

MÉDICAMENTS INHIBITEURS DE LA VOIE HEDGEHOG : VISMODÉGIB

/Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir
et gérer leurs effets indésirables

Les molécules concernées par ces recommandations sont les inhibiteurs de la voie Hedgehog représentés actuellement par le **vismodégib**.

Le **sonidégib**, un deuxième inhibiteur de la voie Hedgehog, a obtenu une autorisation de mise sur le marché pendant l'élaboration de ces recommandations. Il n'a pas été intégré dans le périmètre de ces recommandations du fait de sa non-commercialisation à ce jour.

Ces médicaments sont utilisés en traitement des carcinomes basocellulaires.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Vismodégib

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans nourriture.
- Si une dose est omise, ne pas prendre la dose oubliée mais reprendre le traitement à la prochaine dose planifiée.







LIAISON VILLE – HÔPITAL

INFORMATION SUR LE PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES

Le prescripteur veillera à informer le médecin traitant et/ou le gynécologue du/de la patient(e) de ces mesures de prévention de la grossesse.

LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement le service de cancérologie référent ou le service de spécialité prenant en charge le cancer communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine) les contacts à joindre (et leurs coordonnées) durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.

LIAISON AVEC LES AUTRES PROFESSIONNELS

Il est recommandé que les médecins prenant en charge le patient pour d'autres pathologies que son cancer soient informés que celui-ci reçoit le vismodégib.

Compte tenu du profil de tolérance de ces médicaments, il est possible que le patient ait besoin :

- d'une consultation (ou avis) dermatologique ;
- d'une consultation diététique ;
- d'une prothèse capillaire ou d'une perruque.

Il est recommandé que ces besoins soient anticipés.





INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS

D'une manière générale, les informations à donner aux patients vis-à-vis des effets indésirables sont

d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATIONS DES PATIENTS VIS-A-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE



1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise observance peut nuire à l'efficacité de leur traitement.

Afin de favoriser la compréhension et l'observance, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prise. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (cf. Interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'ANSM (ansm.sante.fr ; rubrique « Déclarer un effet indésirable »).



2 CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT

Les patients (et leur entourage) doivent être informés de la survenue éventuelle d'effets indésirables, parfois graves, pouvant altérer leur qualité de vie et leur quotidien afin qu'ils puissent s'y préparer, notamment :

- une alopécie (lentement réversible, voire persistante à l'arrêt du traitement) ;
- une dysgueusie et une perte de l'appétit susceptibles d'impacter leur alimentation ;
- des crampes et arthralgies ;
- une fatigue.

3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTOSURVEILLANCE ET PRÉVENTION

L'utilisation des soins de dermocosmétologie associant base lavante sans parfum de pH voisin de la peau (5,5) puis d'un émollient (crème hydratante) à appliquer

une ou deux fois par jour est conseillée pour éviter toute irritation de la peau.



4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

Les patients doivent être informés que la survenue des symptômes listés dans le tableau ci-après doit être

signalée sans délai pour la réalisation d'un examen clinique et d'explorations complémentaires.

Signes et symptômes	Examen clinique et explorations complémentaires
Nouvelles lésions de la peau	Examen clinique par le dermatologue (suspicion de carcinome épidermoïde cutané) et destruction de l'état précancéreux le cas échéant
Grossesse (ou suspicion de grossesse), absence de menstruations de la patiente ou de la partenaire du patient	Confirmation médicale de la grossesse ; le traitement anticancéreux doit être arrêté immédiatement chez les femmes



5 INFORMATIONS DES PATIENTS VIS-A-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

Le vismodégib est tératogène. Les mesures de minimisation de risque liées à la tératogénicité du vismodégib qui sont listées dans son AMM doivent être mises en oeuvre. Le prescripteur doit consulter la brochure de programme de prévention des grossesses (PPG) et s'assurer que le patient :

- est bien informé des effets tératogènes du vismodégib;
- a été averti de ne pas donner le vismodégib à une

autre personne et de la nécessité de rapporter à la fin du traitement toutes les gélules non utilisées à la pharmacie;

- reçoit un carnet patient résumant les mesures à respecter dans le cadre du PPG, y compris pour les hommes et les femmes qui ne sont pas en âge de procréer;
- a rempli et signé un accord de soins.

Accord de soins et carnet de suivi

Un accord de soins remis par le cancérologue ou spécialiste référent est signé par le patient à l'instauration du traitement. Cet accord de soins signé est obligatoire pour la dispensation du vismodégib par le pharmacien hospitalier.

Un carnet de suivi est également remis au patient à l'instauration du traitement. Il est rempli par le médecin et vérifié par le pharmacien.

Prévention des grossesses

Les informations vis-à-vis du risque tératogène sont délivrées en début de traitement par le médecin cancérologue ou spécialiste référent. Les professionnels de santé veillent par la suite à ce que les patient(e)s respectent les précautions exigées et que les conditions permettant la prescription du vismodégib vis-à-vis de ce risque sont toujours remplies.

Les mesures de minimisation de risque liées à la tératogénicité du vismodégib qui sont listées dans son AMM doivent être mises en oeuvre. Elles précisent les conditions du programme de prévention de la grossesse devant être remplies par toute patiente traitée par vismodégib et les méthodes de contraception adaptées, à moins de pouvoir certifier que celle-ci est dans l'impossibilité de procréer, ainsi que les conditions devant être remplies par les patients masculins traités par vismodégib ayant des rapports sexuels avec une femme enceinte ou susceptible de procréer.

Les femmes en âge de procréer doivent obligatoirement faire un test sanguin de grossesse toutes les quatre semaines (dans les 7 jours précédant chaque délivrance).

Il est essentiel d'informer les femmes en âge de procréer qu'il est important d'utiliser une contraception recommandée durant le traitement et pendant les 24 mois qui suivent leur dose finale.

À moins de s'engager à n'avoir aucune relation sexuelle (abstinence), elles devront utiliser simultanément deux formes recommandées de contraception, dont une méthode barrière.

Les femmes en âge de procréer dont les menstruations sont irrégulières ou interrompues doivent

suivre toutes les recommandations de contraception efficace. En raison d'un risque d'efficacité contraceptive réduite, il ne faut pas prescrire de contraceptifs stéroïdiens.

Les hommes traités par vismodégib doivent être informés que le vismodégib est excrété dans le sperme. Pour éviter toute exposition potentielle du fœtus pendant la grossesse, un patient de sexe masculin doit toujours utiliser un préservatif (avec spermicide si possible), même après une vasectomie, lors des rapports sexuels avec une partenaire durant le traitement par vismodégib et pendant les 2 mois qui suivent sa dose finale.

Les hommes ne doivent pas effectuer de don de sperme durant le traitement par vismodégib et pendant les 2 mois qui suivent leur dose finale.

Méthodes de contraception recommandées : les patients doivent utiliser une méthode mécanique (préservatif masculin avec spermicide ou diaphragme avec spermicide) associée à une forme de contraception hautement efficace (injection hormonale retard ou dispositif intra-utérin ou stérilisation tubaire ou vasectomie). Les patients doivent être conseillés individuellement sur le moyen de contraception qui leur est le plus approprié.

Fertilité : la fertilité masculine et féminine peut être compromise de manière irréversible par un traitement avec le vismodégib. De plus, des aménorrhées ont été observées dans des essais cliniques chez des femmes en âge de procréer. Des stratégies de préservation de la fertilité doivent être discutées, avant de démarrer un traitement par vismodégib.





MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un inhibiteur de la voie Hedgehog, les autres étiologies qu'un effet de l'inhibiteur Hedgehog ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer.

En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anticancéreux, le traitement peut être suspendu, et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures.

D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux relève du médecin cancérologue.

- 1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES
- 2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI
- 3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
- 4 TOXICITÉS CUTANÉES ET DES PHANÈRES
- 5 TROUBLES GÉNÉRAUX
- 6 EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES
- 7 ANOMALIES DU BILAN BIOLOGIQUE



1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives
Sécheresse cutanée et prurit	Base lavante sans parfum et de pH voisin de la peau (5,5) émollient
Dysgueusie et perte d'appétit	Des consultations de diététique, incluant un bilan nutritionnel et des conseils diététiques, peuvent être utiles

2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de détection
Toxicités cutanées et des phanères Diarrhées et nausées Crampes	-	■ Examen clinique mensuel
Dysgueusie et perte d'appétit	■ Sujet âgé (risque de dénutrition)	■ Surveillance vis-à-vis de signes de dénutrition
Hyponatrémie Élévation des enzymes hépatiques	-	■ Bilan biologique mensuel : - ionogramme sanguin - bilan hépatique

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent une prise en charge spécifique ou en raison de leur gravité potentielle. En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des effets indésirables est précisée par le cancérologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'inhibiteur Hedgehog face à la survenue d'un événement indésirable (par exemple, en cas d'éruptions cutanées ou d'anomalies du bilan biologique).

3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le Code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L.5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend¹.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'inhibiteur Hedgehog face à la survenue d'un événement indésirable (par exemple, en cas d'éruptions cutanées ou d'anomalies du bilan biologique).

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)

4 TOXICITÉS CUTANÉES ET DES PHANÈRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une sécheresse cutanée, un prurit et une alopécie peuvent survenir chez les patients recevant le vismodégib. L'alopécie est d'installation progressive. L'intensité est variable selon les individus, mais peut fréquemment aller jusqu'à une perte de plus de 50 % de la chevelure par rapport à la normale.

Des cas de carcinomes épidermoïdes cutanés (spinocellulaires) survenant chez des patients prenant du vismodégib ont été décrits². Cet effet rare mais grave serait lié à un effet paradoxal du vismodégib activateur de voies métaboliques des carcinomes épidermoïdes.

INFORMATION DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

L'utilisation des soins de dermocosmétologie associant une base lavante sans parfum de pH voisin de la peau (5,5) puis d'un émollient (crème hydratante) à appliquer une ou deux fois par jour est conseillée pour éviter les irritations de la peau.

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle d'une alopécie durant le traitement. Celle-ci peut être lentement réversible, voire persistante, à l'arrêt du traitement.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Le suivi dermatologique des patients doit être réalisé mensuellement, au moment de la consultation du cancérologue ou du spécialiste référent.



2. [AASI2013], [POULALHON2014], [SAINTES2015], [ZHU2014]



5 TROUBLES GÉNÉRAUX

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les patients recevant le vismodégib sont susceptibles de présenter une perte de poids associée à une dysgueusie et une perte de l'appétit, ainsi qu'une fatigue. Des diarrhées et des nausées peuvent aussi être associées à la prise du vismodégib mais celles-ci ont un retentissement clinique limité.

Ces événements surviennent généralement dans les 6 premiers mois de traitement. Ces effets peuvent être chroniques et cumulatifs. L'ensemble de ces effets peut altérer significativement l'état général du patient et nécessiter un arrêt de traitement.

La dysgueusie survient très fréquemment chez les patients recevant du vismodégib, en général dans les deux mois après l'instauration du traitement. Le retentissement clinique de cet effet indésirable est important et se traduit par une perte de poids associée à une dénutrition, a fortiori chez des patients âgés.

INFORMATION DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue quasi-systématique de ces effets indésirables susceptibles d'altérer leur qualité de vie. Une information du patient pourra permettre d'améliorer son ressenti vis-à-vis de ces effets indésirables et ainsi éviter un arrêt de traitement. Les patients doivent notamment être informés de l'impact clinique d'une éventuelle dysgueusie notamment sur leur alimentation.

Il est également préconisé de s'assurer que les patients ne soient pas isolés socialement ; l'entourage des patients devrait être informé de la même façon sur la survenue de ces effets indésirables et leurs conséquences.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une surveillance vis-à-vis de signes de dénutrition est recommandée. Des consultations de diététique, incluant un bilan nutritionnel et des conseils diététiques, peuvent être utiles.



6 EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les patients recevant le vismodégib sont susceptibles de présenter des crampes et des arthralgies qui surviennent fréquemment, généralement dans les 6 premiers mois de traitement, et sont généralement d'intensité modérée.

Des augmentations isolées des créatines kinases peuvent également s'observer, parfois de façon isolée (sans retentissement clinique).

INFORMATION DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle de crampes et arthralgies.



7 ANOMALIES DU BILAN BIOLOGIQUE

Des anomalies du bilan biologique telles qu'une élévation des enzymes hépatiques ou une hyponatrémie ainsi qu'une déshydratation peuvent survenir chez les patients recevant du vismodégib.

Il est recommandé de réaliser un suivi biologique mensuel comprenant un ionogramme sanguin et un bilan hépatique tout au long du traitement.





CONDUITES À TENIR

TOXICITES CUTANÉES ET DES PHANÈRES

ALOPÉCIE

>>> En cas d'alopecie, l'utilisation d'une perruque ou de prothèses capillaires ou un changement de coiffure peuvent être proposés.

LÉSIONS CUTANÉES

>>> En cas de lésions cutanées précancéreuses, une destruction de celles-ci est recommandée en prévention de l'apparition de carcinomes épidermoïdes cutanés. Il faut noter que des carcinomes épidermoïdes cutanés peuvent se développer sur le même site que le carcinome basocellulaire et, en l'absence de biopsie, être pris à tort pour une progression de la maladie cancéreuse initiale.

PRURIT

>>> En cas de prurit, la prise en charge de celui-ci repose sur l'utilisation de crème émolliente. Les antihistaminiques oraux sont également utiles dans cette situation. Les conditions sous-jacentes (xérose) doivent aussi être prises en charge.



TROUBLES GÉNÉRAUX

DYSGUEUSIE ET PERTE D'APPÉTIT

Hormis un arrêt du vismodégib, il n'existe pas de traitement de la dysgueusie. Celle-ci est lentement réversible après l'arrêt du traitement. Les facteurs aggravants doivent être recherchés et corrigés si possible (par exemple : mycose buccale, hyposialie liée à une irradiation antérieure).

DIARRHÉES ET NAUSÉES

La prise en charge de ces événements n'est pas spécifique et rejoint la conduite à tenir habituelle.



EFFETS MUSCULO-SQUELETTIQUES

CRAMPES

La prise en charge des crampes s'appuie sur un traitement antalgique. Les facteurs aggravants vis-à-vis d'une atteinte musculaire doivent être recherchés et corrigés si possible (un arrêt des statines est notamment préconisé).



ANOMALIES DU BILAN BIOLOGIQUE

En pratique, la conduite du traitement est peu fréquemment impactée par ces événements. Une anomalie biologique significative nécessite cependant un avis spécialisé sur la poursuite du traitement.





INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'inhibiteur Hedgehog, puis en cas de nouvelles coprescriptions. Du fait des nombreuses interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée, et un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement. Un thé-

saurus des interactions médicamenteuses est mis à la disposition des professionnels³.

Une information plus exhaustive sur l'ensemble des interactions médicamenteuses est disponible dans le résumé des caractéristiques produit (RCP⁴) des molécules (inhibiteur Hedgehog et traitements coprescrits).

- 1 INTERACTIONS PAR ADDITION ET/OU POTENTIALISATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE**
- 2 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES**

3. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le groupe de travail ad hoc et regroupées dans un thésaurus. Ce thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription. Il est disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

4. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>



1 INTERACTIONS PAR ADDITION ET/OU POTENTIALISATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE

MAJORATION DES MYOPATHIES

Les inhibiteurs Hedgehog sont responsables d'atteintes musculaires, pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse. Ce risque est majoré par l'association de l'inhibiteur Hedgehog à une autre molécule présentant ce risque, notamment les statines, les fibrates et les glucocorticoïdes.

2 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Certains médicaments sont susceptibles de modifier l'exposition thérapeutique de l'inhibiteur Hedgehog. La coprescription de ces molécules doit être évitée dans la mesure du possible, et les alternatives thérapeutiques, si elles existent, doivent être préférées.

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES
DE MODIFIER L'EXPOSITION
THÉRAPEUTIQUE À L'IPK

MÉDICAMENTS DONT LA
PHARMACOCINÉTIQUE
PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'IPK



MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER L'EXPOSITION THÉRAPEUTIQUE À L'IPK

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER L'EXPOSITION THÉRAPEUTIQUE À L'INHIBITEUR HEDGEHOG

Certains médicaments utilisés en association avec le vismodégib sont susceptibles d'augmenter l'exposition à l'inhibiteur Hedgehog, et ainsi d'augmenter l'incidence et/ou la sévérité des toxicités induites par ce dernier, notamment pour les effets dose-dépendants.

AUGMENTATION POSSIBLE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE L'INHIBITEUR HEDGEHOG

INHIBITEURS PUISSANTS CYP3A4

Jus de pamplemousse, amiodarone, inhibiteurs calciques, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, josamycine, télichromycine

INHIBITEURS PUISSANTS CYP2C9

Amiodarone, fluconazole, miconazole

INHIBITEURS PUISSANTS P-GP

Clarithromycine, érythromycine, azithromycine, amiodarone, vérapamil, ciclosporine, tacrolimus

Certains médicaments utilisés en association avec le vismodégib sont susceptibles de diminuer l'exposition à l'inhibiteur Hedgehog, et ainsi de diminuer l'efficacité clinique de ce dernier. Le retentissement clinique d'une interaction validée au plan pharmacocinétique n'est pas certain en l'absence d'une démonstration formelle.

DIMINUTION POSSIBLE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE L'INHIBITEUR HEDGEHOG

INDUCTEURS PUISSANTS CYP P450 Alcool

(en prise chronique), tabac, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, éfavirenz, évirapine, griséofulvine

INDUCTEURS PUISSANTS DE LA P-GP

(utilisation possible en respectant un intervalle de 6 ou 12 h avec la prise de l'inhibiteur Hedgehog) Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine



MÉDICAMENTS DONT LA PHARMACOCINÉTIQUE PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'IPK

MÉDICAMENTS DONT LA PHARMACOCINÉTIQUE PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'INHIBITEUR HEDGEHOG

Le vismodégib est susceptible d'influencer la pharmacocinétique des composés associés lors de coadministration. Chez les patients recevant un médicament à marge thérapeutique étroite, il est recommandé de prendre en compte ce risque.

AUGMENTATION POSSIBLE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DU SUBSTRAT PAR L'INHIBITEUR HEDGEHOG

SUBSTRATS OATP1B1

Bosentan, glibenclamide, répaglinide, valsartan, statines

SUBSTRAT DE LA BCRP

Rosuvastatine, pitavastatine, topotécan, sulfasalazine





ABRÉVIATIONS

- **AMM**: Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM**: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **CRPV**: Centre régional de pharmacovigilance
- **PPG**: Programme de prévention des grossesses
- **RCP**: Résumé des caractéristiques du produit





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit ERIVEDGE®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Vismodegib (ERIVEDGE®), laboratoire ROCHE, version 9.0, document mis à disposition par l'ANSM.
- Erivedge® (vismodegib) – Information importante pour une utilisation sûre, comprenant un programme de prévention de la grossesse, lettre aux professionnels de santé, ANSM, octobre 2013.

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base européenne de pharmacovigilance EUDRAVigilance (interrogation par l'ANSM).
- CredibleMeds : <https://www.crediblemeds.org/>
- Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) : <http://www.lecrat.org/>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

RECOMMANDATIONS

- Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics: american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2011;7(6):395-8.
- Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014;32(17):1840-50.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2500-10.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis V1.2015 [online]. 01/04/2015. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-Related Fatigue V2.2015 [online]. 22/01/2015. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-vi170.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v232-v243.

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aasi S, Silkiss R, Tang JY, Wysong A, Liu A, Epstein E, et al. New onset of keratoacanthomas after vismodegib treatment for locally advanced basal cell carcinomas: a report of 2 cases. *JAMA Dermatol* 2013;149(2):242-3.
- Basset-Seguín N, Hauschild A, Grob JJ, Kunstfeld R, Dreno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):729-36.
- Poulalhon N, Dalle S, Balme B, Thomas L. Fast-growing cutaneous squamous cell carcinoma in a patient treated with vismodegib. *Dermatology* 2015;230(2):101-4.
- Saintes C, Saint-Jean M, Brocard A, Peuvrel L, Renaut JJ, Khammari A, et al. Development of squamous cell carcinoma into basal cell carcinoma under treatment with Vismodegib. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):1006-9.
- Zhu GA, Sundram U, Chang AL. Two different scenarios of squamous cell carcinoma within advanced Basal cell carcinomas: cases illustrating the importance of serial biopsy during vismodegib usage. *JAMA Dermatol* 2014;150(9):970-3.



GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **FINZI Jonathan**, responsable de projet, Recommandations et Bon Usage du Médicament
- **MOREL Daphné**, interne en pharmacie, Recommandations et Bon Usage du Médicament

GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué par l'INCa pour élaborer les recommandations sur la prévention et la gestion des toxicités des inhibiteurs de BRAF/MEK, des inhibiteurs de la voie Hedgehog, des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR et des inhibiteurs de l'ALK.

- **BOUDOU-ROUQUETTE Pascaline**, oncologue médical, hôpital Cochin, Paris
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, hôpital Nord, Marseille
- **CLAIRAZ-MAHION Béatrice**, pharmacien officinal, Châtenay-Malabry
- **CLÉMENT-DUCHÊNE Christelle**, pneumologue cancérologue, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy
- **DELUBAC Hugo**, médecin généraliste, Arles
- **DRENO Brigitte**, dermatologue cancérologue, CHU, Nantes
- **DUBOIS Elianne**, infirmière, centre Georges-François-Leclerc, Dijon
- **DUTRIAUX Caroline**, dermatologue cancérologue, CHU, Bordeaux
- **GIRARD Nicolas**, pneumologue cancérologue, hôpital Louis-Pradel, Lyon
- **JEUDY Géraldine**, dermatologue cancérologue, CHU, Dijon
- **LABROSSE Hélène**, pharmacien, réseau Espace Santé-Cancer, Lyon
- **LAGRANGE Aurélie**, médecin généraliste, centre Georges-François-Leclerc, Dijon
- **MASSIANI Marie-Ange**, pneumologue cancérologue, hôpital Curie, Saint-Cloud
- **MONZAT Doreya**, pharmacien, OMEDIT Haute-Normandie, Rouen
- **PAQUES Michel**, ophtalmologiste, hôpital des Quinze-Vingts, Paris
- **QUILLET Alexandre**, médecin pharmacovigilant, CHU, Poitiers
- **THOMAS Luc**, dermatologue cancérologue, Hospices civils de Lyon, Lyon
- **TOURNAMILLE Jean-François**, pharmacien hospitalier, CHU, Tours

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité ANSM
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SCEMAMA Olivier**, responsable de département, Recommandations et Bon Usage du Médicament
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction Recommandations, Médicament et Qualité de l'Expertise
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Recommandations et Bon Usage du Médicament

PANEL DE RELECTEURS

- **AUBIN François**, dermatologue, CHU de Besançon, Besançon, Franche-Comté
- **BEYLOT-BARRY Marie**, dermatologue, hôpital Saint-André, Bordeaux, Aquitaine

- **BONNIAUD Bertille**, dermatologue, CHU Dijon, Dijon, Bourgogne
- **BREILH Dominique**, pharmacien, CHU de Bordeaux, Pessac, Aquitaine
- **BRIGANT Fanny**, dermatologue, CH de Saint-Quentin, Saint-Quentin, Picardie
- **CHARLES Julie**, dermatologue, CHU de Grenoble, Grenoble, Rhône-Alpes
- **DADBAN Ali**, dermatologue, CHU Amiens, Amiens, Picardie
- **DALAC-RAT Sophie**, dermatologue, CHU Dijon, Dijon, Bourgogne
- **DALLE Stephane**, dermatologue, centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, Rhône-Alpes
- **DESMEDT Eve**, dermatologue, CHRU Lille, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **DINULESCU Monica**, dermatologue, CHU Pontchaillou, Rennes, Bretagne
- **DU THANT Aurélie**, dermatologue, CHRU de Montpellier, Montpellier, Languedoc-Roussillon
- **FAVORITI Hervé**, médecin généraliste, Caluire-et-Cuire, Rhône-Alpes
- **GEOFFROIS Lionnel**, oncologue médical, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy, Lorraine
- **GRANEL-BROCARD Florence**, dermatologue, CHU Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy, Lorraine
- **GUARINO Valentina**, pharmacien, CH Champagne Sud-Troyes, Troyes, Champagne-Ardenne
- **HERVIEU Alice**, dermatologue, centre Georges-François-Leclerc, Dijon, Bourgogne
- **ISAMBERT Nicolas**, oncologue médical, centre Georges-François-Leclerc, Dijon, Bourgogne
- **LEMARIGNIER Christelle**, pharmacien, Hôpitaux civils de Colmar, Colmar, Alsace
- **LITROWSKI Noémie**, dermatologue, hôpital Jacques-Monod, Le Havre, Haute-Normandie
- **LOGNOS Béatrice**, médecin généraliste, Saint-Georges-d'Orques, Languedoc-Roussillon
- **LORTAL Barbara**, pharmacien, institut Bergonié CLCC, Bordeaux, Aquitaine
- **MADELAINE Isabelle**, pharmacien, hôpital Saint-Louis, Paris, Île-de-France
- **MAINDRAULT GOEBEL Frédérique**, oncologue médical, hôpital Saint-Antoine, Paris, Île-de-France
- **MANSARD Sandrine**, dermatologue, CHU Estaing, Clermont-Ferrand, Auvergne
- **MODIANO Philippe**, dermatologue, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **MONTAUDIE Henri**, dermatologue, hôpital Archet, CHU de Nice, Nice, Provence-Côte d'Azur
- **M'SADEK Amel**, infirmière, centre Eugène-Marquis, Rennes, Bretagne
- **NAJI Monia**, dermatologue, CHU de Poitiers, Poitiers, Poitou-Charentes
- **OLLIVAUD Laurence**, dermatologue, hôpital Henri-Mondor et activité libérale, Créteil et Charenton-le-Pont, Île-de-France
- **PEUVREL Lucie**, dermatologue, CHU de Nantes, Nantes, Pays de la Loire
- **QUÉREUX Gaëlle**, dermatologue, CHU de Nantes, Nantes, Pays de la Loire
- **ROCHOY Michaël**, médecin généraliste, Outreau, Nord-Pas-de-Calais
- **SIBAUD Vincent**, dermatologue, Institut universitaire du cancer, Toulouse, Midi-Pyrénées
- **SICARD Jérôme**, pharmacien, Châlons-en-Champagne, Champagne-Ardenne
- **STEFAN Andreea**, dermatologue, CHU DE Caen, Caen, Basse-Normandie
- **TRUCHETET François**, dermatologue, CHR Metz-Thionville, Thionville, Lorraine
- **ZARAGOZA Julia**, dermatologue, CHU Trousseau, Tours, Centre-Val de Loire



PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

La méthode d'élaboration des recommandations ainsi que la doctrine pour l'analyse des liens d'intérêts des experts sont disponibles sur le site de l'INCa (www.e-cancer.fr).

Le nombre de patients ayant un cancer et recevant un anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon importante ces dernières années. Ce phénomène s'explique d'abord par un nombre croissant de molécules per os disponibles. Par ailleurs, la majorité des molécules per os qui sont arrivées sur le marché depuis 2001 appartiennent à la classe des thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La population prévalente des patients recevant un anticancéreux par voie orale augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement durant plusieurs années.

Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas des quelques molécules cytotoxiques, il n'y a le plus souvent pas d'équivalent injectable.

Au-delà d'une modalité d'administration différente, les anticancéreux per os sont le plus souvent des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique soit en première ligne de traitement. Certaines sont devenues le traitement de référence dans l'indication qu'elles traitent.

Pour autant, la fréquence des effets indésirables associés aux anticancéreux per os et leurs niveaux de gravité restent élevés. Les équipes hospitalières sont d'ailleurs fortement sollicitées par les patients pour faire face à ces toxicités qui apparaissent le plus souvent en ville. Les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) sont également concernés par la prise en charge de ces patients.

La diffusion de recommandations à tous les professionnels de santé susceptibles de rencontrer ces patients a pour objectifs de permettre de gérer plus efficacement les toxicités les moins graves, d'éviter le recours à certaines hospitalisations et d'orienter rapidement les patients nécessitant une prise en charge spécialisée en cas de toxicités plus importantes (notamment lorsqu'un arrêt de traitement ou une adaptation de la posologie peut être requis). L'amélioration de la tolérance devrait également être associée à une meilleure observance du traitement et de ce fait à une plus grande efficacité. En outre, ces recommandations devraient permettre d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire.

Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organes, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un inhibiteur de la voie Hedgehog.

Ce document propose des mesures à mettre en oeuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (résumés des caractéristiques produit et plan de gestion de risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail. Des contributions extérieures au groupe de travail et l'avis d'un panel de relecteurs ont également été collectés.

Les représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques, qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.

Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés à la classe des inhibiteurs de la voie Hedgehog. Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en charge spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM est répertorié dans le résumé des caractéristiques produit (RCP) des molécules, et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments⁵ ou sur le site de l'EMA⁶. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

5. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
6. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124