

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de sonidegib (Odomzo®) en carcinoma basocelular localmente avanzado

IPT, 36/2019. V1

Fecha de publicación: 9 de octubre de 2019[†]

El cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) incluye fundamentalmente al carcinoma basocelular (CBC) y al carcinoma espinocelular (epidermoide o de células escamosas) y a un grupo heterogéneo de tumores con menor prevalencia entre los que se encuentran el carcinoma de Merkel, el linfoma cutáneo y los tumores anexiales (1). El CBC representa aproximadamente el 80% de los CCNM (2) y presenta una considerable variabilidad en su morfología. Atendiendo a su histología los CBC se pueden clasificar en CBC de crecimiento indolente (subtipos nodular y superficial) y los de crecimiento agresivo e infiltrativo (morfeiforme, infiltrante, micronodular y basoescamoso). Las combinaciones de estos patrones histopatológicos pueden estar presentes en un solo tumor, denominándose de histología mixta (3,4). El carcinoma basocelular sólido o nodular es la variante más frecuente.

El CBC es un tumor que se origina a partir de células madre indiferenciadas y pluripotentes de la capa basal epidérmica y folículos pilosebáceos, y más del 90% son originados por mutaciones de la vía de Hedgehog (Hh) (5).

El CBC es el tumor cutáneo más frecuente con una incidencia anual estimada del 0,1 al 0,5% (1). En España, la incidencia del carcinoma basocelular se estima en 113,05 (IC95%: 89,03-137,08)/100.000 personas-año contando un solo tumor por persona y diagnóstico histológico y en 253,23 (IC 95%: 273,01-269,45)/100.000 personas-año contando tumores en lugar de personas y la incidencia de carcinoma espinocelular en 38,16 (IC 95%: 31,72-39,97)/100.000 personas-año (1). Es más frecuente en personas de 60 a 70 años y en hombres. Las áreas fotoexpuestas son las localizaciones más frecuentes hasta en un 80% de los casos.

El CBC se considera una enfermedad de crecimiento lento y localmente agresiva. La presencia de metástasis es poco frecuente y oscila entre el 0,0028% y el 0,5% (6). El intervalo de aparición es de 9 a 11 años y una vez que se han producido las metástasis, la supervivencia a los 5 años es del 10% (7).

El CBC generalmente es susceptible de terapia local con tasas de recurrencia que varían del 5% a 14% después de la resección inicial (8). El riesgo de desarrollar un segundo CBC primario va desde un 30% a un 50% en los 5 años siguientes (9). Además las tasas de recurrencia son más altas en las lesiones que ya han recurrido en el pasado.

Su etiología es multifactorial, con factores constitucionales (intrínsecos) y ambientales (extrínsecos). La radiación ultravioleta acumulada juega un papel etiopatogénico fundamental. También se consideran factores extrínsecos las radiaciones ionizantes, los agentes químicos (hidrocarburos policíclicos aromáticos, clorofenoles y arsénico). Como factores intrínsecos intervienen

síndromes genéticos asociados a sensibilidad a la radiación ultravioleta así como el xeroderma pigmentosum, el síndrome de Bazex-Dupré-Christol, el albinismo y el síndrome de Gorlin.

El carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCla) se define de forma general, como aquel CBC en el que hay confirmación radiológica de invasión de determinadas estructuras vecinas en profundidad y también probablemente aquel CBC de un tamaño e invasión suficientes (aunque no exista demostración radiológica de invasión en profundidad) en el que la cirugía y la radioterapia no son adecuadas, son insuficientes o están contraindicadas para lograr la curación del tumor, ya sea por características del propio tumor o del paciente (10). Se caracterizan por una larga evolución e historia de múltiples recurrencias.

El tratamiento de elección ante cualquier forma clínica es la resección quirúrgica (cirugía micrográfica de Mohs o cirugía convencional), debido a que permite el control histológico de los márgenes del tumor y presenta menos tasas de recurrencias. El uso de escisión quirúrgica para el tratamiento de CBC obtiene tasas de curación cercanas al 90% a los 5 años (11). Sin embargo, si el tumor es de gran tamaño y se localiza en áreas fotoexpuestas, se tiende a tratar con técnicas menos invasivas como la terapia fotodinámica, los inmunomoduladores, la quimioterapia tópica o sistémica, el imiquimod tópico, 5-fluorouracilo tópico, el interferón intralesional, la criocirugía o electrocoagulación, la radioterapia o los medicamentos inhibidores de la vía de Hh (vismodegib y sonidegib). En la elección del tratamiento se deberá tener en cuenta el tipo y la localización del tumor y las características del paciente y factores de riesgo de recurrencia.

No hay un tratamiento estándar en pacientes con CBCla y las alternativas terapéuticas disponibles son limitadas (12,13).

SONIDEGIB (ODOMZO®)

Sonidegib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado que no es susceptible de cirugía curativa ni de radioterapia (14).

Sonidegib está disponible en cápsulas duras de 200 mg.

La dosis recomendada es de 200 mg de sonidegib administrados vía oral una vez al día (QD) como mínimo dos horas después de una comida o al menos una hora antes de la siguiente comida, a la misma hora cada día.

Si se requiere reducción de la dosis, se administrará a dosis de 200 mg en días alternos. Si se produce la misma reacción adversa después del cambio de administración a días alternos y no se produce mejoría, se debe considerar interrumpir el tratamiento con sonidegib. Se puede interrumpir el tratamiento hasta 3 semanas de acuerdo a la tolerabilidad individual.

Si bien el tratamiento puede continuarse mientras se observe beneficio clínico o hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, se debe valorar regularmente el beneficio del tratamiento continuado y la duración óptima del tratamiento ya que varía de forma individual para cada paciente.

Farmacología

Sonidegib es un inhibidor de la vía de señalización de Hh biodisponible oralmente. Se une a Smoothed (Smo), una molécula de la clase de los receptores acoplados a proteína G que regula positivamente la vía Hh y eventualmente activa y libera los factores de transcripción (Gli) del oncogén asociado a glioma, los cuales inducen la transcripción de los genes diana de Hh involucrados en la proliferación, diferenciación y supervivencia. La señalización de Hh aberrante se ha vinculado con la patogénesis de varios tipos de cáncer, incluido el CBC. La unión de sonidegib a Smo inhibirá la señalización de Hh y consecuentemente bloqueará la transducción de la señal (14).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 5 de febrero de 2019.

Sonidegib se metaboliza principalmente a través del CYP3A4, y la administración concomitante de inhibidores o inductores potentes del CYP3A4 puede aumentar o disminuir significativamente las concentraciones de sonidegib.

Eficacia

La eficacia y seguridad de sonidegib en carcinoma basocelular se ha evaluado en un ensayo fase I (X2101) y en un estudio pivotal fase II (A2201) y en dos estudios clínicos con un total de 62 pacientes pediátricos (CLDE225X2104 y CLDE225C2301).

Ensayo pivotal fase II: Estudio CLDE225A2201 (BOLT, A2201) (15,16)

Se trata de un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:2), comparativo, doble ciego, en pacientes con CBC que no eran susceptibles de cirugía curativa ni de radioterapia.

Se incluyeron 230 pacientes, 194 (84,3%) con carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCla) y 36 (15,7%) con carcinoma basocelular metastásico (CBCm) y 16 presentaron diagnóstico de síndrome de Gorlin (15 CBCla y 1 CBCm). Se aleatorizaron para recibir sonidegib a la dosis de 200 mg QD u 800 mg QD hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se permitieron ajustes de dosis, en el brazo 800 mg se permitieron un máximo de dos reducciones de dosis y para el brazo 200 mg sólo se permitió una reducción de dosis (se administró placebo) y si era necesaria una segunda reducción de dosis en este brazo, se debía suspender el tratamiento.

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes ≥ 18 años con diagnóstico confirmado de CBCla o CBCm y enfermedad medible, que no fueran candidatos para radioterapia, cirugía u otros tratamientos locales, con estado funcional ECOG ≤ 2 , con buena función renal, hepática y medular. Se excluyeron pacientes con cirugía en las 4 semanas previas y que hubieran recibido previamente sonidegib u otros inhibidores de la vía Hh (iHh), que no pudieran tomar la medicación por vía oral, y pacientes con trastornos neuromusculares o en tratamiento concomitante con medicamentos que pueden causar rabdomiolisis o tratamiento antineoplásico al mismo tiempo o dentro de las 4 semanas del inicio del tratamiento con sonidegib, mujeres embarazadas y lactantes. Las mujeres en edad fértil debían estar utilizando un método anticonceptivo eficaz y debían tener una prueba de embarazo negativa durante el estudio.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con el estadio de la enfermedad (CBCla vs. CBCm), el subtipo histológico (no agresivo vs. agresivo para pacientes con CBCla) y por regiones (Australia, Europa y América del Norte).

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) de acuerdo con los criterios modificados de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (mRECIST) en pacientes con CBCla y RECIST 1.1 en pacientes con CBCm, evaluada por un revisor central. Las variables secundarias fueron la duración de la respuesta (DR) y la tasa de respuestas completas (TRC), ambas evaluadas por un revisor central. Otras variables secundarias fueron: TRO y DR evaluada por el investigador, tiempo hasta respuesta tumoral (TRT) y supervivencia libre progresión (SLP) de acuerdo con mRECIST en pacientes con CBCla y RECIST 1.1 en pacientes con CBCm, evaluadas por un revisor central. Otras variables secundarias fueron la supervivencia global (SG) y la TRO, DR, TRT y SLP de acuerdo con la evaluación del investigador.

El análisis eficacia se llevó a cabo en la población total del estudio (FAS o conjunto de análisis completo, que incluye todos los pacientes aleatorizados [población por intención de tratar o ITT]) y en la población evaluable de eficacia (pEAS o conjunto de análisis de eficacia primario, que incluye todos los pacientes con CBCla evaluados adecuadamente con imagen de resonancia magnética

(IRM) y/o fotografías clínicas digitales y todos los pacientes con CBCm incluidos en el FAS) (15).

En los pacientes con CBCla, la respuesta global compuesta (RGC) del Comité de evaluación independiente (CEI) estaba integrada por IRM, fotografías clínicas digitales y resultados histopatológicos evaluados centralmente según los criterios mRECIST. La respuesta tumoral por IRM se evaluó aplicando los RECIST 1.1 y la respuesta por fotografía clínica digital aplicando los criterios adaptados de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [respuesta parcial (RP): $\geq 50\%$ de disminución en la suma del producto de los diámetros perpendiculares (SPD) de una lesión; respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones; enfermedad progresiva: $\geq 25\%$ de aumento en la SPD de las lesiones]. Para una respuesta completa compuesta (RCC), todas las modalidades utilizadas para la evaluación debían demostrar ausencia de tumor (14).

Las características basales de los pacientes fueron similares entre los brazos del estudio y comparable con la población general de pacientes con CBC. Para el total de la población incluida en el estudio (FAS), la mediana de edad fue 66 años (rango: 24-93) y el 54,3% tenía 65 años o más, el 62,6% eran varones y el 93,9% de raza blanca; la mayoría de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (63%) o 1 (27,4%) y el 55,7% eran europeos, seguidos de norteamericanos (39,1%). Un 79,9% de los pacientes con CBCla había recibido tratamientos previos, 78,9% cirugía, 7,7% radioterapia y 4,6% tratamientos antineoplásicos (3,6% un tratamiento y 0,5% dos tratamientos previos). En la población pEAS, la mediana de edad fue 67 años (rango: 24-93) y el 57,9% tenía 65 años o más, el 61,4% eran varones y el 95,9% de raza blanca; la mayoría de los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (62%) o 1 (27,5%) y un 79,3% con CBCla habían recibido tratamientos previos: 78,5% cirugía, 8,1% radioterapia y 5,2% tratamientos antineoplásicos (4,4% un tratamiento y 0,7% dos tratamientos previos).

Dado que sonidegib 200 mg QD está aprobado en la población con CBCla, serán los resultados de esta población y de esta dosis los que se reflejen principalmente en el informe, en población por ITT.

De los 230 pacientes incluidos (CBCla y CBCm), 79 se asignaron al brazo de sonidegib 200 mg y 151 al brazo de sonidegib 800 mg. De los 79 pacientes del brazo sonidegib 200 mg, 66 (83,5%) pacientes presentaban CBCla (37 [46,8%] histología agresiva y 29 [36,7%] histología no agresiva) y 13 (16,5%) pacientes presentaban CBCm. En los pacientes con CBCla del brazo de sonidegib 200 mg la mediana de edad fue 67 años (rango: 25-92) y el 59,5% tenía 65 años o más, el 60,8% eran varones, un 63,3% tenía un ECOG de 0 y 24,1% de 1, y un 75,8% había recibido tratamientos previos, dentro de los cuales un 74,2% había recibido cirugía, un 7,6% radioterapia y un 6,1% un tratamiento antineoplásico.

Se llevaron a cabo varios análisis de eficacia, el primero con fecha de corte 28-Jun-2013, a los 12 meses (31-Dic-13), a los 18 meses (11-Jul-2014), a los 30 meses (10-Jul-2015) y a los 42 meses (08-Jul-2016). Los resultados del seguimiento a 30 y 42 meses fueron proporcionados después de la autorización.

En el primer corte de datos, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 13,9 meses. De los 230 pacientes incluidos (CBCla y CBCm), 39 pacientes (49,4%) del brazo de sonidegib 200 mg continuaban en tratamiento; ninguno (0%) había fallecido; 15 (19%) habían progresado y 16 (20,3%) pacientes habían interrumpido el tratamiento por acontecimientos adversos (AA). En el análisis a 18 meses, 11 pacientes (13,9%) del brazo de sonidegib 200 mg continuaban en tratamiento; un paciente (1,3%) fallecido; 27 (34,2%) habían progresado, y 22 (27,8%) habían interrumpido el tratamiento por AA.

En el primer análisis, la TRO según la evaluación del CEI, para la población con CBCla, fue del 47% (IC 95%: 35-60) con sonidegib 200 mg. En el 96,9% de los pacientes con respuesta hubo una reducción en el tamaño del tumor con 200 mg, según la evaluación fotográfica de las lesiones diana.

En la tabla 1 se presentan los resultados actualizados de eficacia, en los pacientes con CBCla a fecha de corte 11-Jul-2014 (18 meses).

Tabla 1. Resumen de eficacia según la evaluación central y la evaluación del investigador local por FAS (14)

Población CBCla	Sonidegib 200 mg (n = 66)	
	Central	Investigador local
Tasa de respuesta objetiva, n (%) (IC 95%)	37 (56,1) (43,3, 68,3)	47 (71,2) (58,7, 81,7)
Mejor respuesta global, n (%)		
Respuesta completa	3 (4,5)**	6 (9,1)
Respuesta parcial	34 (51,5)	41 (62,1)
Estabilización de la enfermedad	23 (34,8)	14 (21,2)
Progresión de la enfermedad	1 (1,5)	1 (1,5)
Desconocida	5 (7,6)	4 (6,1)
Tiempo hasta respuesta tumoral Mediana (meses) (IC 95%)	4 (3,8-5,6)	2,5 (1,9-3,7)
Duración de la respuesta		
Nº de acontecimientos*	10	21
Nº censurado	27	26
Mediana (meses) (IC95%)	NE (NE)	14,3 (12-20,2)
Probabilidad sin acontecimiento (%), (IC95%)		
6 meses	86,9 (68,6, 94,9)	89,8 (74,8, 96,1)
9 meses	75,8 (55,7, 87,7)	80,7 (63,5, 90,4)
12 meses	65,6 (43,2, 81,0)	70,9 (52,2, 83,3)
Supervivencia libre de progresión		
Nº de acontecimientos*	15	26
Nº censurado	51	40
Mediana (meses) (IC95%)	22,1 (NE)	19,4 (16,6-22,6)
Probabilidad de SLP (%), (IC95%)		
6 meses	94,8 (84,6, 98,3)	94,8 (84,7, 98,3)
12 meses	82,0 (66,7, 90,7)	76,0 (61,4, 85,7)

FAS: Conjunto de análisis completo, incluidos todos los pacientes aleatorizados (población por intención de tratar); IC: intervalo de confianza; NE: no estimable (mediana no alcanzada; duración de mediana global de un seguimiento de 26,3 meses).

*Acontecimiento se refiere a progresión de la enfermedad o muerte por cualquier motivo.

**Utilizando únicamente histología negativa para definir RC entre los pacientes que han presentado como mínimo una RP de otras modalidades (IRM o fotografía) dando como resultado una proporción de RC del 22,7%.

En total, 54 (68,4%), 34 (43,0%) y 19 (24,1%) pacientes, respectivamente, fueron expuestos a 200 mg de sonidegib por periodos de ≥ 8 , ≥ 12 y ≥ 20 meses. Sonidegib muestra beneficio sostenido en el seguimiento a largo plazo (> 6 meses) en pacientes con CBCla.

Además se analizaron con carácter exploratorio los resultados notificados por los pacientes utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida Core 30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30) y su módulo asociado específico del cáncer de cabeza y cuello (H&N35). Teniendo en cuenta las limitaciones de los resultados proporcionados por los pacientes, la mayoría de ellos refirieron un mantenimiento en su calidad de vida y/o mejoría de los síntomas relacionados con la enfermedad, y de su estado de salud durante el tratamiento con sonidegib, con relativamente más fatiga, dolor y

pérdida de peso en aquellos pacientes tratados con sonidegib 800 mg en comparación con el brazo de 200 mg.

Se evaluó la inhibición de Gli-1 en tejidos tumorales frescos y muestras de archivo. En el brazo de 200 mg la inhibición media osciló entre el 81,9% y el 92,3% en pacientes con CBCla, y en el brazo de 800 mg fue $>95\%$, sin embargo, no se observó una correlación clara entre la evolución de los niveles de Gli1 y la respuesta al tratamiento.

Los resultados de eficacia y seguridad actualizados después de un seguimiento de 12, 18, 30 y 42 meses están en línea con el análisis inicial.

Seguridad

Los datos de seguridad se basan en 293 pacientes que fueron tratados con sonidegib en monoterapia en el estudio pivotal A2201 en pacientes con CBCla y CBCm, en el estudio de búsqueda de dosis X2101 en pacientes con tumores sólidos y en el estudio X1101 en población asiática con tumores sólidos.

En el estudio pivotal A2201 se evaluó la seguridad de sonidegib en un total de 229 pacientes adultos con CBCla o CBCm. La duración media del tratamiento fue de 11,0 meses con sonidegib 200 mg (intervalo 1,3 a 41,3 meses). Se produjo una muerte en el brazo de sonidegib 200 mg en los 30 días posteriores a la última dosis (14). En el primer corte de datos (28-Jun-2013), habían ocurrido 11 muertes (11/229, 4,8%), de las que 2 (2,5%) fueron en el brazo de 200 mg de sonidegib.

El 94,9% de los pacientes que recibieron sonidegib 200 mg tuvieron un AA, si bien estos fueron principalmente de grado 1 o 2, en el 30,4% fueron AA grado 3/4 y en el 28,8% AA grado 3/4 relacionados con sonidegib, en el 13,9% fueron AA graves, y en un 3,8% AA graves relacionados con el tratamiento, siendo la rabdomiolisis el AA más frecuente. El 21,5% de los pacientes con sonidegib 200 mg interrumpieron el tratamiento debido a AA; un 36,1% requirieron la interrupción o reducción de la dosis por AA.

Los AA frecuentes que se produjeron en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con sonidegib 200 mg fueron espasmos musculares (49,4%, grado ≥ 3 : 2,5%), alopecia (43%, grado ≥ 3 : 1,3%), náuseas (32,9%, grado ≥ 3 : 1,3%), disgeusia (38%, grado ≥ 3 : 0%), fatiga (29,13%, grado ≥ 3 : 0%), dolor musculoesquelético (29,1%, grado ≥ 3 : 1,3%), diarrea (24,1%, grado ≥ 3 : 0%), aumento de la creatinina quinasa (29,1%, grado ≥ 3 : 6,3%), disminución de peso (26,6%, grado ≥ 3 : 1,3%), falta de apetito (19%, grado ≥ 3 : 0%), mialgia (19%, grado ≥ 3 : 0%), dolor abdominal (15,2%, grado ≥ 3 : 0%), cefalea (15,2%, grado ≥ 3 : 0%).

Los AA grado 3/4 más frecuentes con sonidegib 200 mg fueron la elevación de la CK (6,3%) y de la lipasa (5%), espasmos musculares (2,5%) y artralgia, alopecia, náuseas estreñimiento, vómitos y disminución de peso (1,3% cada uno) y los AA graves rabdomiolisis y elevación de CK (1,3% cada uno). La toxicidad muscular es la reacción adversa más relevante clínicamente notificada por pacientes que recibían tratamiento con sonidegib y se cree que es un efecto de clase de los iHh. Los espasmos musculares fueron notificados por el 54%, y aumento de CK en sangre de grado 3/4 en el 8% (14). También fueron muy frecuentes el aumento de las transaminasas (ALT y AST), amilasa, lipasa, glucosa y creatinina sérica.

El tratamiento se suspendió principalmente por espasmos musculares (3,8%), disgeusia (2,5%), pérdida de peso (2,5%) y náuseas (2,5%) con sonidegib 200 mg.

La frecuencia de AA notificados fue más elevada con sonidegib 800 mg que con sonidegib 200 mg, excepto el dolor musculoesquelético, diarrea, dolor abdominal, cefalea y prurito. Lo mismo se

observó con las reacciones adversas de grado 3/4, excepto en el caso de la fatiga.

Siete pacientes del estudio A2201 desarrollaron carcinoma cutáneo de células escamosas, 3 (3,8%) en el brazo de sonidegib 200 mg y 4 (2,7%) en el brazo de 800 mg. Otras neoplasias malignas secundarias notificadas con sonidegib incluyeron melanoma maligno, cáncer de próstata, linfoma de células B y cáncer de vulva. Los pacientes con CBC avanzado tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma cutáneo de células escamosas y no se ha determinado si en estos casos sonidegib puede haber tenido algún papel.

Debido a la larga vida media de sonidegib (se tardan 4 meses en alcanzar el estadio estacionario), el efecto de una interrupción o de un ajuste de la dosis se espera que ocurra en general después de unas semanas.

Sonidegib tiene potencial teratogénico y toxicidad para el desarrollo del feto, por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. Se deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces tanto las mujeres como los hombres mientras estén tomando sonidegib y durante 6 meses tras finalizar el tratamiento.

Sonidegib a la dosis propuesta de 200 mg QD tiene un perfil de seguridad manejable con la suspensión temporal del tratamiento, si bien existe incertidumbre sobre el riesgo de carcinogenicidad con su uso a largo plazo. Por este motivo el CHMP solicitó un estudio post-autorización no clínico para evaluar el potencial de carcinogenicidad en ratas.

Los resultados del análisis de seguridad actualizados después de un seguimiento de 42 meses coincidieron con los análisis realizados a los 6, 12, 18 y 30 meses.

DISCUSIÓN

El objetivo principal del tratamiento en el carcinoma basocelular es eliminar el tumor sin que haya secuelas funcionales ni estéticas. Existen pocos estudios controlados, aleatorizados con seguimiento a 5 años que comparen la eficacia de los diferentes tratamientos. Esto es difícil, debido probablemente a que la eficacia de los mismos depende de varios factores como son los derivados del propio tumor, del paciente, de la técnica y la forma en que la aplique el dermatólogo. En la actualidad, no existe evidencia que apoye el empleo de quimioterapia sistémica en el tratamiento del CBCla (17); las alternativas terapéuticas disponibles son limitadas y no hay un tratamiento que se pueda considerar estándar. Los inhibidores de la vía de señalización de Hh (iHh), vismodegib y sonidegib se han mostrado eficacia en ensayos clínicos fase II, en pacientes con CBCla en los que la cirugía y la radioterapia no son posibles, si bien están asociados con respuestas principalmente parciales y toxicidad significativa aunque manejable.

Sonidegib, es el segundo iHh autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con CBCla que no son susceptibles de cirugía curativa ni radioterapia, en base a los resultados del ensayo clínico fase II, BOLT. Con posterioridad a la autorización, se presentaron datos de eficacia y seguridad actualizados, con resultados por subtipo histológico (agresivo y no agresivo) a los 30 meses y 42 meses y un análisis de la respuesta al tratamiento y los niveles de Gli-1 para toda la población de estudio.

Los resultados del estudio BOLT con fecha corte 11-Jul-2014 (análisis a 18 meses), muestran una TRO (variable principal del estudio) con sonidegib 200 mg en pacientes con CBCla por revisión CEI para la población ITT del 56,1% (IC 95%: 43,3, 68,3), una mediana de tiempo hasta respuesta tumoral de 4 meses (3,8, 5,6), una mediana de DR de 26,1 meses (IC95%: NE) y una mediana de SLP de 22,1 meses (IC95%: NE). La tasa de control de la enfermedad (definida como respuesta completa [RC] + respuesta

parcial [RP] + enfermedad estable [EE]) fue del 90,9% en el brazo de sonidegib 200 mg. La supervivencia global (SG) no fue estimable, con un 90,9% de los pacientes censurados en el brazo de sonidegib 200 mg. La tasa estimada de supervivencia a los 12 meses es del 100% para los pacientes con CBCla. Los resultados de los análisis de eficacia actualizados después de un seguimiento de 42 meses coincidieron con los análisis realizados a los 6, 12, 18 y 30 meses (18,19).

En cuanto al perfil de seguridad de sonidegib, los resultados actualizados con fecha de corte 08-Jul-2016 (análisis de 42 meses), son consistentes con los de los análisis previos (a los 6, 12, 18 y 30 meses), están en línea con los de otros iHh como vismodegib y se pueden considerar manejables. No se han identificado nuevas señales de seguridad con sonidegib (19), si bien la reciente notificación de lesiones hepáticas inducidas por vismodegib (20) debe ser objeto de seguimiento también con sonidegib. El 97,5% de los pacientes que recibieron sonidegib 200 mg tuvieron un AA, el 43% AA grado 3/4 y un 31,6% AA grado 3/4 relacionados con sonidegib, un 20,3% AA graves y en un 5,1% estuvieron relacionados con sonidegib. Los EA más frecuentes con sonidegib 200 mg fueron espasmos musculares (54,4%), alopecia (49,4%), disgeusia (44,3%), náuseas (39,2%), fatiga (32,9%), diarrea (31,6%) y aumento de CK y pérdida de peso (30,4% cada uno). El AA más relevante clínicamente con sonidegib es la elevación de la CK / toxicidad muscular/rabdomiolisis.

La dosis de sonidegib 200 mg QD fue la dosis más baja con la que se observó actividad antitumoral correspondiente a exposiciones donde la inhibición de Gli-1 se redujo en modelos preclínicos y clínicos.

Vismodegib fue el primer iHh autorizado para el tratamiento de pacientes con CBCm sintomático o CBCla que no son candidatos a cirugía o radioterapia (21,22) en base a los resultados del ensayo pivotal de fase II, ERIVANCE (23) y del estudio postautorización STEVIE (24,25).

El ensayo pivotal ERIVANCE BCC (SHH4476g) fue un estudio de fase II, de dos cohortes, internacional, multicéntrico, con un solo grupo de tratamiento. Se incluyeron 104 pacientes adultos (aunque solo 96 fueron valorables para la eficacia clínica) con una expectativa de vida de al menos 12 semanas, 71 de ellos (63 a efectos de evaluación) tenían CBCla y 33 pacientes CBCm. Todos los pacientes recibieron 150 mg/día de vismodegib por vía oral. La mediana de edad de los pacientes con CBCla (n=63) de la población sobre la que se evaluó la eficacia fue de 62 años (47,6% \geq 65 años), el 55,6% eran hombres y el 100% de raza blanca, 76,2% ECOG 0 y 20,6% ECOG 1. El 93,7% de los pacientes tuvieron un tratamiento previo, 88,9% cirugía, 27% radioterapia y 11% tratamientos sistémicos/tópicos. La mediana de duración del tratamiento fue de 12,9 meses (intervalo de 0,7 a 47,8 meses) (21-23).

La variable principal del estudio ERIVANCE fue la TRO evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI). Los resultados en pacientes con CBCla (21-23) según evaluación del CRI doce meses después del primer análisis de resultados mostraron una TRO del 47,6%, IC95% (35,5%; 60,6%) con 22,2% RC y 25,4% RP, mientras que la TRO por evaluación del investigador (variable secundaria) fue del 60,3% (IC95% de 42,7 a 71,7%) con 31,7% RC y 28,6% RP. Los resultados de las variables secundarias en pacientes con CBCla muestran también diferencias importantes según la evaluación del CRI o del evaluador, así la mediana de la duración de la respuesta (DR) evaluada por CRI fue de 9,5 meses (IC95% de 7,4 a 21,4) y por el investigador fue de 26,2 meses después de 30 meses de seguimiento y la mediana de SLP fue de 9,5 meses (IC95% de 7,4 a 14,8) y de 12,9 meses (IC95% de 10,2 a 28,0), según evaluación del CRI y del investigador, respectivamente. En el análisis final, la mediana de SG no se había alcanzado en pacientes con CBCla y la

tasa de supervivencia al año fue del 93,2% (IC95% de 86,8 a 99,6) y a los 2 años fue del 85,5% (IC 95% de 76,1 a 94,8). El 54% de los pacientes con CBCla no tenían evidencia histopatológica de CBC a las 24 semanas. La mayoría de los pacientes experimentaron una disminución del tumor, según la evaluación del CRI. Entre los pacientes que lograron una reducción del tumor, la mediana del tiempo hasta la máxima reducción del tumor fue de 5,6 meses para pacientes con CBCla basándose en la evaluación del CRI y de 6,7 meses de acuerdo con la evaluación del investigador.

Una tasa de respuestas del 48%, mayoritariamente en forma de respuesta parcial y de duración limitada (7-10 meses), supone que sigue habiendo una mayoría de pacientes (52-67%) que no responden satisfactoriamente a vismodegib. La respuesta a este tratamiento es muy rápida entre el primer y segundo mes de tratamiento. La máxima respuesta se consigue alrededor del sexto mes de tratamiento. La mediana de DR estimada en pacientes con CBCla prácticamente se ha triplicado (de 7,6 a 26,2 meses), principalmente debido a las respuestas prolongadas durante el seguimiento a más largo plazo con vismodegib.

El estudio postautorización STEVIE (25) fue un ensayo fase II multicéntrico, abierto, no comparativo, de un solo brazo, diseñado para valorar la seguridad de vismodegib en pacientes con CBCm sintomático o CBCla, en 1.232 pacientes, de los cuales fueron evaluables para la eficacia y seguridad 1.215 pacientes con CBCla (n=1.119) no candidatos a cirugía o radioterapia o CBCm (n=96). Los pacientes recibieron 150 mg/día de vismodegib por vía oral. La mediana de edad en pacientes con CBCla fue de 72 años y un 63% tenían ≥ 65 años, el 59% eran hombres, 63% con ECOG de 0 y 25% con ECOG de 1. La mayoría de los pacientes recibieron terapias previas, incluyendo cirugía (85%), radioterapia (28%) y terapia sistémica (7%). Entre los pacientes con enfermedad medible e histológicamente confirmada en la población evaluable para la eficacia, el 68,5% de los pacientes con CBCla respondieron al tratamiento, evaluada por RECIST v1.1 y de los pacientes que tuvieron una respuesta confirmada (parcial o completa), la mediana de DR fue de 23 meses (IC 95%: 20,4; 26,7), hubo un 33,4% con RC y 35,1% con RP, con una mediana de seguimiento de 36,3 semanas (IC95% 17,6; 60,0).

En cuanto a los resultados de seguridad del estudio STEVIE (25), un 98% de los pacientes en tratamiento con vismodegib tuvo al menos un AA, siendo los más frecuentes espasmos musculares (64%), alopecia (62%), disgeusia (54%), pérdida de peso (33%), astenia (28%), hiporexia (25%), ageusia (22%), diarrea (17%), náuseas (16%) y fatiga (16%). Un 22% de los pacientes presentaron EA graves, principalmente neumonía, deterioro del estado general, carcinoma escamocelular y deshidratación. Hubo un 6% de fallecimientos. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a EA fue del 21,2%.

Los AA más comunes como espasmo muscular, disgeusia y alopecia, parecen ser efectos de clase asociados con la iHh y generalmente aumentan con una mayor duración de la exposición a vismodegib. Los AA asociados con el tratamiento con vismodegib son principalmente de grado 1 a 2; sin embargo, la naturaleza acumulativa y crónica de estos AA puede dar lugar a la suspensión del tratamiento.

Un análisis reciente con datos del estudio STEVIE (26) prueba que suspensiones temporales de 2, 3 o 4 semanas (hasta 8 semanas según protocolo) del tratamiento con vismodegib no compromete la eficacia del tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta (25). No hubo casos adicionales de carcinoma de células escamosas (CCE), hipogeusia, ageusia o amenorrea (en mujeres en edad fértil). En general, la incidencia de AA es mayor en pacientes con ≥ 12 meses de exposición a vismodegib. Los pacientes que recibieron tratamiento durante ≥ 12

meses tuvieron mayores tasas de espasmos musculares, alopecia, disgeusia, disminución de peso, fatiga y náuseas. El perfil de seguridad en el estudio STEVIE fue consistente con el estudio pivotal ERIVANCE.

A pesar de la buena respuesta inicial, los pacientes tratados con antagonistas de Smo han desarrollado con el tiempo resistencia debido a mecanismos de compensación que se generan. Se ha demostrado que la resistencia a vismodegib en pacientes con CBC mediante análisis molecular de biopsias tumorales se asocia de forma consistente con la reactivación de la ruta de Hh (27,28). En una revisión retrospectiva de pacientes tratados con vismodegib, el 21% de los pacientes (6/28) mostraron un nuevo crecimiento tumoral durante el tratamiento (29). Se desconoce la eficacia de administrar sonidegib en pacientes que han fracasado al tratamiento con vismodegib. , Ambos medicamentos funcionan en el mismo receptor en Smo, por lo que la resistencia a uno puede conferir resistencia al otro (30,31). Si se pudiera identificar a pacientes con mutaciones que conducen a tumores resistentes evitaría el tratamiento innecesario con un inhibidor de Smo. Una proporción elevada de pacientes muestra resistencia, por lo que la evaluación de la respuesta tumoral con regularidad permitiría determinar si sonidegib o vismodegib es el tratamiento adecuado. Los efectos secundarios y la resistencia de los inhibidores de Smo pueden ser factores que limiten su eficacia óptima. El CHMP solicitó un estudio de eficacia posterior a la autorización (PAES), que incluye un análisis molecular en material tumoral de pacientes tratados en el estudio CLDE225A2201 que han experimentando progresión de la enfermedad con el fin de investigar los mecanismos de resistencia relacionados con mutaciones en Smo que pueden conducir a la reactivación de la vía de señalización de Hh y a la recidiva del tumor. El análisis de biomarcadores después del tratamiento puede revelar mecanismos adicionales sobre por qué algunos pacientes responden mejor que otros.

No hay estudios que comparen directamente la seguridad y eficacia de los iHh y aunque no ha habido una comparación entre ensayos, se proporcionó una comparación indirecta no ajustada de la eficacia entre sonidegib y vismodegib (15). Se aplicó una metodología similar a la utilizada para vismodegib en el estudio ERIVANCE, para determinar la TRC con sonidegib en los pacientes con CBC del estudio BOLT y se observó una mejora en misma en comparación con el análisis primario en pacientes con CBCla. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Resumen de mejor respuesta global según CRI con criterios RECISTm para la población CBCla en la población PEAS

	Primary analysis: 28-Jun-2013 data cut-off		12-month analysis: 31-Dec-2013 data cut-off		18-month analysis: 11-Jul-2014 data cut-off		30-month analysis: 10-Jul-2015 data cut-off	
	laBCC		laBCC		laBCC		laBCC	
	Sonidegib 200 mg N=42	Sonidegib 800 mg N=93	Sonidegib 200 mg N=42	Sonidegib 800 mg N=93	Sonidegib 200 mg N=42	Sonidegib 800 mg N=93	Sonidegib 200 mg N=42	Sonidegib 800 mg N=93
Objective Response Rate (ORR: CR+PR)								
n (%)	22 (52.4)	45 (48.4)	26 (61.9)	51 (54.8)	25 (59.5)	52 (55.9)	25 (59.5)	52 (55.9)
95% CI (%)	(36.4, 68.0)	(37.9, 59.0)	(45.6, 76.4)	(44.2, 65.2)	(43.3, 74.4)	(45.2, 66.2)	(43.3, 74.4)	(45.2, 66.2)
Best Overall Response, n (%)								
CR, n (%)	7 (16.7)	28 (30.1)	8 (19.0)	30 (32.3)	9 (21.4)	31 (33.3)	8 (19.0)	31 (33.3)
95% CI	(7.0, 31.4)	(21.0, 40.5)	(8.6, 34.1)	(22.9, 42.7)	(10.3, 36.8)	(23.9, 43.9)	(8.6, 34.1)	(23.9, 43.9)
PR	15 (35.7)	17 (18.3)	18 (42.9)	21 (22.6)	16 (38.1)	21 (22.6)	17 (40.5)	21 (22.6)
SD	17 (40.5)	30 (32.3)	13 (31.0)	27 (29.0)	14 (33.3)	26 (28.0)	14 (33.3)	26 (28.0)
PD	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
UNK	3 (7.1)	18 (19.4)	3 (7.1)	14 (15.1)	3 (7.1)	14 (15.1)	3 (7.1)	14 (15.1)

CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, UNK = unknown. The 95% CI for the frequency distribution were computed using the Clopper-Pearson method (Clopper and Pearson 1934). Composite overall response per preplanned sensitivity analysis applying Erivance-like methodology.

En una revisión sistemática y metaanálisis (32) en que se incluyeron 16 artículos para evaluar la eficacia y seguridad de los iHh en CBC, se observaron tasas de respuesta general (TRG) similares para vismodegib y sonidegib (69% vs. 57%

respectivamente), pero distintas tasas de respuesta completa (31% vs. 3% respectivamente). Los iHh producen respuestas parciales en el CBCla. En cuanto a la seguridad, para los AA más frecuentes, las prevalencias combinadas fueron del 67,1%, 54,1% y 57,7% para espasmos musculares, disgeusia y alopecia, respectivamente, en proporciones similares para sonidegib y vismodegib. Este metaanálisis adolece de importantes sesgos, lo que no permite una comparación adecuada de la eficacia y seguridad de sonidegib y vismodegib.

Los estudios BOLT y ERIVANCE, al tratarse de ensayos clínicos fase II y sin comparador no permiten un posicionamiento superior de las alternativas, pues se desconoce la magnitud y relevancia del beneficio. Las guías clínicas consideran a los iHh efectivos en el CBC metastásico o localmente avanzado.

Los iHh han demostrado ser una opción de tratamiento eficaz en pacientes con CBCla a corto plazo cuando no está indicada la cirugía o la radioterapia; se desconoce el beneficio y el perfil de seguridad a largo plazo, así como los mecanismos de resistencia al tratamiento.

Con las limitaciones de las comparaciones indirectas no ajustadas por brazo control entre estudios, sonidegib parece comparable a vismodegib en términos de actividad antitumoral en pacientes CBCla, con una eficacia relevante para la práctica clínica en términos de TRO. En relación al perfil de seguridad, si bien podría parecer algo más favorable para sonidegib (con menos EA graves y EA grado 3-4), las interrupciones del tratamiento con sonidegib fueron más frecuentes, por lo que no resulta posible establecer diferencias de seguridad con los datos disponibles. Sonidegib a la dosis propuesta de 200 mg QD tiene un perfil de seguridad manejable con suspensión temporal del tratamiento, si bien existe incertidumbre sobre el riesgo de carcinogenicidad con su uso a largo plazo. Se debe valorar regularmente el beneficio del tratamiento continuado, y su duración óptima que varía de forma individual para cada paciente.

Las mujeres en edad fértil deberán utilizar medidas anticonceptivas efectivas.

CONCLUSIÓN

Sonidegib ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCla) que no son susceptibles a la cirugía curativa ni a radioterapia, en un ensayo clínico fase II sin comparador, con un resultado relevante para la práctica clínica al cumplir los criterios preespecificados en términos de TRO (> 30%). Se han obtenido TRO del 56,1%, y supervivencia libre de progresión de 22,1 meses, duración de la respuesta de 26,1 meses y tiempo hasta la respuesta tumoral de 4 meses, con sonidegib 200 mg una vez al día en pacientes con CBCla, si bien, existe incertidumbre sobre el efecto de sonidegib a largo plazo, al no disponerse de resultados en supervivencia global.

Sonidegib presenta un perfil de seguridad consistente con el de los inhibidores de la vía de señalización de Hh: alopecia, calambres musculares y disgeusia, por lo general leves y reversibles cuando se suspende el tratamiento.

Teniendo en cuenta los datos disponibles, la ausencia de una comparación directa con vismodegib, y las limitaciones de las comparaciones indirectas entre estudios, no se pueden establecer diferencias entre ambos medicamentos, por lo que sonidegib y vismodegib se pueden considerar alternativas terapéuticas en términos de actividad antitumoral en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado en los que la cirugía y la radioterapia no son adecuadas, son insuficientes o están contraindicadas para lograr la curación del tumor, ya sea por características del propio tumor o del paciente.

Los resultados de eficacia y seguridad de sonidegib y vismodegib proceden de ensayos fase II sin comparador, lo que impide tener certeza sobre la magnitud y relevancia del beneficio.

Debe evaluarse periódicamente el beneficio de continuar el tratamiento, dado que la duración óptima varía para cada paciente. Es preciso un seguimiento estrecho para evaluar las recidivas, resistencia al tratamiento y efectos adversos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Odomzo® ha sido financiado en el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma basocelular localmente avanzado que no es susceptible a la cirugía curativa ni a radioterapia.

En la elección entre Odomzo® y sus alternativas se deberán tener en cuenta criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Tejera-Vaquero A, Descalzo-Gallego MA, Otero-Rivas MM, et al. Incidencia y mortalidad del cáncer cutáneo en España: revisión sistemática y metaanálisis. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107:318-328.
2. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer *Br J Dermatol*; 2012;166:1069-80.
3. Goldenberg G, Hamid O. Understanding BCC pathogenesis: treatment advancements and challenges. *J Drugs Dermatol*; 2013; 12(10):1110-20.
4. Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88:167-79.
5. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol.* 2006;19 Suppl 2:S127-S147.
6. McCusker M et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014; 50: 774-83.
7. Spates ST, Mellette JR, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2003;29:650-652.
8. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, et al. Facial basal cell carcinoma: Analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep*; 2011; 26:1423-9.
9. National Comprehensive Cancer Network. (2018). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Basal Cell Skin Cancer. Version 1.2018. Accedido en línea el 10 de agosto de 2018. <http://www.nccn.org>. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nmsc.pdf.
10. Ruiz Salas V. Estudio de bases moleculares adicionales que definen la eficacia de vismodegib y fenómenos de resistencia en pacientes con carcinoma basocelular localmente avanzado y/o metastásico mediante la recogida de biopsias cutáneas seriadas durante el tratamiento con este fármaco. Tesis Doctoral. Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2016.
11. Chren M-M, Linos E, Torres JS, Stuart SE, Parvataneni R, Boscardin WJ. Tumor recurrence 5 years after treatment of cutaneous basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 133(5), 1188-1196.
12. Ruíz-Salas V, et al. Vismodegib: revisión. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(8):744-751.
13. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in

- advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2171-9. doi: 10.1056/NEJMoa1113713
14. Ficha técnica de Odomzo® (sonidegib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf. [Acceso julio 2018].
 15. European Public Assessment Report de Odomzo® (sonidegib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/pdf. [Acceso julio 2018].
 16. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind Phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(6), 716–728.
 17. Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. *Eur J Dermatol*. 2014; 24: 312-29.
 18. Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, et al. Long term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30 month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar; 32(3): 372–381. Published online 2017 Nov 6. doi: 10.1111/jdv.14542.
 19. Migden MR, Lewis KD . 42-month follow-up of sonidegib efficacy and safety in advanced basal cell carcinoma: Final analysis from BOLT. 2018 ASCO Annual Meeting. Abstract No: 9551. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl; abstr 9551).
 20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Octubre de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-AEMPS/boletinMensual/2018/octubre/docs/boletin-mensual-MUH_octubre-2018.pdf.
 21. Ficha técnica de Erivedge® (vismodegib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/erivedge-epar-product-information_es.pdf. [Acceso julio 2018]
 22. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>. Vismodegib (Erivedge®) en carcinoma de células basales.
 23. European Public Assessment Report de Erivedge® (vismodegib). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf. [Acceso julio 2018]
 24. European Public Assessment Report (EPAR) variación, Procedure No. EMEA/H/C/002602/II/0025/G de Erivedge® (vismodegib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/erivedge-h-c-2602-ii-0025-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
 25. Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, et al. Vismodegib en pacientes con carcinoma basocelular avanzado (STEVIE): un análisis provisional planificado previamente de un ensayo internacional abierto. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 729-36.
 26. Sekulic A, Migden MR, Basset-Seguín 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 ERIVANCE BCC study *BMC Cancer* (2017) 17:332. DOI 10.1186/s12885-017-3286-5.
 27. Sharpe HJ, Pau G, Dijkgraaf GJ et al. Genomic analysis of smoothened inhibitor resistance in basal cell carcinoma. *Cancer Cell* 27(3), 327–341 (2015).
 28. Brinkhuizen T, Reinders MG, van Geel M et al. Acquired resistance to the hedgehog pathway inhibitor vismodegib due to smoothened mutations in treatment of locally advanced basal cell carcinoma. *J. Am. Acad. Dermatol*. 71(5), 1005–1008
 29. Chang ALS, Oro AE. Initial assessment of tumor regrowth after vismodegib in advanced basal cell carcinoma. *Arch. Dermatol*. 2012; 148(11), 1324–1325.
 30. Wolfe CM, Green WH, Cagnetta AB, Hatfield HK. Basal cell carcinoma rebound after cessation of vismodegib in a nevoid basal cell carcinoma syndrome patient. *Dermatol. Surg*. 38(11), 1863–1866 (2012).
 31. Danial C, Sarin KY, Oro AE, Chang ALS. An investigator-initiated open-label trial of sonidegib in advanced basal cell carcinoma patients resistant to vismodegib. *Clinical Cancer Research* 2016;22:1325-9.
 32. Xie P, Lefrançois P, Efficacy, Safety, and Comparison of Sonic Hedgehog Inhibitors in Basal Cell Carcinomas: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol* 2018. Available online 10 July 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.07.004>



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma del Principado de Asturias

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Oncología Médica, el Grupo Español de Pacientes con Cáncer y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.