

Vismodégib (Erivedge®)

Mirjam C. Nägeli, Reinhard Dummer
Dermatologische Klinik UniversitätsSpital Zürich

Le carcinome basocellulaire (CBC) de la peau est la tumeur maligne humaine la plus fréquente en Europe. Il touche le plus souvent des patients de 60–80 ans [1]. Le risque à vie de CBC par habitant de Suisse est estimé à 30% [2]. Plus de 40% développeront de nouveaux CBC dans les 3 ans suivant leur premier diagnostic. Le CBC est à l'origine d'une morbidité considérable et l'un des cancers les plus «chers» dans le système de santé publique, ses coûts étant très élevés (voir plus loin) [3].

Cette tumeur fait preuve d'une infiltration destructrice locale, alors qu'une métastatisation est extrêmement rare. Les CBC surviennent de novo de préférence aux endroits exposés chroniquement à la lumière (visage, tête, cou, décolleté) sous l'effet des rayons UV, le plus important facteur de risque exogène [4]. D'autres facteurs de risque sont des irradiations fréquentes et l'exposition à l'arsenic. Des facteurs prédisposants génétiques sont importants, du fait que ce sont surtout les personnes à peau claire (type 1–2) qui sont concernées. Les CBC sont également plus fréquents et précoces dans les génodermatoses telles que le syndrome de Gorlin-Goltz ou le xeroderma pigmentosum.

Le diagnostic de CBC cutané est généralement posé par la clinique, mais doit être confirmé par l'histologie, ce qui n'est toutefois pas indispensable dans les CBC superficiels multiples ou le syndrome de Gorlin-Goltz.

Le traitement de choix est chirurgical avec contrôle histologique de la résection complète en tissu sain. La radiothérapie est une alternative adéquate chez les patients âgés (>60 ans). Elle est contre-indiquée dans le syndrome de Gorlin-Goltz. D'autres méthodes thérapeutiques, comme la cryothérapie, la thérapie photodynamique, l'imiquimod ou le 5-fluoro-uracile peuvent être envisagées dans les CBC multiples ou superficiels [5].

Le vismodégib (Erivedge®) est admis en Suisse depuis juin 2013 pour le traitement médicamenteux du CBC à un stade avancé. Il s'agit d'un inhibiteur homologue de Smoothened (SMO), qui bloque spécifiquement la voie de signalisation Hedgehog.

Mécanisme d'action

La voie de signalisation Hedgehog est capitale dans la carcinogenèse du CBC [6]. Tout au long du développement embryonnaire, elle contrôle la croissance et l'organogenèse. Chez l'adulte, cette voie est inactive dans les cellules normales, à l'exception des cellules capillaires, cutanées et souches [7]. Plus de 90% des CBC montrent une activation anormale de la voie de signalisation

Hedgehog. Le ligand Hedgehog peut se lier au patched-homologue-1 (PTCH), une protéine réceptrice transmembranaire qui inhibe le Smoothened (SMO), un activateur de la voie de signalisation. Dans les mutations du PTCH (comme dans le syndrome de Gorlin-Goltz et la plupart des CBC), par absence d'inhibition par le PTCH, il se produit une activation du SMO, et du même fait du facteur de transcription GLI1/2/3, par une série d'interactions protéiques, et une multiplication cellulaire incontrôlée. Le vismodégib (Erivedge®) est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog qui bloque spécifiquement le signal de multiplication dans les cellules mutées cancéreuses.

Résultats d'études et efficacité

En 2009, Von Hoff et al. ont publié dans une étude de phase I les résultats chez 33 patients traités par vismodégib. Dans cette étude de titration progressive de la dose, 18 ont présenté une rémission complète ou partielle de leurs CBC non résécables et/ou précédemment irradiés, parfois aussi métastatiques [8]. Les résultats d'une étude pivot de phase II effectuée dans le monde entier avec le vismodégib (ERIVANCE) ont été publiés dans le NEJM en 2012 [9]: ils ont montré une proportion de réponses de 30% chez les patients ayant des CBC métastatiques et de 43% chez ceux ayant des CBC à un stade avancé, mais localisés (Independent Review Analyse). La durée médiane de la réponse a été de 7,6 mois dans le premier cas et de 9,5 mois dans le dernier. L'analyse à 24 mois de l'étude ERIVANCE, qui a été présentée en novembre 2013 au congrès de la Society for Melanoma Research à Philadelphie, a montré des proportions de réponses de 48,5% (CBC métastatique) et 60,3% (CBC localement avancé) [10–12]. La durée médiane de réponse a été nettement plus longue que dans la première analyse, avec 14,8 mois pour le CBC métastatique et 26,2 mois pour le CBC localement avancé (Investigator's Analysis). Une étude de phase II, en double aveugle et contrôlée contre placebo avec le vismodégib dans le syndrome de Gorlin-Goltz, a pu montrer que ce médicament induisait une régression claire des CBC et avait également un effet préventif sur la genèse de nouveaux CBC [13].

A l'UniversitätsSpital Zurich, 22 patients ont pu être incorporés dans l'étude STEVIE (MO25616, safety study). Certains sont traités depuis plus de 2 ans par vismodégib. Le vismodégib est admis en Suisse depuis juin 2013 et pris en charge par les caisses depuis octobre de la même année.

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.

Indication

Le vismodégib est admis en Suisse pour le CBC localement avancé ou métastatique. Les critères ci-dessous peuvent être pris pour la définition:

1. CBC métastatique.
2. CBC localement avancé pour lequel des mesures chirurgicales ou la radiothérapie ne sont pas indiquées:
 - 2a. CBC multiples: status après exérèse de plusieurs (>5) CBC, si présents dans le cadre d'un syndrome génétique, comme la naevomatose basocellulaire (syndrome de Gorlin-Goltz) ou dans le xeroderma pigmentosum.
 - 2b. CBC d'un diamètre d'au moins 10 mm ou récidivant après 2 interventions thérapeutiques à visée curative (radiothérapie et/ou chirurgie), ou localisé à un endroit où une intervention à visée curative (radiothérapie et/ou chirurgie) laisserait des cicatrices défigurantes définitives. Les localisations problématiques à cet égard sont la partie centrale du visage et les oreilles, mais aussi les zones génitales, périanales ou périarticulaires (par ex. axillaire).
 - 2c. CBC à un stade très avancé lors de leur diagnostic, et pour lesquels l'imagerie diagnostique ou histologique révèle une invasion dans les structures voisines tels qu'os, nerfs ou muscles, et un traitement à visée curative (radiothérapie et/ou chirurgie) est problématique.
 - 2d. CBC déjà traités par chirurgie ou radiothérapie, et dont l'expansion tumorale est difficile à préciser, aussi bien par la clinique que par l'imagerie, en raison du traitement préalable.
 - 2e. CBC pour lesquels une radiothérapie est contre-indiquée.
3. CBC à un stade avancé chez des patients pour lesquels une opération ou une radiothérapie ne serait pas justifiable en raison d'une pathologie interne sous-jacente.

L'indication doit à notre avis être posée par un tumor-board interdisciplinaire.

Effets médicamenteux indésirables spécifiques

Les effets indésirables les plus fréquents du vismodégib sont crampes musculaires (71%), alopecie lentement progressive (65%), dysgueusie (53%), perte pondérale (50%) et fatigue (40%) [14, 15]. Ils ne représentent généralement aucune menace médicale et sont la plupart du temps bien contrôlables. Mais ils peuvent malgré tout considérablement amputer la qualité de vie, raison pour laquelle une information précise, un suivi rapproché et la motivation du patient sont absolument indispensables (fig. 1 ). Tous ces effets indésirables sont réversibles après l'arrêt de ce médicament.

Précautions

Ce médicament est tératogène. Les patientes ainsi traitées doivent pratiquer une double contraception (attention aux interactions avec les Cyp2C8, Cyp2C9, Cyp2C19) et ne peuvent envisager une grossesse que 24 mois après avoir arrêté le vismodégib. Les patients doivent utiliser des préservatifs jusqu'à 2 mois après avoir arrêté le vismodégib. Aucun don de sang ne peut se faire jusqu'à 24 mois après l'arrêt de ce traitement.

Admission, mode d'emploi, prix

Erivedge® (Roche) est admis sur le marché suisse depuis le 1^{er} octobre 2013. Le patient prend 1 capsule (à 150 mg) 1 fois par jour per os (aucune adaptation posologique nécessaire). Il doit y avoir une confirmation de prise en charge, l'ordonnance doit être renouvelée chaque mois.

	Avant traitement	Pendant traitement	Après traitement
		Au début après 14 jours, puis mensuel	(individuel, au moins tous les 3 mois)
Anamnèse	✓		
Anamnèse médicamenteuse (attention aux interactions, voir information scientifique)	✓	✓	
Examen médical, avec poids	✓	✓	✓
Examen du carcinome basocellulaire	✓ (clinique & photo)*	✓ (clinique & photo)*	✓
Sang et biochimie • Electrolytes: Na, K • Tests hépatiques: bilirubine, phosphatase alcaline, ALT ou AST • Fonction rénale: créatinine, urée • Si crampes musculaires: créatine-kinase	✓	✓	Si indiqué
Surveillance et traitement des effets indésirables		✓	✓

* TC – si indiquée – toutes les 12 semaines

Figure 1

Suivi des patients traités par vismodégib.

Le prix de ce médicament est de CHF 7937.60 pour 28 pièces (soit CHF 283.50/jour).

Remarques critiques

Les effets indésirables de ce traitement sont discrets, il est vrai, mais leur association ampute la qualité de vie. Nous prévoyons donc que surtout pour les patients ayant un syndrome génétique (traitement potentiellement à vie), des pauses thérapeutiques de plusieurs mois s'avéreront nécessaires. Les patients ayant un syndrome de Gorlin-Goltz surtout constatent sous vismodégib une amélioration rapide de leurs problèmes cutanés, et peuvent généralement savoir eux-mêmes quand ils doivent reprendre leur traitement après une interruption. Des pauses de 4–8 semaines ont été possibles dans l'étude STEVIE. Les crampes musculaires ont disparu quelques jours après l'arrêt du médicament, la dysgueusie par contre après 1–2 mois dans la plupart des cas.

Après une rapide régression des lésions, et si les effets indésirables persistent, les patients peuvent être enclins à interrompre leur traitement dès qu'ils sont satisfaits du résultat. Ils doivent être suivis de près et motivés à le poursuivre.

Une rémission complète a souvent été observée. Mais par la suite des récurrences peuvent se présenter dans la zone guérie, cicatrisée. Le vismodégib pourrait donc être utilisé comme prétraitement, pour réduire le champ opératoire. Cela doit cependant encore être vérifié dans des études contrôlées.

Correspondance:

Pract. med. Mirjam C. Nägeli
 Prof. Reinhard Dummer
 UniversitätsSpital Zürich
 Dermatologische Klinik
 Gloriastrasse 31
 CH-8091 Zürich
[mirjam.naegeli\[at\]jusz.ch](mailto:mirjam.naegeli[at]jusz.ch)
[reinhard.dummer\[at\]jusz.ch](mailto:reinhard.dummer[at]jusz.ch)

Références

- 1 Stacey SN, Sulem P, Jonasdottir A, et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2011;43(11):1098–103.
- 2 Dummer R. Treating basal-cell carcinoma in a real life Setting. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):572–3.
- 3 Dummer R, Karpova MB, Barysch MJ. Basal cell carcinomas: molecularly targeted therapies. *Expert Rev Dermatol.* 2009;4(4):355–69.
- 4 Pfeifer GP, You YH, Besaratinia A. Mutations induced by ultraviolet light. *Mutat Res.* 2005;571(1–2):19–31.
- 5 Hauschild A, et al. S2k Kurzleitlinie Basalzellkarzinom der Haut. *JDDG.* 2013;11(Sup.3):11–6.
- 6 Gailani MR, Stahle-Backdahl M, Leffell DJ, et al. The role of the human homologue of *Drosophila* patched in sporadic basal cell carcinomas. *Nat Genet.* 1996;14(1):78–81.
- 7 Tang JY, Marghoob AA. Emerging treatments and signaling pathway inhibitors. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(Sup.4):S14–8.
- 8 von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:1164–72.
- 9 Sekulic A, et al. Efficacy and safety of Vismodégib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366:2171–9.
- 10 Sekulic A. Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodégib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 12-month ERIVANCE BCC study update. *ESMO, Vienna, September 2012.*
- 11 Sekulic A, Oro A, et al. Efficacy and safety of the hedgehog pathway inhibitor Vismodégib in patients with advanced basal cell carcinoma (BCC): 18-month ERIVANCE BCC study update. *J Clin Oncol.* 2013;31(Sup:abstr 9037).
- 12 Sekulic A, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Vismodégib in Patients With Advanced Basal Cell Carcinoma (aBCC): 24-Month Update of the Pivotal ERIVANCE BCC Study. *Pigment Cell Melanoma Res.* 26; Abstract p.999 and poster.
- 13 Tang JY, Mackay-Wiggan JM, Aszterbaum M, Yauch RL, Lindgren J, Chang K, et al. Inhibiting the hedgehog pathway in patients with the basal-cell nevus syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2180–8.
- 14 Graham RA, Hop CE, Borin MT, et al. Single and multiple dose intravenous and oral pharmacokinetics of the hedgehog pathway inhibitor vismodégib in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(5):788–96.
- 15 Dreier J, Felderer L, Barysch M, Rozati S, Dummer R. Basal cell carcinoma: a paradigm for targeted therapies. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;91:14(10).