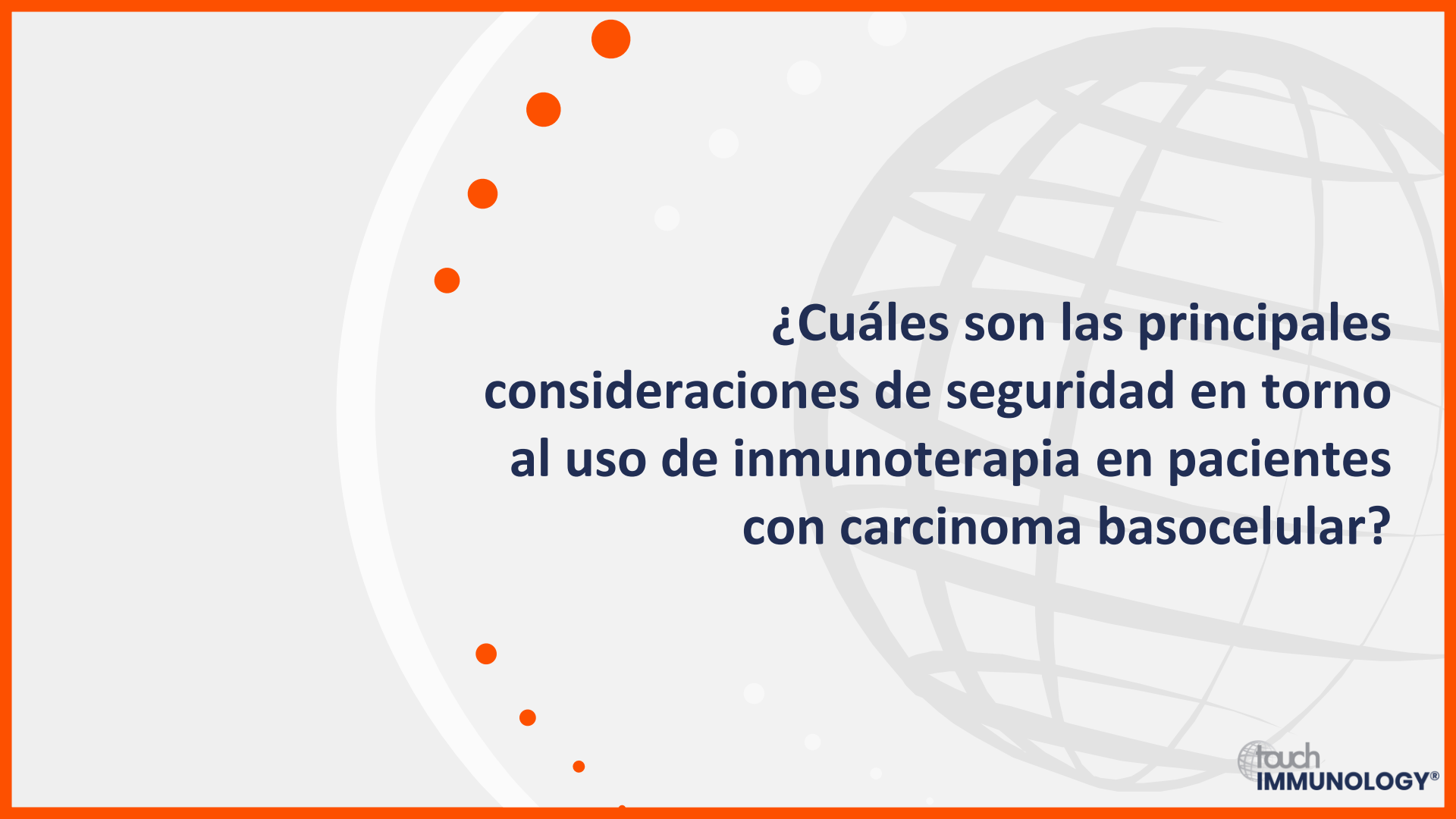
- Mediana de edad 70 años
- Progresión con HHI o intolerancia a HHI
- Vismodegib anterior (94 %)
 Sonidegib (17 %)
 Combinado (11 %)
- Radioterapia anterior (50 %)



TRO 31 % (95 % IC 21–42)

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Enfermedad estable
- Progresión
- No evaluable

- Mediana de tiempo hasta la respuesta 4,3 meses
- Mediana de duración de la respuesta no alcanzada (intervalo 2–21 meses)
79 % con ≥ 6 meses; 46 % con 12 meses



¿Cuáles son las principales consideraciones de seguridad en torno al uso de inmunoterapia en pacientes con carcinoma basocelular?

Acontecimientos adversos con cemiplimab tras el tratamiento con inhibidores de la vía Hedgehog para el CBC

Acontecimiento adverso >10 % (cualquier atribución)	Grado 1–2 (n=84)
Fatiga	26 %
Diarrea	24 %
Prurito	21 %
Astenia	19 %
Anemia	14 %
Pérdida de apetito	14 %
Artralgia	13 %
Dolor de cabeza	13 %
Náuseas	13 %
Disnea	12 %
IU	11 %

Acontecimiento adverso >2 % (cualquier atribución)	Grado 3 (n=84)
Colitis	5 %
Hipertensión	5 %
Fatiga	4 %
IU	4 %

Acontecimiento adverso (cualquier atribución)	Grado 4 (n=84)
Deficiencia visual	1 %
Infarto de miocardio	1 %



No hay muertes relacionadas con el tratamiento

Acontecimientos adversos inmunomediados

25 % de los pacientes

- Hipotiroidismo (10 %)
- Colitis inmunomediada (4%)

Acontecimientos de grado 3 en ocho pacientes

- Colitis inmunomediada (n=3)
- Insuficiencia suprarrenal (n=2)
- Ningún otro acontecimiento de grado 3 en >1 paciente

No hay acontecimientos inmunomediados de grado 4 o 5

¿Qué otros criterios de valoración de la eficacia de los ensayos clínicos con terapias anti-PD-1 se han comunicado en el carcinoma basocelular avanzado?

Terapia anti-PD-1 en el CBC: estudio preliminar de eficacia

Pembrolizumab¹

Estudio de fase II (NCT02690948)



n=9



Monoterapia con pembrolizumab
200 mg IV Q3W

n=7



Pembrolizumab 200 mg IV Q3W +
vismodegib 150 mg OD

16 pacientes con
CBC avanzado

Global

TRG a las 18 semanas	Mediana de tiempo hasta la respuesta	Mediana de duración de la respuesta	Probabilidad de SLP a 1 año	Probabilidad de SG a 1 año
44 %	12,4 semanas	67,6 semanas	62 %	89 %
29 %	10,3 semanas	52,8 semanas	83 %	100 %
38 %	10,4 semanas	67,3 semanas	70 %	94 %

Nivolumab ± ipilimumab o
relatlimab (anticuerpo anti-LAG-3)

Estudio de fase II (NCT03521830)

CBCla
o CBCm

Terapia sistémica anterior

Nivolumab Q4W x 12

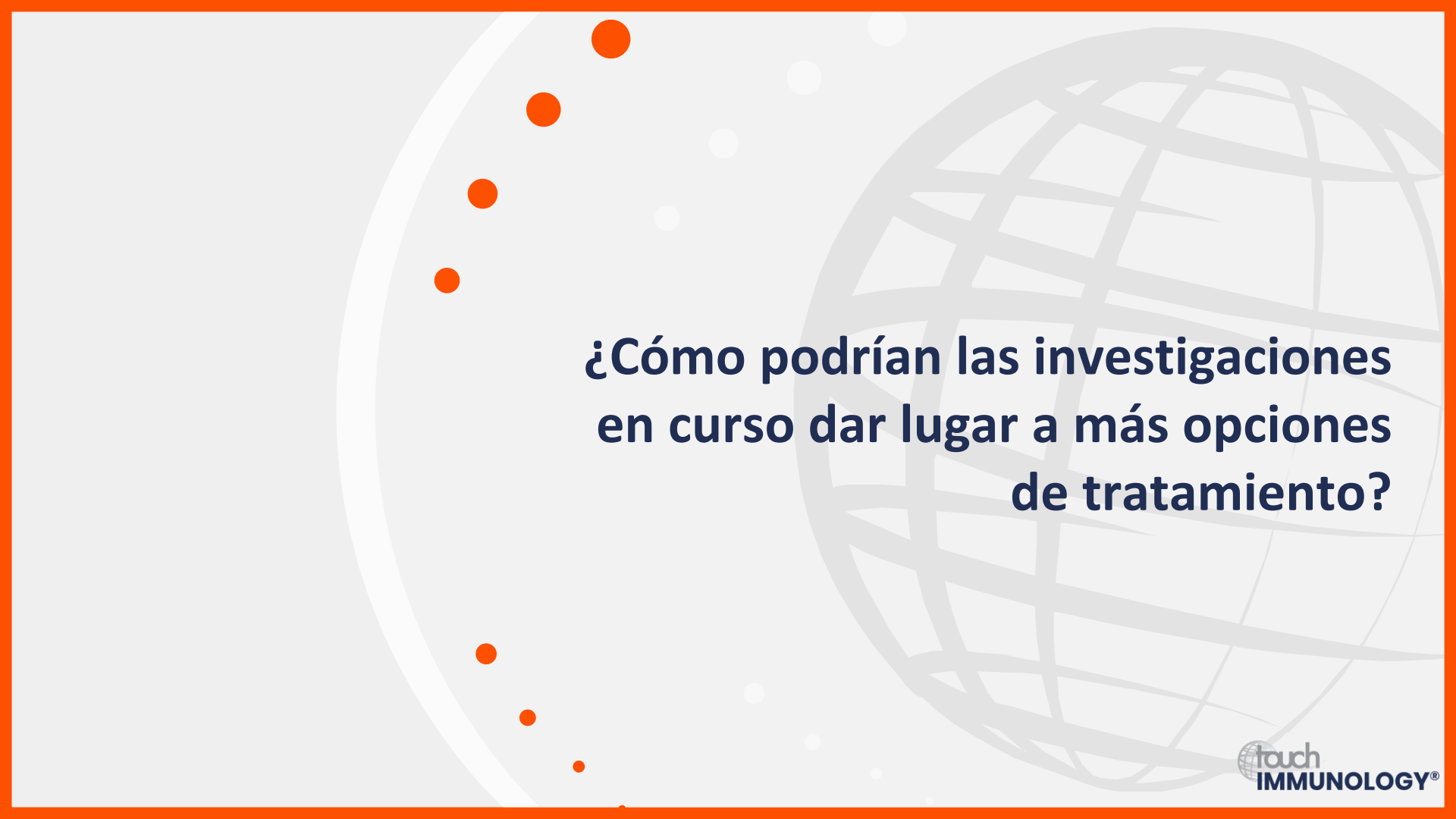
Progresión después de anti-PD-1

Nivolumab + ipilimumab Q4W x 4 y, después, nivolumab Q4W x 8

Progresión después de anti-PD-1

Nivolumab + relatlimab Q4W

CBCla/CBCm, carcinoma basocelular localmente avanzado/metastásico; IV, intravenoso; LAG, gen de activación de linfocitos; OD, una vez al día; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; Q3/4W; cada 3/4 semanas; TRG, tasa de respuesta global; SG, supervivencia global; SLP, supervivencia libre de progresión.
1. Chang ALS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2019;8:564–6. Todos los registros de NCT: www.clinicaltrials.gov (último acceso en agosto de 2021).



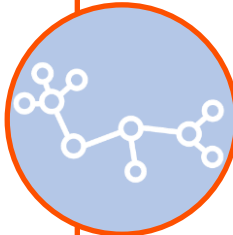
**¿Cómo podrían las investigaciones
en curso dar lugar a más opciones
de tratamiento?**

Enfoques emergentes en el CBC



HHI de segunda generación (fase I)¹

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



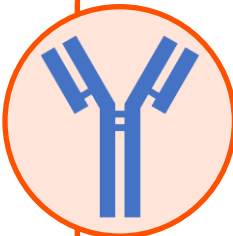
Itraconazol como inhibidor de SMO

- Actividad anti-CBC entre biopsia y resección en un pequeño estudio de biomarcadores de fase 2 (NCT01108094)²
- Estudio combinado con trióxido de arsénico en curso (NCT02699723)¹



Combinaciones de radioterapia

- Radioterapia con vismodegib concurrente factible y activa en casos prácticos^{3,4}
- Estudio de fase II completado (NCT01835626)



Inmunoterapia neoadyuvante

- Pembrolizumab en estudio en el CBC avanzado reseccable de cabeza y cuello (NCT04323202)

CBC, carcinoma basocelular; HHI, inhibidor de la vía Hedgehog; SMO, proteína transmembrana 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;

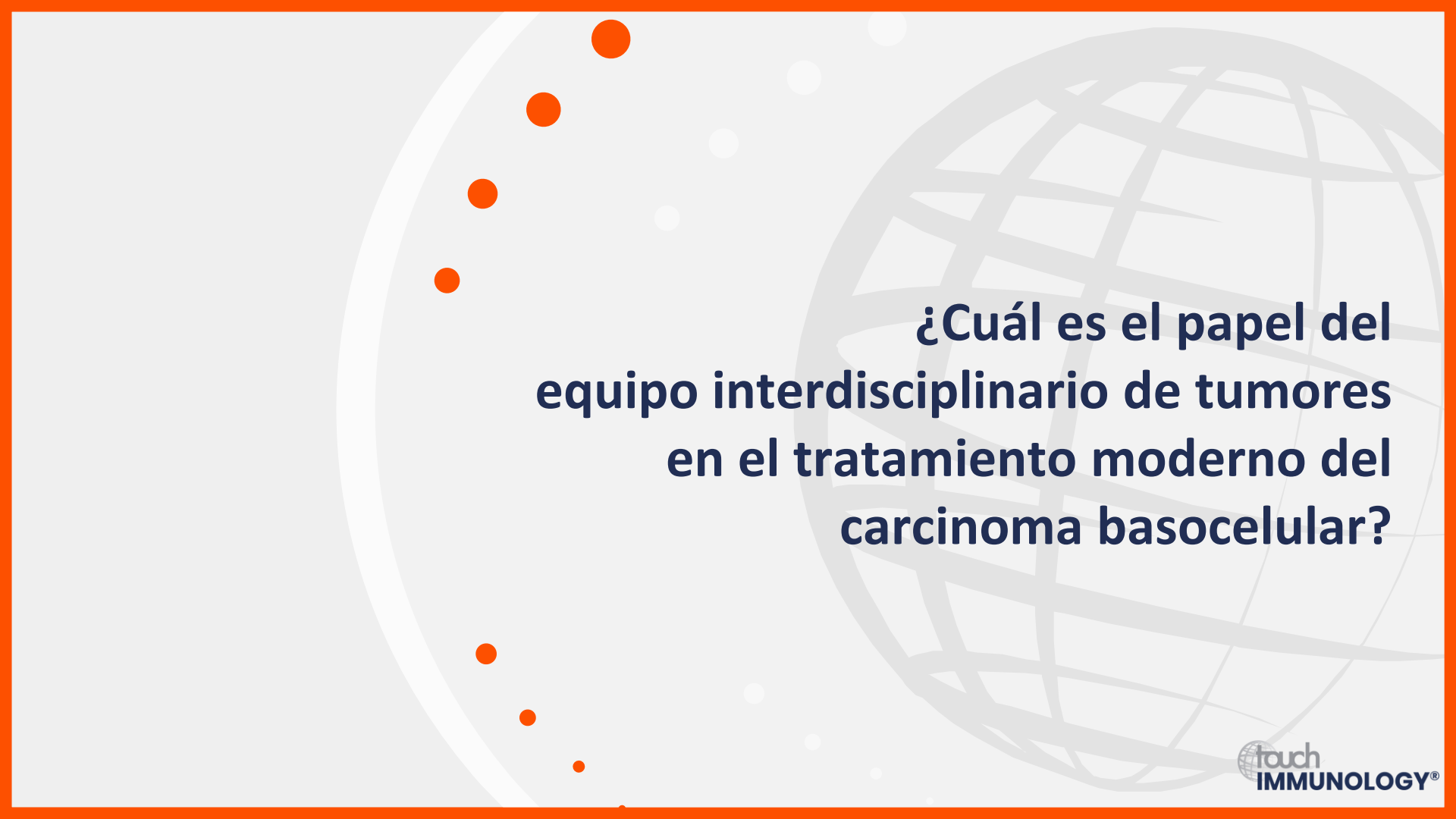
4. Amini A, et al. *Mol Clin Oncol*. 2021;14:46. Todos los registros de NCT: www.clinicaltrials.gov (último acceso en agosto de 2021).

Transformando el tratamiento para el CBC: ¿qué nos depara el futuro?

Prof. Axel Hauschild

Departamento de Dermatología
Hospital Universitario de Schleswig-Holstein
Kiel, Alemania



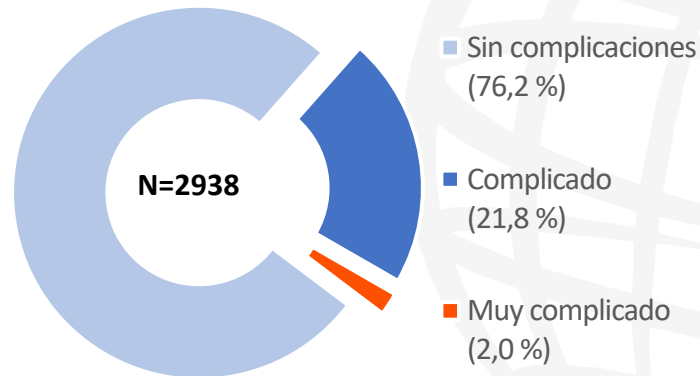


**¿Cuál es el papel del
equipo interdisciplinario de tumores
en el tratamiento moderno del
carcinoma basocelular?**

Miembros principales del EID en el CBC



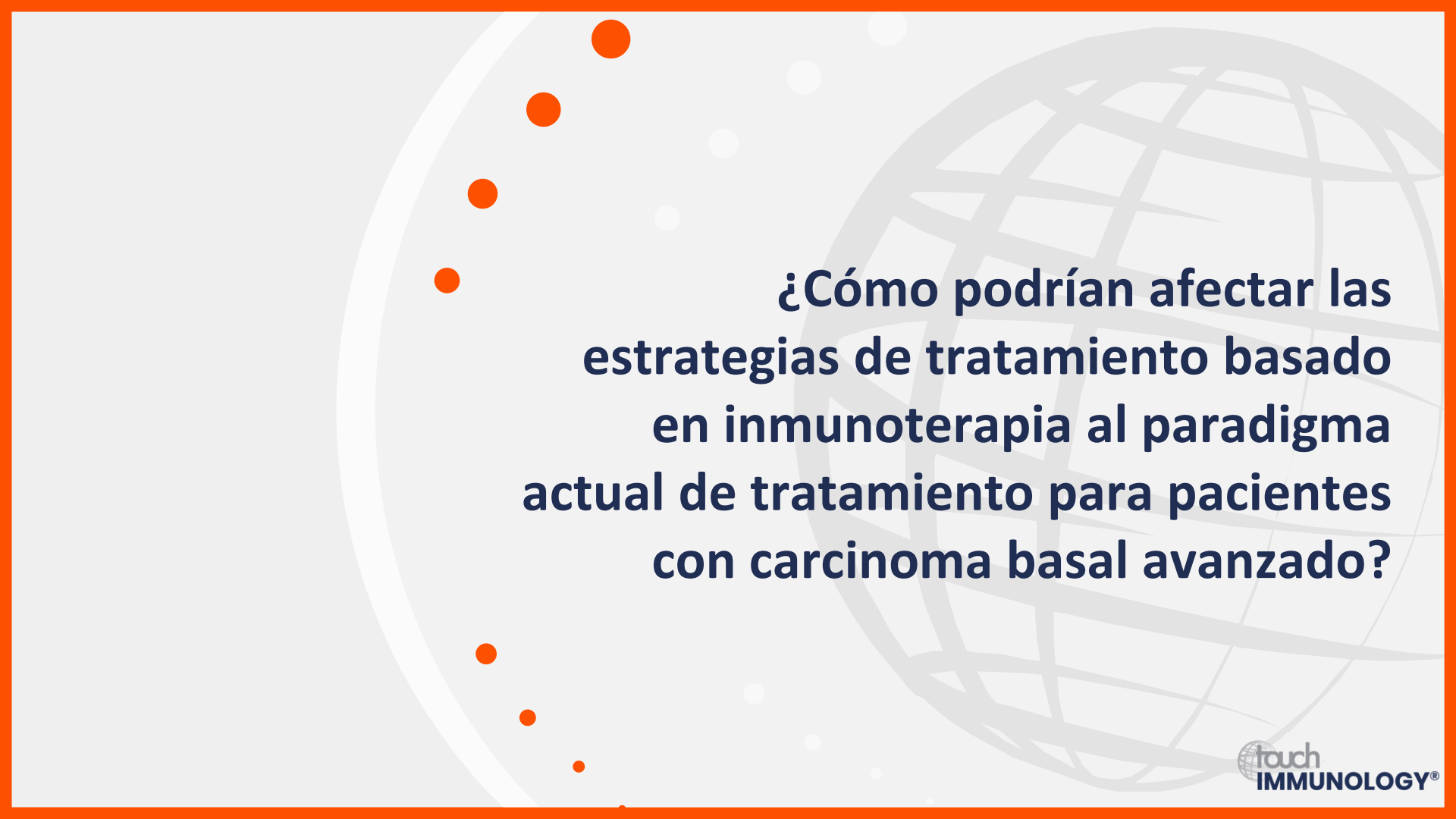
Estimación de la gravedad de los casos de CBC en un centro de referencia especializado¹



Un EID debería analizar la opción de tratamiento para el CBC avanzado²

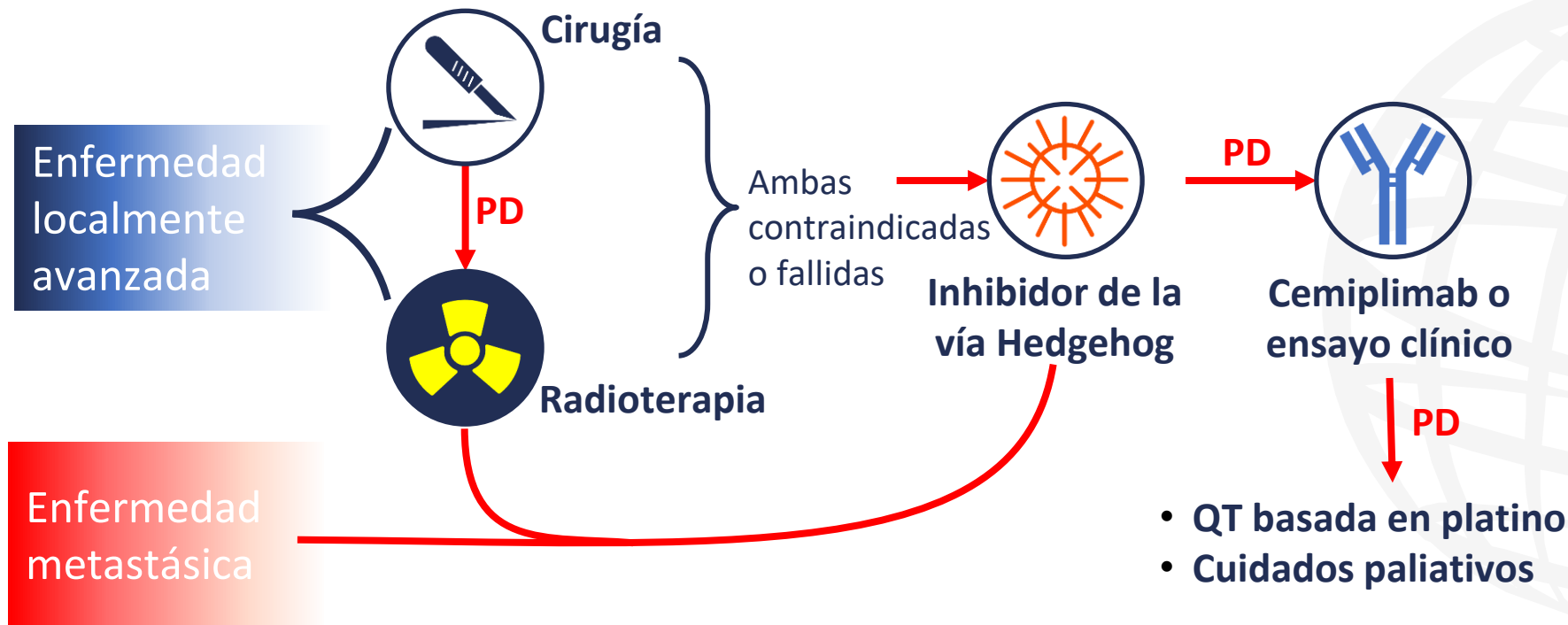
Figura cortesía del Prof. A. Hauschild. CBC, carcinoma basocelular, EID, equipo interdisciplinario de tumores.

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

The background of the slide features a large, faint 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 color scheme is light gray and white, with orange accents.

¿Cómo podrían afectar las estrategias de tratamiento basado en inmunoterapia al paradigma actual de tratamiento para pacientes con carcinoma basal avanzado?

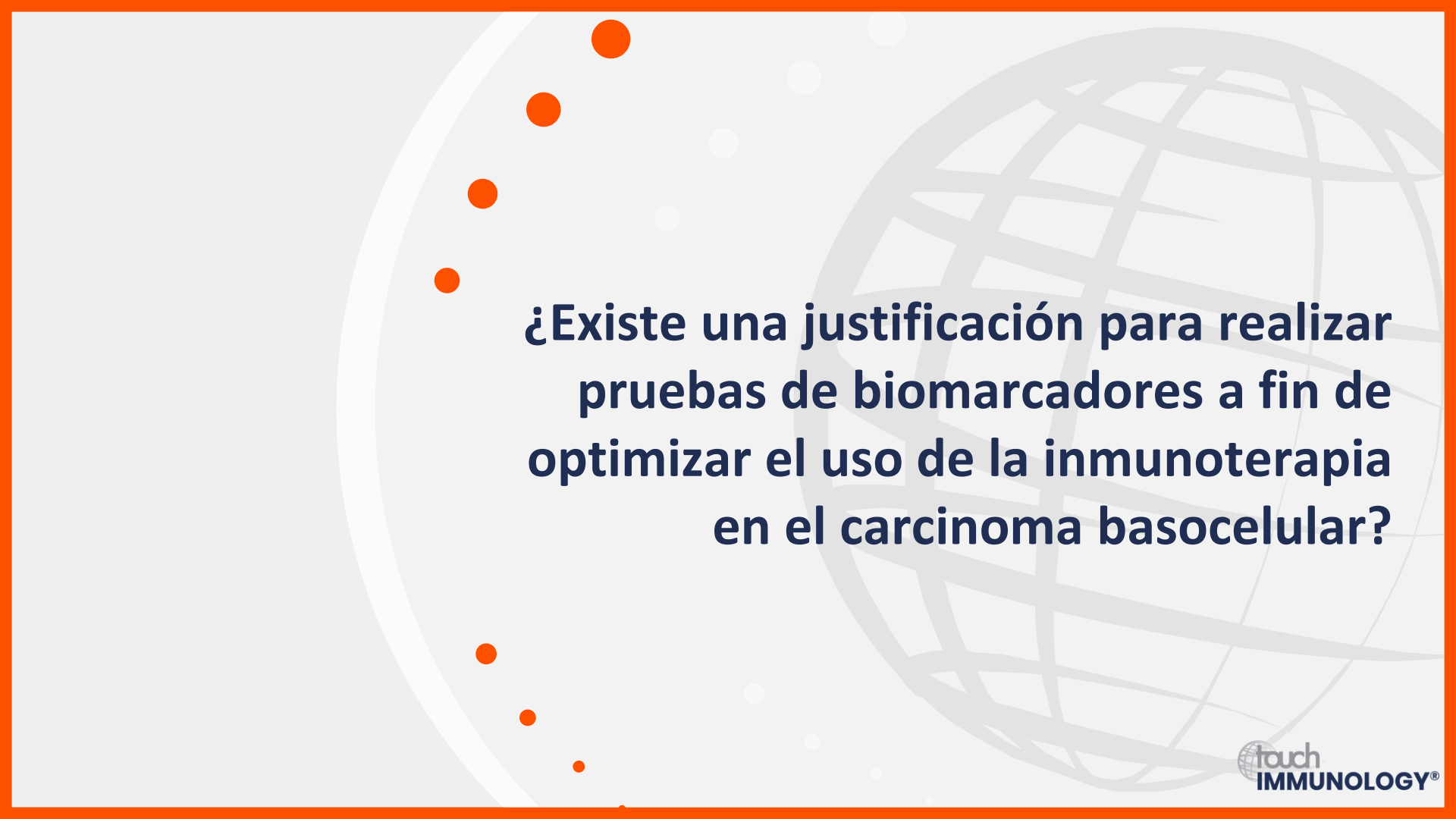
Algoritmo de tratamiento para el CBC avanzado¹⁻⁴



CBC, carcinoma basocelular; CP, cuidados paliativos; PD, enfermedad progresiva; QT, quimioterapia.

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;

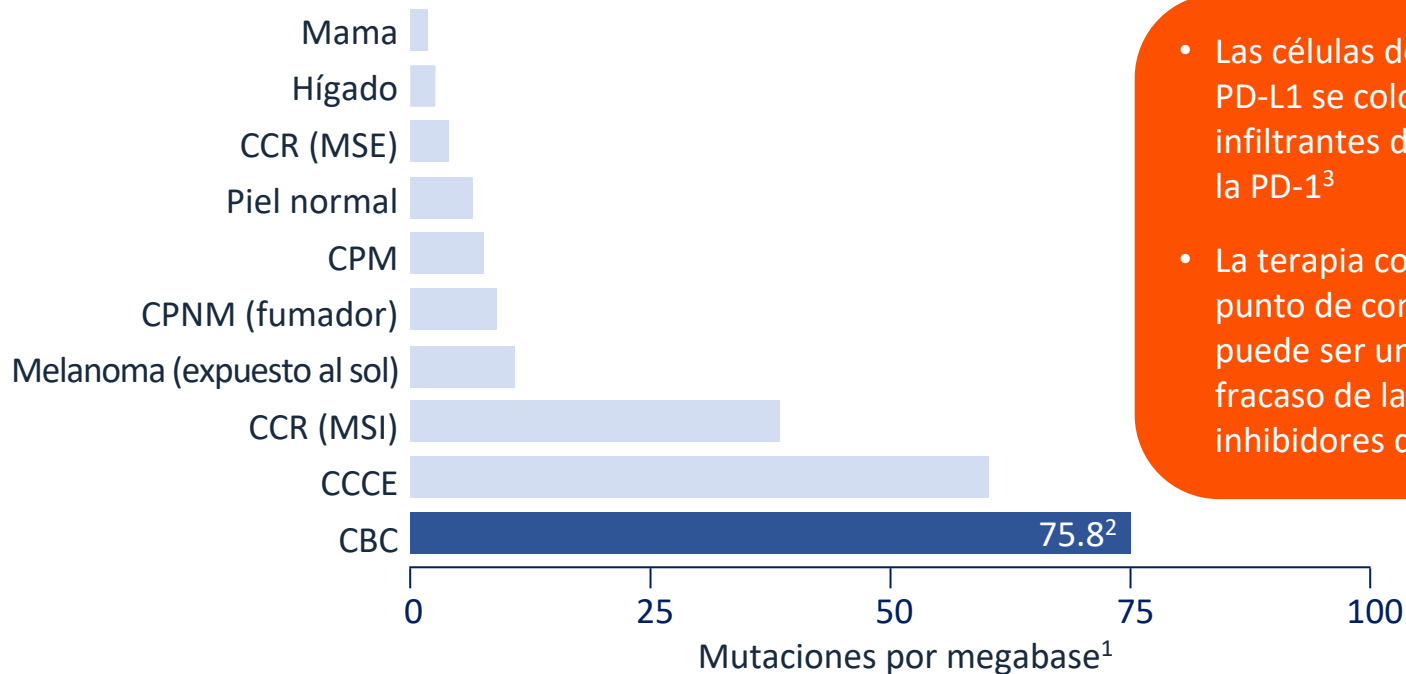
4. Basal cell skin cancer. NCCN Clinical Guidelines v2.2021. www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1416 (Último acceso en agosto de 2021).



¿Existe una justificación para realizar pruebas de biomarcadores a fin de optimizar el uso de la inmunoterapia en el carcinoma basocelular?

El CBC suele expresar la PD-L1 y tiene una TMB alta

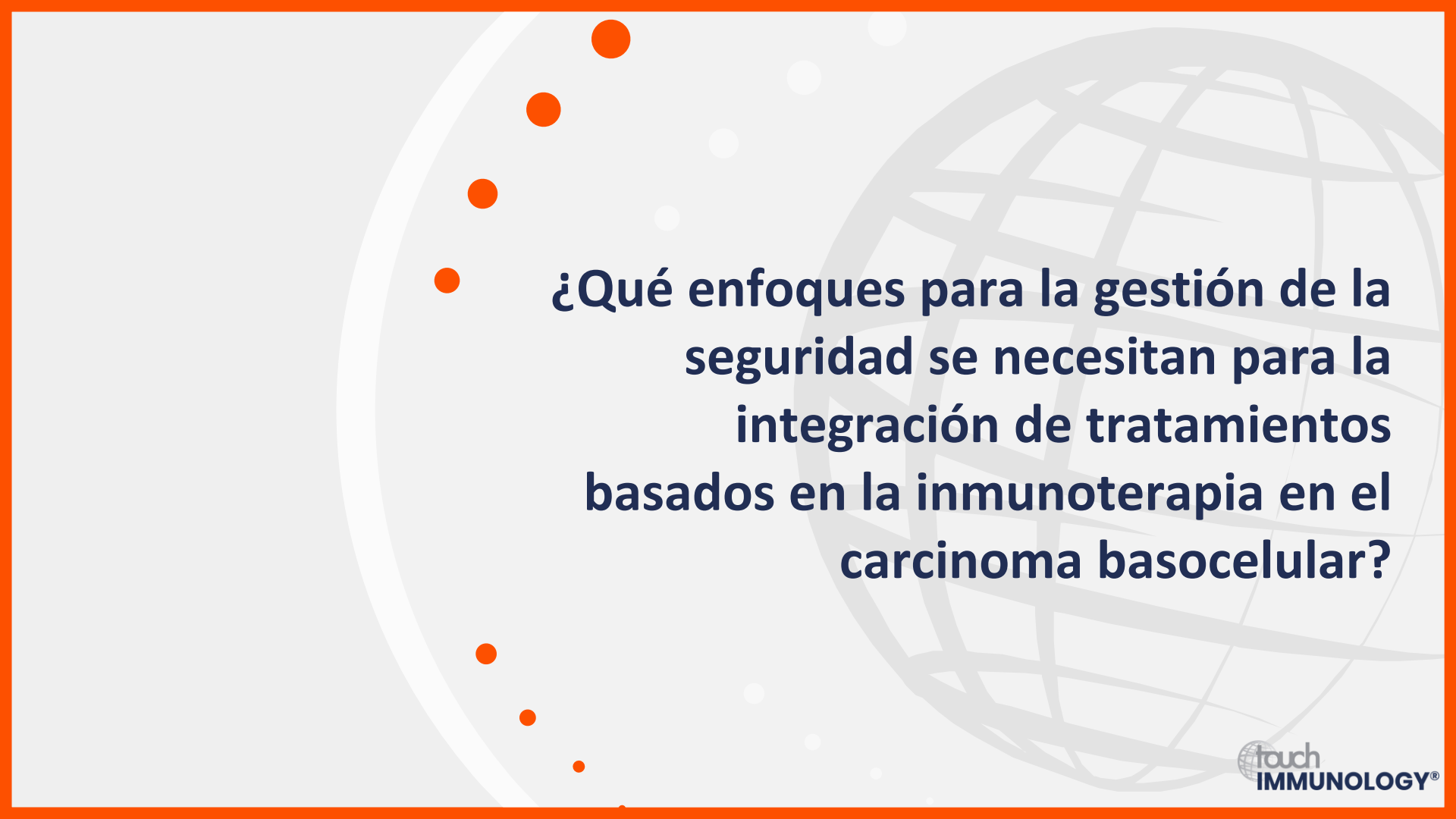
Carga de mutación en tumores sólidos^{1,2}



- Las células del CBC que expresan la PD-L1 se colocan con linfocitos infiltrantes del tumor que expresan la PD-1³
- La terapia con inhibidores del punto de control inmunitario puede ser una opción después del fracaso de la terapia con inhibidores de la vía Hedgehog^{3,4}

CBC, carcinoma basocelular; CCCE, carcinoma cutáneo de células escamosas; CCR, carcinoma colorrectal; CPM, cáncer pulmonar microcítico; CPNM, carcinoma pulmonar no microcítico; MSE, microsatélite estable; MSI, microsatélite inestable; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; PD-L1, ligando de muerte celular programada 1; TMB, carga de mutación tumoral.

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.

The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange circles of varying sizes, arranged in a slightly curved pattern. The entire scene is set against a light gray background with a subtle pattern of white dots.

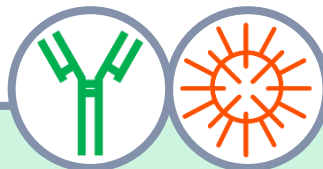
¿Qué enfoques para la gestión de la seguridad se necesitan para la integración de tratamientos basados en la inmunoterapia en el carcinoma basocelular?

Acontecimientos adversos asociados con los tratamientos de inmunoterapia sistémica en el CBC



Cemiplimab¹

- N=84, tras progresión con HHI
- Grado 1–2 (46 % de los pacientes): fatiga (26 %), diarrea (24 %), prurito (21 %), astenia (19 %)
- Grado 3 o 4 (48 % de los pacientes): hipertensión, colitis (5 %); fatiga, IU, insuficiencia visual (4 %)
- Inmunoterapia (25 % de los pacientes): hipotiroidismo (10 %), colitis inmunomediada (4 %)



Pembrolizumab ± vismodegib²

- N=16
- 3 AA de grado 3, uno atribuido a pembrolizumab (hiponatremia)
- 23 AA inmunomediados, más comúnmente dermatitis y fatiga (todos los grados 1–2)

Tipos de AA inmunomediados³

Más habituales

- Toxicidades cutáneas
- Toxicidades gastrointestinales
- Toxicidad tiroidea y hepática

Menos habituales pero graves

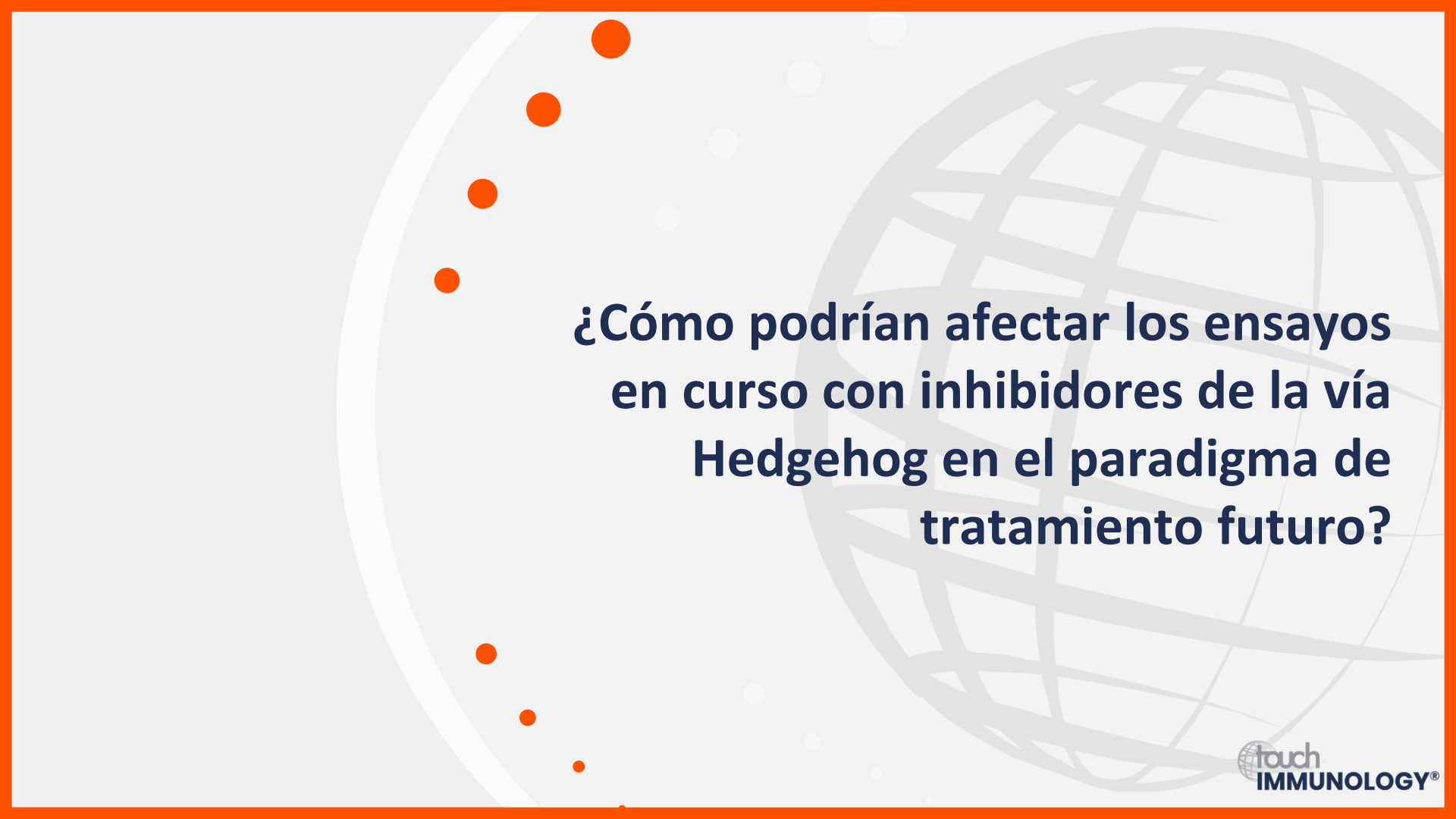
- Toxicidades endocrinas (pituitaria/suprarrenal/diabetes)
- Neumonitis

Habitualmente pasadas por alto

- Artralgia/artritis
- Mucositis/xerostomía
- Neuropatía
- Nefritis

AA, acontecimiento adverso; CBC, carcinoma basocelular; HHI, inhibidor de la vía Hedgehog; IU, infección urinaria.

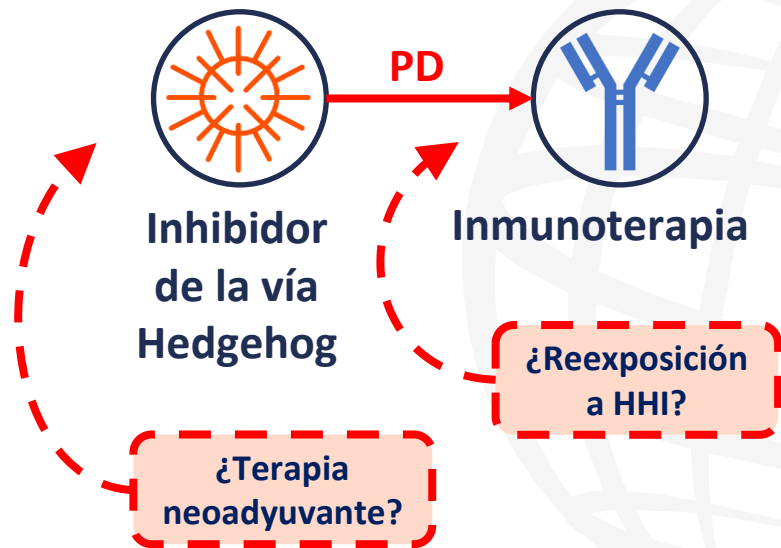
1. Stratigos AJ, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:848–57; 2. Chang ALS, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:564–6; 3. Wood LS. *J Adv Pract Oncol.* 2019;10(suppl 1):47–62.



**¿Cómo podrían afectar los ensayos
en curso con inhibidores de la vía
Hedgehog en el paradigma de
tratamiento futuro?**

Evolución de la función de los inhibidores de la vía Hedgehog en el CBC

Tratamiento	Fase	Fecha de finalización principal prevista
Vismodegib neoadyuvante	Fase II NCT02667574	05/2021
Gusacitinib intralesional (inhibidor de SYK/JAK) + vismodegib	Fase II NCT04416516	07/2022
Sonidegib adaptado después de RC (2 semanas con tratamiento/ 2 semanas de descanso y 1 semana de tratamiento/ 3 semanas de descanso)	Fase II NCT04806646	01/2024
Cemiplimab + sonidegib intravenoso (2 semanas con tratamiento/ 2 semanas de descanso)	Fase II NCT04679480	12/2024



HHI, inhibidor de la vía Hedgehog; PD, enfermedad progresiva; RC, respuesta completa; SYK/JAK, tirosina quinasa de bazo y quinasa Jano. Estado y descripciones del estudio disponibles en <https://clinicaltrials.gov/> (último acceso en agosto de 2021).