

Estudio de seguridad posterior a la autorización (NISSO) para evaluar el perfil de seguridad a largo plazo de sonidegib en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado: análisis provisional de la cohorte española.

S. Beà Ardébol^{1*}, G. M. Pérez Pastor^{2*}, R. Fernández-de-Misa³, R. Botella Estrada⁴, V. Ruiz-Salas⁵, Á. Flórez⁶, M. Mayor Arenal⁷, M. J. Fuente González⁸, P. Bassas-Freixas⁹, A. Toll Abelló¹⁰, P. Valerón Almazán¹¹, R. Arntz¹² and J. Malvehy Guilera^{10,13}.

*Todos los autores contribuyeron por igual.

¹Hospital Universitario Ramón y Cajal, Dermatology Department, Madrid, Spain

²Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Dermatology Department, Valencia, Spain

³Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Dermatology Department, Santa Cruz de Tenerife, Canary Islands, Spain

⁴Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Dermatology Service, Valencia, Spain

⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Dermatology Department, Barcelona, Spain

⁶Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Dermatology Department, Pontevedra, Spain

⁷Hospital Universitario La Paz, Dermatology Department, Madrid, Spain

⁸Hospital Germans Trias i Pujol, Dermatology Department, Badalona, Spain

⁹Hospital Universitari Vall d'Hebron, Dermatology Department, Barcelona, Spain

¹⁰Hospital Clínic de Barcelona, Dermatology Department, Barcelona, Spain

¹¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Dermatology Service, Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain

¹²Sun Pharmaceutical Industries B.V., Hoofddorp, The Netherlands

¹³IDIBAPS, CIBER de Enfermedades Raras, Instituto Carlos III, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Autor de correspondencia: Josep Malvehy Guilera

Correo electrónico: JMALVEHY@clinic.cat

35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Resumen

Antecedentes

El objetivo de este estudio es presentar un análisis provisional de los datos de seguridad de la cohorte española del estudio de seguridad posautorización NISSO sobre la tolerabilidad a largo plazo de sonidegib en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCLA).

Métodos

NISSO es un estudio de seguridad posautorización multinacional y no intervencionista (NCT04066504). A los pacientes con CBCLA se les administró sonidegib 200 mg/día y se les realizó un seguimiento durante 3 años. Se permitieron ajustes de dosis de acuerdo con la información de prescripción española.

Resultados

Entre el 8 de enero de 2021 y el 7 de marzo de 2022, se inscribieron en el estudio en España un total de 51 pacientes con CBCLA (datos recopilados el 22 de junio de 2023). Se interrumpió el tratamiento en 39 pacientes (76,5 %), principalmente debido al éxito del tratamiento (n = 11, 21,6 %), a la decisión del paciente o del tutor (n = 8, 15,7 %) y a la decisión del médico (n = 8, 15,7 %). La mediana de la duración de la exposición fue de 6,5 meses (IQR, 5,69-11,91 meses). Un total de 45 (88,2 %) pacientes experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE). Los TEAE más comunes fueron espasmos musculares (n = 23, 45,1 %), alopecia (n = 23, 45,1 %) y disgeusia (n = 23, 45,1 %). Las tasas acumuladas de los TEAE mencionados con anterioridad a los 3 meses fueron del 27,5 %, 11,8 % y 29,4 %, respectivamente. La mayoría de los TEAE fueron de grado ≤ 2 . Los TEAE provocaron la interrupción del tratamiento en 10 pacientes (19,6 %), mientras que 8 (15,7 %) requirieron modificaciones de la dosis debido a eventos adversos. Se notificaron TEAE graves relacionados con el fármaco en 2 pacientes (3,9 %).

Conclusiones

La mayoría de los pacientes experimentaron TEAE comunes de grado ≤ 2 , como espasmos musculares, disgeusia y alopecia, que se manifestaron principalmente a los 3 meses de tratamiento. Estos resultados provisionales confirman el perfil de seguridad observado en el estudio BOLT, lo que demuestra que el sonidegib es bien tolerado en un entorno de práctica real en España.

Palabras clave: carcinoma basocelular; inhibidores de la vía Hedgehog, sonidegib

Introducción

El cáncer de piel es el tipo de neoplasia maligna más prevalente en los países occidentales.¹ Entre ellos, el cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) es el más común, con el carcinoma basocelular (CBC) y el carcinoma espinocelular representando el 70 % y el 25 %, respectivamente, en la población europea.¹

En España, una revisión sistemática y un metaanálisis indicaron que la tasa de incidencia del CBC es de aproximadamente 113,05 por cada 100 000 personas-año,² y un estudio ecológico reveló que la tasa de mortalidad estandarizada del CCNM durante el periodo 2015-2019 fue de 1,25.³

Aunque el CBC tiene una baja probabilidad de metástasis, es un tumor de progresión lenta que provoca morbilidad debido a su proximidad habitual a estructuras faciales vitales, lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes.⁴ El CBC puede recaer, manifestarse en múltiples localizaciones e invadir o destruir los tejidos locales.⁴ La extirpación quirúrgica y la radioterapia son los tratamientos principales, con tasas de curación superiores al 95 % y hasta el 90 %, respectivamente.⁴ Sin embargo, algunos CBC progresan a una etapa avanzada en la que la cirugía y la radioterapia ya no son opciones curativas.

El CBC avanzado incluye el CBC localmente avanzado (CBCIa) y el CBC metastásico (CBCm). Se han identificado mutaciones que provocan una activación aberrante de la vía de señalización Hedgehog (Hh), con mayor frecuencia en el homólogo humano del gen patched (PTCH1, ~73 %) de *Drosophila* y, con menor frecuencia, en *smoothed* (SMO, ~20 %) y “suppressor of fused” (SUFU, ~8 %) —en pacientes con síndrome de Gorlin (síndrome del carcinoma basocelular nevoide) y en más del 95 % de

los casos esporádicos de CBC.⁵ En consecuencia, las investigaciones recientes se han centrado en el desarrollo de estrategias terapéuticas para desactivar la vía de señalización Hh mediante la inhibición del receptor SMO.⁵ Esto ha llevado a la aprobación de dos inhibidores de la vía Hh (HHI): vismodegib y sonidegib.⁵ Estos dos fármacos son inhibidores específicos de la proteína “smoothened” en la vía de señalización Hh y han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de pacientes con CBCla que no son candidatos a cirugía o radioterapia.⁶ Además, el vismodegib también se ha aprobado para el CBCm, y el sonidegib para el CBCm solo en Suiza y Australia.

El perfil de seguridad y eficacia del sonidegib en Europa se observó inicialmente en el ensayo pivotal de fase II BOLT (Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment).⁷ Posteriormente, se llevó a cabo el estudio NISSO (NCT04066504), un estudio de seguridad posautorización diseñado para recopilar datos de seguridad a largo plazo en la práctica clínica real sobre el uso de sonidegib en esta población de pacientes.⁸ El presente estudio ofrece un análisis preliminar de los datos de seguridad de la cohorte española del estudio de seguridad posautorización NISSO, que evalúa la tolerabilidad a largo plazo de sonidegib en pacientes con CBCla. El criterio de valoración secundario fue describir los regímenes de tratamiento administrados tras la interrupción del fármaco.

Material y métodos

Pacientes

El estudio NISSO (PASS; NCT04066504), actualmente en curso, es un estudio de seguridad multinacional, no intervencionista y posterior a la autorización, en el que participan pacientes de ≥ 18 años con CBCla que no son candidatos a cirugía curativa ni a radioterapia. Los participantes recibieron 200 mg de sonidegib por vía oral una vez al día, con ajustes de dosis según la información de prescripción aprobada en España.

El tratamiento con sonidegib podía iniciarse antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes con síndrome de Gorlin eran elegibles si cumplían todos los criterios de inclusión, mientras que se excluyó a aquellos que habían recibido cualquier inhibidor de la vía Hedgehog distinto del sonidegib en los 3

meses anteriores a la inclusión. Se realizó un seguimiento de los participantes durante 3 años después de la inclusión. La población del estudio incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de sonidegib.

El protocolo del estudio fue aprobado por los comités de ética de los centros participantes, en pleno cumplimiento de los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las directrices de buenas prácticas clínicas. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito previamente.

Variables

Los datos demográficos y clínicos recopilados incluyeron la edad, el sexo, el síndrome de Gorlin, la localización del tumor primario, el tipo histológico del CBCla y el diámetro mayor del tumor primario, así como detalles de tratamientos previos. También se recopiló la duración del tratamiento con sonidegib y la terapia tras su conclusión.

La evaluación de la seguridad se centró en los acontecimientos adversos (AA), los acontecimientos adversos graves (AAG), los acontecimientos adversos aparecidos durante el tratamiento (AAAT), junto con cualquier interrupción o reducción de la dosis durante el tratamiento.

Estadísticas

Los datos categóricos se expresaron como números absolutos y porcentajes, y las variables continuas se expresaron como medianas, rango e intervalo intercuartílico (RIC). Los cálculos se basaron en los valores disponibles. Todos los análisis estadísticos se realizaron con SAS Versión 9.4 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos).

139

140 **Resultados**

141 **Población**

142 Entre el 8 de enero de 2021 y el 7 de marzo de 2022, se inscribió a un total de 51 pacientes con CBCla
143 (datos recopilados el 22 de junio de 2023). La tabla 1 muestra los datos demográficos y las
144 características basales. La mediana de edad de la población del estudio fue de 81 años (56,9 %
145 hombres y 11,8 % afectados por el síndrome de Gorlin). Antes del tratamiento con sonidegib, el 47,1
146 %, el 13,7 % y el 21,6 % de los pacientes recibieron cirugía, radioterapia y terapia sistémica
147 (principalmente vismodegib), respectivamente. La mediana de la duración del tratamiento con
148 sonidegib fue de 6,5 meses [IQR, 5,7-11,9 meses].

149 **Análisis de seguridad.**

150 En total, 45 (88,2 %) pacientes presentaron ≥ 1 TEAE (Tabla 2). Los TEAE se consideraron relacionados
151 con el fármaco en el 80,4 % de los pacientes (n = 41). Los TEAE provocaron la interrupción del
152 tratamiento, la reducción de la dosis y la interrupción en 10 (19,6 %), 9 (17,6 %) y 3 (5,9 %) pacientes,
153 respectivamente (Tabla 2). Se notificaron TEAE graves en 9 (17,6 %) pacientes. Los TEAE graves se
154 consideraron relacionados con el fármaco en el 3,92 % de los pacientes (n = 2; tabla 2).

155 La figura 1 ilustra la tasa de incidencia de los TEAE comunes (los que se producen en ≥ 10 % de los
156 pacientes, por gravedad). Más de la mitad (51,0 %) de los pacientes experimentaron trastornos del
157 sistema nervioso, con disgeusia frecuente (29,4 %, grado 1; 15,7 %, grado 2). Se observaron trastornos
158 musculoesqueléticos en casi la mitad de los pacientes (49,0 %), predominantemente espasmos
159 musculares (35,3 %, grado 1; 9,8 %, grado 2). Una proporción significativa de pacientes (47,1 %)
160 notificó problemas relacionados con la piel, en particular alopecia (35,3 %, grado 1; 9,8 %, grado 2).
161 Otros TEAE notables fueron fatiga (15,7 %, grado 1; 15,7 %, grado 2; 2,0 %, grado 3), diarrea (11,8 %,
162 grado 1; 2,0 %, grado 2), náuseas (3,9 %, grado 1; 2,0 %, grado 2) y pérdida de peso (9,8 %, grado 1;
163 3,9 %, grado 2).

Además, se notificaron acontecimientos adversos graves, entre ellos trastornos cardíacos, infecciones y 1 muerte, que el investigador consideró no relacionados con el fármaco.

La figura 2 ilustra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los TEAE más comunes, entre los que se incluyen fatiga, alopecia, disgeusia y espasmos musculares. La mayoría de estos acontecimientos adversos se produjeron principalmente durante el primer año, tras lo cual su tasa de incidencia tendió a estabilizarse. Aproximadamente a los 24 meses, las probabilidades de supervivencia para todos los TEAE se estabilizaron, con valores que oscilaron entre el 9 % y el 40 % aproximadamente.

Los datos relacionados con la interrupción del tratamiento y la reducción de la dosis se muestran en la Tabla 3. En total, 15 (29,4 %) pacientes experimentaron al menos una interrupción del tratamiento, con una duración media de la interrupción del tratamiento de 32 días. La mediana del número de interrupciones del tratamiento fue de 1. Las razones para la interrupción del tratamiento incluyeron EA en 2 (3,9 %) pacientes, EA graves en 1 (2,9 %) paciente, decisión del paciente en 3 (5,9 %) casos, progresión del tumor en 2 (3,9 %) pacientes, respuesta completa/objetivo terapéutico alcanzado en 2 (3,9 %) pacientes, falta de disponibilidad de atención/medicamento en 2 (3,9 %) pacientes y decisión del médico en 3 (5,9 %) pacientes.

Además, 15 pacientes (29,4 %) requirieron al menos una reducción de la dosis, con una mediana de una reducción de la dosis (rango, 1-2). Las razones para la reducción de la dosis fueron EA en 8 pacientes (15,7 %), un EAG en 1 paciente (2,0 %), preferencia del paciente en 2 pacientes (3,9 %), progresión tumoral en 5 pacientes (9,8 %), respuesta completa o consecución del objetivo terapéutico en 1 paciente (2,0 %), falta de atención o disponibilidad del fármaco en 1 paciente (2,0 %) y decisión del médico en 4 pacientes (7,8 %).

Los datos relacionados con el tratamiento antineoplásico adicional del CBCla tras la finalización del tratamiento con sonidegib se muestran en la tabla complementaria 1. Un total de 7 (13,7 %) pacientes recibieron tratamiento antineoplásico adicional para el CBCla. De ellos, 1 (2,0 %) recibió radioterapia. Se realizó cirugía en 3 (5,9 %) pacientes, todos ellos con tumores localizados en la cabeza. En cuanto

al tipo de cirugía, 1 paciente (2,0 %) se sometió a cirugía convencional y 2 pacientes (3,9 %) a cirugía de Mohs. El porcentaje de resección entre estos pacientes fue el mismo, con resección R0 en 1 paciente (2,0 %), resección R1 en 1 paciente (2,0 %) y resección R2 en 1 paciente (2,0 %). Se administró terapia sistémica a 3 (5,9 %) pacientes. Dentro de este grupo, 1 (2,0 %) paciente recibió otra forma de terapia sistémica y 2 (3,9 %) pacientes recibieron inmunoterapia. Concretamente, se utilizó nivolumab en 1 paciente (2,0 %) y pembrolizumab en 2 pacientes (3,9 %; 1 paciente recibió ambos).

Discusión

Este análisis provisional del estudio observacional de seguridad poscomercialización NISSO, realizado en España, aporta datos valiosos al creciente conjunto de pruebas reales sobre el uso de los IHH en el sistema sanitario español, centrándose específicamente en el sonidegib.⁹⁻¹¹

Antes de comparar los resultados del presente estudio con los del ensayo pivotal BOLT, es importante reconocer tanto las similitudes como las diferencias en las características demográficas basales entre las cohortes.⁷ La mediana de edad en la cohorte española fue significativamente mayor (81 frente a 67 años), lo que sugiere un perfil de riesgo y una carga de comorbilidad diferentes que podrían influir en los resultados del tratamiento y el perfil de seguridad del sonidegib. Además, menos pacientes españoles se habían sometido previamente a cirugía o radioterapia (41,7 % y 13,7 %, respectivamente) en comparación con el ensayo BOLT (76 % y 32 %).⁷ Esto refleja las directrices clínicas europeas actualizadas, que introdujeron la clasificación EADO y ampliaron la elegibilidad del IHH para incluir a pacientes en estadio II y III no aptos para cirugía o radioterapia, como los que padecen el síndrome de Gorlin inoperable.¹² Además, el ensayo BOLT excluyó a los pacientes tratados previamente con IHH sistémicos, mientras que el 20 % de la cohorte española había recibido tratamiento previo con vismodegib, lo que concuerda con otros estudios españoles de la práctica clínica real.⁷

Tras abordar las diferencias demográficas, ahora es el momento de comparar los datos de seguridad entre los dos estudios. Al igual que en el ensayo BOLT, la mayoría de los TEAE del estudio NISSO fueron de gravedad leve o moderada. La proporción de pacientes que experimentaron TEAE graves fue

comparable a la observada en el estudio BOLT. Los TEAE comunes en la cohorte española del estudio NISSO incluyeron espasmos musculares, alopecia, disgeusia, pérdida de peso, disminución del apetito, diarrea, fatiga y náuseas. En comparación con los datos del estudio BOLT, la tasa de incidencia de disgeusia y fatiga fue similar,⁷ mientras que los demás TEAE comunes se produjeron en menos pacientes de la cohorte española del estudio NISSO. Los TEAE más comunes relacionados con la inhibición de la vía Hh se producen tanto con sonidegib como con vismodegib. Los datos de los ensayos clínicos, a pesar de las limitaciones de la comparación indirecta, sugieren que sonidegib tiene una tasa de incidencia aproximadamente un 10 % menor, un inicio más tardío y una gravedad más leve que vismodegib (ensayos BOLT y ERIVANCE)^{7,13,14}. No se dispone de un estudio de seguridad posterior a la autorización sobre vismodegib. El estudio STEVIE,¹⁵ que evaluó el vismodegib en una población similar a la de la práctica real, proporciona una base para la comparación con los datos del NISSO. La tasa de incidencia de TEAE fue menor en la cohorte española del NISSO, especialmente en lo que respecta a los espasmos musculares (43,1 % frente a 66 %), la alopecia (41,2 % frente a 62 %), la disgeusia (45,1 % frente a 55 %) y la pérdida de peso (13,7 % frente a 41 %).¹⁵ Las náuseas fueron menos frecuentes en la cohorte española del NISSO (5,9 %) que en el estudio STEVIE (17,9 %), mientras que la diarrea se produjo en el 13,7 % de los pacientes frente al 16,2 % en el estudio STEVIE. Sin embargo, la fatiga fue ligeramente más frecuente en el NISSO (29,4 % frente a 16,5 %).¹⁵ En general, la cohorte española del estudio NISSO mostró un perfil de TEAE más manejable que el estudio STEVIE, aunque deben tenerse en cuenta ciertas diferencias. La edad media en la cohorte NISSO era aproximadamente 11 años mayor, la mediana de la duración del tratamiento en STEVIE era ligeramente superior (en unos 2 meses) y STEVIE incluía un subgrupo de pacientes con CBC metastásico (7,9 %), mientras que el estudio NISSO incluyó exclusivamente a pacientes con CBC localmente avanzado.¹⁵ Además, STEVIE tenía una población mayor que la cohorte española NISSO. Si bien deben tenerse en cuenta estas diferencias, los datos del mundo real parecen coincidir con las conclusiones de seguridad de los estudios fundamentales, que mostraron que sonidegib se asociaba con EA comunes ligeramente menos frecuentes y graves que vismodegib en los análisis finales.^{14,16} Una explicación plausible de estas

diferencias podría residir en los distintos perfiles farmacocinéticos de los dos IHH. Las pruebas sugieren que el sonidegib tiene una mejor distribución tisular y una mayor lipofilia, con una concentración en la piel seis veces mayor que en el plasma.^{17,18} Esto podría explicar las variaciones observadas en la toxicidad y la eficacia entre los dos IHH.¹⁶

En comparación con el ensayo BOLT, la proporción de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (TEAE) que provocaron la interrupción del tratamiento con sonidegib fue menor en este estudio, mientras que los datos sobre reducciones de dosis e interrupciones del tratamiento fueron coherentes con los comunicados en el ensayo BOLT.⁷ En este estudio, la razón principal para las reducciones de dosis fueron los acontecimientos adversos, una estrategia que se ha explorado en otras publicaciones y que se ha respaldado para el tratamiento de todas las toxicidades relacionadas con los IHH en un artículo de consenso.¹⁹ Además, se están investigando enfoques alternativos para el manejo de los eventos adversos con sonidegib, como el uso de calcio, con o sin suplementos de coenzima Q10, para reducir la necesidad de reducir la dosis debido a los espasmos musculares asociados al IHH, lo que permite a los pacientes continuar con el tratamiento durante más tiempo.²⁰ Sin embargo, se necesitan más datos antes de que este enfoque pueda adoptarse ampliamente como protocolo estándar.

Cabe destacar las diferencias clave entre la cohorte española y la población general del NISSO.⁸ Por ejemplo, la mediana de la duración del tratamiento fue más corta en la cohorte española (6,5 frente a 8,8 meses) y se notificaron menos cambios de dosis (15,7 % frente a 46,4 %, respectivamente). A pesar de la menor exposición, la frecuencia de los EA comunes, como espasmos musculares, alopecia y disgeusia, fue ligeramente superior en la cohorte española. Esta diferencia puede explicarse por la mayor mediana de edad de la población española (81 frente a 77 años) y las posibles variaciones en la práctica clínica. Para facilitar una comparación exhaustiva, se proporciona una tabla resumen con los datos clave de seguridad y demográficos del estudio NISSO (cohortes española y global)⁸ y de los ensayos pivotaes BOLT y STEVIE (tabla complementaria 2).^{7,15}

Como se observa en los datos presentados, en la práctica clínica, algunos pacientes que interrumpen el tratamiento con IHH pueden ser reevaluados para la extirpación quirúrgica si su tumor se vuelve operable, o pueden reanudar el tratamiento con IHH más adelante. Otros podrían pasar a la inmunoterapia, dependiendo del motivo por el que se interrumpió el IHH.²⁰ En este estudio, alrededor del 18 % de los pacientes que interrumpieron el sonidegib por motivos distintos a la respuesta completa, la muerte o la pérdida de seguimiento recibieron tratamientos adicionales para el CBCla, incluyendo terapia sistémica, cirugía y radioterapia. La terapia sistémica incluyó inmunoterapia con nivolumab y pembrolizumab, ambos anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) en las células T.²⁰ Curiosamente, las pruebas sugieren que el tratamiento con IHH antes de la inmunoterapia puede mejorar la respuesta del tumor a la terapia anti-PD-1.²⁰ Actualmente, los pacientes pueden acceder a la terapia de segunda línea anti-PD-1 aprobada si experimentan una progresión de la enfermedad durante la terapia con IHH (debido a la resistencia primaria o secundaria) o si siguen enfrentándose a una toxicidad persistente a pesar de los esfuerzos prolongados para controlar los EA.²¹

En cuanto a la cirugía, fue el segundo tratamiento más común después del sonidegib y está respaldado por la evidencia de una reducción significativa del tumor observada en ensayos clave tras la terapia con IHH. Los datos iniciales del ensayo VISMONEO, un estudio multicéntrico, abierto y de fase II, indicaron que el vismodegib neoadyuvante permitió reducir la gravedad de las intervenciones quirúrgicas para el CBCla en ubicaciones funcionalmente sensibles.²² Además, un estudio reciente informó de dos pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado localizado en la cara que lograron una remisión completa con sonidegib, lo que permitió una extirpación quirúrgica menos extensa de la que habría sido necesaria sin la terapia dirigida.²³ Se está llevando a cabo un ensayo para evaluar el uso de la radioterapia después de la respuesta completa con IHH como terapia de consolidación (NCT05561634).

Aunque no es el criterio de valoración principal del estudio, la observación de la reexposición al IHH es digna de mención, especialmente si se tiene en cuenta que aproximadamente el 20 % de la cohorte

actual había recibido tratamiento previo con vismodegib. Cada vez más común en España, la reexposición a los IHH está respaldada por estudios que demuestran su perfil de eficacia tras la interrupción del tratamiento por problemas de tolerabilidad o progresión de la enfermedad.^{11,24-30} El cambio de vismodegib a sonidegib ha mejorado la tolerabilidad, con una reducción de la disgeusia, alopecia, espasmos musculares, pérdida de peso y fatiga.²⁴ Un estudio retrospectivo encontró que, entre los pacientes con CBCla que recayeron tras interrumpir el tratamiento con vismodegib, el 85 % logró una respuesta objetiva tras la reexposición (37 % RC, 48 % RP).²⁵⁻³⁰ Se necesitan más investigaciones para optimizar las estrategias de tratamiento del CBCla tras el tratamiento con IHH.

Una ventaja importante de este análisis provisional es su contribución a la comprensión del perfil de seguridad de sonidegib en pacientes de edad avanzada. La mediana de edad de la cohorte era de 81 años, notablemente superior a la de ensayos anteriores, como el ensayo BOLT. A pesar de la edad avanzada y la posibilidad de un aumento de la fragilidad y las comorbilidades, el perfil de seguridad siguió siendo manejable, ya que la mayoría de los TEAE fueron leves o moderados y la tasa de acontecimientos graves relacionados con el fármaco fue relativamente baja. Estos resultados concuerdan con los datos de tolerabilidad del sonidegib en poblaciones de edad avanzada,^{31,32} lo que refuerza su uso en la práctica clínica habitual en pacientes que a menudo representan el perfil clínico típico que se encuentra en el tratamiento del CBCla.

Por último, los resultados de este estudio coinciden en parte con otros estudios realizados en la población española. Por ejemplo, el estudio retrospectivo de Moreno-Arrones et al. incluyó a 81 pacientes tratados con sonidegib en la práctica clínica habitual y comunicó una tasa de interrupción del tratamiento similar (20 % frente al 19,6 % en nuestra cohorte).¹¹ Sin embargo, la población de nuestro estudio tenía una edad media mayor (81 frente a 73 años), lo que puede explicar ciertas diferencias en la duración del tratamiento o los resultados de seguridad. Además, nuestros datos se derivan de un diseño observacional prospectivo posterior a la autorización, lo que aporta pruebas sólidas sobre la tolerabilidad de sonidegib en una población de pacientes más anciana y clínicamente representativa.

319 **Conclusiones**

320 Los resultados provisionales del estudio observacional español sobre seguridad de NISSO sugieren que
321 el sonidegib es bien tolerado por una población diversa de pacientes en entornos clínicos habituales.
322 El perfil de seguridad observado concuerda con los datos publicados anteriormente del ensayo BOLT.
323 Por consiguiente, nuestro estudio respalda el uso del sonidegib como terapia sistémica para pacientes
324 con CBCla en el sistema sanitario español.

325

326 **Abreviaturas**

327 AE Acontecimiento adverso.

328 CBC Carcinoma basocelular

329 EADO European Association of Dermato-Oncology (Asociación Europea de Dermato-Oncología)

330 EMA European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

331 FDA U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de los
332 Estados Unidos)

333 Hh Hedgehog

334 IHH Inhibidor de Hedgehog

335 CBCla Carcinoma basocelular localmente avanzado

336 BCCm Carcinoma basocelular metastásico

337 NBCCS Síndrome de carcinoma basocelular nevoide

338 CCNM Cáncer cutáneo no melanoma

339 PASS Post-authorisation safety study (Estudio de seguridad posterior a la autorización)

340 PD-1 Programmed cell death 1 (Muerte celular programada 1)

341 RP Respuesta parcial

342 PTCH human homologs of the Drosophila genes patched (Homólogos humanos de los genes patched
343 de Drosophila)

344 TEAE Treatment-emergent adverse event (Acontecimiento adverso emergente del tratamiento)

345 SMO “Smoothened”

346 SUFU “Suppressor of fused”

347

348 **Conflictos de intereses:** AF ha recibido honorarios como ponente de AbbVie, Almirall, Pfizer, Sanofi-
349 Aventis, Sun Pharma y Takeda; honorarios como consultor de AbbVie, Almirall, Bristol Myers Squibb
350 (BMS), Galderma, Kyowa Kirin, Leo Pharma, Roche Farma, Sanofi-Aventis y UCB Biosciences GmbH; y
351 ha participado en ensayos clínicos e investigaciones respaldados por AbbVie, Acelyrin Inc, Alcedis
352 GmbH, Almirall, Amgen, Celgene, Galderma, Incyte Corporation, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Lilly,
353 Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, Sun Pharma y UCB Biosciences GmbH. ATA ha participado en ensayos
354 clínicos patrocinados por Sun Pharma. GMPP ha participado en ensayos clínicos patrocinados por
355 Merck y Sun Pharma y ha sido ponente para Almirall y Sun Pharma. JMG declara haber recibido
356 subvenciones de Almirall y Leo Pharma, así como honorarios personales de Almirall, BMS, Isdin, La
357 Roche-Posay, Leo Pharma, Pierre Fabre, Roche y Sun Pharma, al margen del trabajo presentado. MJFG
358 ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Almirall y Sun Pharma. MMA ha participado en
359 ensayos clínicos patrocinados por Novartis y Sun Pharma. PBF ha participado en ensayos clínicos
360 patrocinados por Sun Pharma, ha prestado servicios de asesoramiento a Sun Pharma y ha asistido a
361 conferencias patrocinadas por Almirall, Galderma, Isdin y Sun Pharma. PVA ha recibido honorarios
362 como ponente de Isdin y Sun Pharma, y ha recibido apoyo de Almirall, Cantabria Labs y UCB. RA es
363 empleado de Sun Pharma. RFE (Dr. Botella-Estrada) ha trabajado como consultor, ponente
364 remunerado y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por AbbVie, Almirall, Celgene,
365 Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche y Sun Pharma. RFM ha recibido honorarios por
366 consultoría de Kyowa, Recordati y Sun Pharma, ha asistido a reuniones patrocinadas por AbbVie,
367 Almirall, Kyowa y Sun Pharma, y ha formado parte del comité asesor de Sun Pharma. SBA ha
368 participado en ensayos clínicos patrocinados por MSD, Regeneron y Sun Pharma; ha recibido
369 honorarios como ponente de Cantabria Labs, MSD y Sun Pharma; y ha prestado servicios de asesoría

a Regeneron y Sun Pharma. VRS ha prestado servicios de consultoría y asesoramiento a Almirall, Roche Farma y Sun Pharma, y ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Ojer Pharma y Sun Pharma.

Financiación: Ensayo clínico y redacción médica financiados por Sun Pharmaceuticals Industries Ltd.

Agradecimientos: Los autores desean agradecer a Jesús Loureiro y Ergon (Madrid, España) su ayuda con la redacción médica.

Referencias

- 1 Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7 2:1-6.
- 2 Tejera-Vaquerizo A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, Posada-García C, Rodríguez-Pazos L, Pastushenko I, et al. Skin cancer incidence and mortality in Spain: A systematic review and meta-analysis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107 4:318-28.
- 3 Alcalá Ramírez Del Puerto A, Hernández-Rodríguez JC, Sendín-Martín M, Ortiz-Alvarez J, Conejo-Mir Sánchez J, Pereyra-Rodríguez JJ. Skin cancer mortality in Spain: Adjusted mortality rates by province and related risk factors. *Int J Dermatol*. 2023;62 6:776-82.
- 4 Niebel D, Sirokay J, Hoffmann F, Fröhlich A, Bieber T, Landsberg J. Clinical management of locally advanced basal-cell carcinomas and future therapeutic directions. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10 4:835-46.
- 5 Pellegrini C, Maturo MG, Di Nardo L, Ciciarelli V, Gutiérrez García-Rodrigo C, Fagnoli MC. Understanding the molecular genetics of basal cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2017;18 11
- 6 Brancaccio G, Pea F, Moscarella E, Argenziano G. Sonidegib for the treatment of advanced basal cell carcinoma. *Front Oncol*. 2020;10:582866.
- 7 Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, et al. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind study. *Br J Dermatol*. 2020;182 6:1369-78.
- 8 Gutzmer R, Mohr P, Kähler K, Ascierto PA, Scalvenzi M, Peris K, et al. Interim analysis of the multinational, post-authorisation safety study (nisso) to assess the long-term safety of sonidegib in patients with locally advanced basal cell carcinoma: Time to onset of adverse events. *EJC Skin Cancer*. 2024;2:100044.
- 9 Ruiz-Villaverde R, Herrera-Acosta E, Ruiz de Casas A, Villegas-Romero IM, Moreno-Suárez FG, Vélchez-Márquez F, et al. Multicenter retrospective andalusian study of the use of sonidegib for the treatment of local advanced basal cell carcinoma in real clinical practice. *J Clin Med*. 2023;12 17
- 10 Ruiz-Salas V, Podlipnik S, Sandoval-Clavijo A, Sanmartín-Jiménez O, Bernia-Petit E, Bonfill-Ortí M, et al. Real-world experience with vismodegib on advanced and multiple bccs: Data from the relivis study. *Dermatology*. 2023;239 5:685-93.
- 11 Moreno-Arrones OM, Béa-Ardebol S, Mayo-Martínez F, Pérez-Pastor G, Torres-Navarro I, Bonfill-Ortí M, et al. Sonidegib as a locally advanced basal cell carcinoma therapy in real-life clinical setting: A national multicentre study. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114 7:T565-t71.
- 12 Peris K, Fagnoli MC, Kaufmann R, Arenberger P, Bastholt L, Seguin NB, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma-update 2023. *Eur J Cancer*. 2023;192:113254.
- 13 Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal efficacy bcc study. *BMC Cancer*. 2017;17 1:332.

414 14 Gutzmer R, Loquai C, Robert C, Dréno B, Guminski A, Lewis K, et al. Key clinical adverse events
415 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with sonidegib or vismodegib: A post hoc
416 analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11 5:1839-49.

417 15 Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in
418 patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of stevie, an international, open-label
419 trial. *Eur J Cancer*. 2017;86:334-48.

420 16 Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dréno B, Garbe C, Gutzmer R, et al. Sonidegib and
421 vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: A joint expert
422 opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34 9:1944-56.

423 17 EMA. Summary of product characteristics, odomzo 200 mg hard capsules. .

424 18 EMA. Summary of product characteristics, erivedge 150 mg hard capsules. .

425 19 Lacouture ME, Dréno B, Ascierto PA, Dummer R, Basset-Seguin N, Fife K, et al. Characterization
426 and management of hedgehog pathway inhibitor-related adverse events in patients with advanced
427 basal cell carcinoma. *Oncologist*. 2016;21 10:1218-29.

428 20 Dessinioti C, Stratigos AJ. Immunotherapy and its timing in advanced basal cell carcinoma
429 treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2023;13 4

430 21 Bossi P, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dreno B, Dummer R, Hauschild A, et al. Long-term
431 strategies for management of advanced basal cell carcinoma with hedgehog inhibitors. *Crit Rev Oncol*
432 *Hematol*. 2023;189:104066.

433 22 Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguin N, Saiag P, Dupuy A, Dalac-Rat S, et al. Vismodegib in
434 neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-
435 label, phase 2 trial (vismoneo study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell
436 carcinoma. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100844.

437 23 Paradisi A, Piccerillo A, Bocchino E, Cappilli S, Ricci C, Di Stefani A, et al. Surgery after sonidegib
438 treatment achieves complete response in locally advanced basal cell carcinoma of the face. *J*
439 *Dermatol*. 2024;51 1:106-9.

440 24 Grossmann LE, Ramelyte E, Nägeli MC, Dummer R. Eight years of real-life experience with
441 smoothened inhibitors in a swiss tertiary skin referral center. *Cancers (Basel)*. 2022;14 10

442 25 Herms F, Lambert J, Grob JJ, Haudebourg L, Bagot M, Dalac S, et al. Follow-up of patients with
443 complete remission of locally advanced basal cell carcinoma after vismodegib discontinuation: A
444 multicenter french study of 116 patients. *J Clin Oncol*. 2019;37 34:3275-82.

445 26 Di Raimondo C, Petruzzellis A, Maramao F, Lombardo P, Lozzi F, Campione E, et al. Re-
446 challenge with sonidegib after vismodegib discontinuation in a near-centenarian patient with locally
447 advanced basal cell carcinoma. *Archives of Clinical and Medical Case Reports*. 2022;6 5:636-8.

448 27 Comito F, Gagliano A, Sperandi F, Dika E, Savoia F, Melotti B. Retreatment with sonidegib in a
449 patient with multiple basal cell carcinomas and multiple comorbidities: A complex real-life scenario.
450 *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 2023

451 28 Piccerillo A, Di Stefani A, Costantini A, Peris K. Sonidegib after vismodegib discontinuation in
452 a patient with gorlin–goltz syndrome and multiple basal cell carcinomas. *Dermatologic Therapy*.
453 2021;34 5

454 29 Puig S, Serra-Guillén C, Pérez-Pastor G, Martínez-Domenech Á, Cabrera RF-d-M. Experience
455 with sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *Drugs in Context*. 2022;11

456 30 Venturi F, Trane L, Silvestri F, Zuccaro B, Magnaterra E, De Giorgi V. Tolerance of sonidegib
457 after intolerance of vismodegib—experience in two patients with nevoid basal cell carcinoma
458 syndrome (gorlin syndrome). *Skin Health and Disease*. 2023;3 5:e260.

459 31 Passarelli A, Galdo G, Aieta M, Fabrizio T, Villonio A, Conca R. A vismodegib experience in
460 elderly patients with basal cell carcinoma: Case reports and review of the literature. *Int J Mol Sci*.
461 2020;21 22

462 32 Chang AL, Lewis KD, Arron ST, Migden MR, Solomon JA, Yoo S, et al. Safety and efficacy of
463 vismodegib in patients aged ≥65 years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7
464 46:76118-24.

465
466
467

Tabla 1. Datos demográficos y características iniciales.

	N = 51
Edad, años, mediana (DE)	81 (35-96)
Sexo, n (%)	
Hombres	29 (56,9)
Mujeres	22 (43,1)
Síndrome de Gorlin, n (%)	6 (11,8)
Localización del tumor primario, n (%)	
Cabeza	34 (66,67)
Cuello	1 (1,96)
Pies	1 (1,96)
Otros	12 (23,53)
Desconocido	3 (5,88)
Tipo histológico de CBCIa (respuestas múltiples posibles), n (%)	
Superficial	1 (1,96)
Nodular	13 (25,49)
Micronodular	3 (5,88)
Infiltrativo	27 (52,94)
Morfeiforme	1 (1,96)
Basoescamosos	1 (1,96)
Otros	1 (1,96)
Desconocido	8 (15,69)
Diámetro máximo del tumor primario, mm, mediana (rango)	30,0 (3,00–150,0)
Radioterapia previa, n (%)	7 (13,73)
Cirugía previa, n (%)	24 (47,06)

	N = 51
Terapias locales previas, n (%)	8 (15,69)
Terapias sistémicas previas, n (%)	11 (21,57)
Vismodegib	10 (19,61)
Inmunoterapia	1 (1,96)
Cemiplimab	1 (1,96)
Mediana de la duración del tratamiento con sonidegib, meses (RIC)	6,5 (5,69 – 11,91)

RIC: rango intercuartílico; CBCLa: carcinoma basocelular localmente avanzado.

Tabla 2. Resumen de los TEAE

	N = 51
	n (%)
Pacientes con TEAE	45 (88,24)
Pacientes con TEAE relacionados con el fármaco	41 (80,39)
Pacientes con TEAE que provocaron la muerte*	3 (5,88)
Pacientes con TEAE que provocaron la interrupción del tratamiento con sonidegib	10 (19,61)
Pacientes con TEAE que provocaron la reducción de la dosis	9 (17,65)
Pacientes con TEAE que provocaron la interrupción del tratamiento	3 (5,88)
Pacientes con TEAE graves	9 (17,65)
Pacientes con TEAE graves relacionados con el fármaco [#]	2 (3,92)

*Considerados por el investigador como no relacionados con el fármaco.

[#]Carcinoma basoescamoso y carcinoma de células escamosas de la piel

TEAE: acontecimiento adverso emergente del tratamiento.

Tabla 3. Interrupciones y reducciones de la dosis.

	N = 51
Mediana de la duración de la interrupción del tratamiento, días (rango)	32 (1–358)
N.º de pacientes con al menos una interrupción del tratamiento, n (%)	15 (29,41)
N.º de interrupciones del tratamiento, mediana (rango)	1 (1–2)
Motivos de la interrupción del tratamiento, n (%)	
EA	2 (3,92)
EA grave	1 (1,96)
Deseo del paciente	3 (5,88)
Progresión del tumor	2 (3,92)
Respuesta completa/objetivo terapéutico alcanzado	2 (3,92)
(No) disponibilidad de atención/medicamento	2 (3,92)
Decisión de los médicos	3 (5,88)
N.º de pacientes con al menos una reducción de la dosis, n (%)	15 (29,41)
N.º de reducciones de dosis, mediana (rango)	1 (1-2)
Motivos de la reducción de dosis, n (%)	
EA	8 (15,69)
EA grave	1 (1,96)
Deseo del paciente	2 (3,92)
Progresión del tumor	2 (3,92)
Respuesta completa/objetivo terapéutico alcanzado	1 (1,96)
(No) disponibilidad de atención/medicamento	1 (1,96)
Decisión de los médicos	1 (7,84)

479

EA: evento adverso.