



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 décembre 2009

SOLARAZE 3 %, gel

Tube de 25 g (CIP : 349 080-3)

Tube de 50 g (CIP : 349 082-6)

ALMIRALL SAS

Diclofénac

Code ATC : D11AX18

Liste I

Date de l'AMM : 17 décembre 1998

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Diclofénac

1.2. Originalité

SOLARAZE est un gel de diclofénac à 3% formulé dans de l'acide hyaluronique.

1.3. Indication

« Traitement local des kératoses actiniques. »

1.4. Posologie

« Adulte :

SOLARAZE est appliqué localement 2 fois par jour en massant doucement.

La quantité nécessaire dépend de la taille de la lésion. Généralement, 0,5 g de gel (la taille d'un pois) suffit pour une lésion de 5 cm x 5 cm. La durée habituelle de traitement est de 60 à 90 jours.

Une efficacité supérieure a été observée pour des durées de traitement atteignant la limite supérieure de cette norme. La guérison complète ou l'efficacité thérapeutique maximale peuvent n'être observées que 30 jours après l'arrêt du traitement. Une posologie maximale de 8 g/j de gel ne doit pas être dépassée.

L'efficacité à long terme n'a pas été établie.

Sujet âgé :

Utiliser la même posologie que chez l'adulte.

Enfant :

La posologie recommandée et les indications n'ont pas été établies chez l'enfant. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

D : Médicaments dermatologiques
D11 : Autres préparations dermatologiques
D11A : Autres préparations dermatologiques
D11AX18 : Diclofénac

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

SOLARAZE est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique indiqué dans le traitement local de la kératose actinique.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Néant.

2.3. Thérapeutiques à même visée

Il s'agit des autres traitements disponibles dans le traitement de la kératose actinique :

Traitements médicamenteux :

- ALDARA (imiquimod) : non remboursable dans cette indication (avis de la commission du 26 novembre 2008 : SMR important)
- EFUDIX (5-fluorouracile)
- METVIXIA (aminolévulinate de méthyle dans le cadre d'un protocole de photothérapie dynamique).

ALDARA et METVIXIA ont des indications restreintes par rapport à celles d'EFUDIX et de SOLARAZE :

- ALDARA est un traitement de seconde intention des « kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés » ;
- METVIXIA est indiqué dans le « traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu ».

Traitements non médicamenteux : la cryothérapie (traitement de référence lorsque les lésions ne sont pas trop étendues), la radiothérapie, le laser CO₂ et le curetage électro-coagulation.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose principalement sur :

- deux études versus placebo déjà évaluées par la commission de la Transparence (avis du 19 décembre 2001) ;
- une étude nouvelle versus comparateurs actifs : 5-fluorouracile (5-FU) et cryothérapie.

3.1. Efficacité

3.1.1. Rappel des études versus placebo

Etude CT-1101-3¹

Etude randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'efficacité d'un gel de diclofénac à 3% formulé dans de l'acide hyaluronique (SOLARAZE) au placebo (gel d'acide hyaluronique) dans le traitement de la kératose actinique après 3 mois de traitement.

Les patients inclus étaient des adultes ayant à l'examen clinique au moins 5 lésions de kératose actiniques dans 1 à 3 blocs de 5x5 cm² localisés sur le front, la face, le cuir chevelu, le dos des mains. Les patients ne devaient pas avoir été traités depuis au moins 60 jours avant la randomisation.

¹ Wolf JE et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *International Journal of Dermatology* 2001; 40: 709-713

Les patients ont été traités soit par un gel de diclofénac à 3%, soit par placebo à la posologie de 0,5 g 2 fois par jour pendant 3 mois. Après les 3 mois de traitement, les patients ont été suivis pendant 1 mois supplémentaire.

Critères de jugement évalués à la fin de la période de suivi (J120) :

- pourcentage de patients avec disparition de toutes les lésions cibles initiales pour toutes les zones majeures du corps étudiées (TLNS² = 0) ;
- pourcentage de patients n'ayant aucune lésion (initiale ou nouvelle) pour toutes les zones majeures étudiées (CLNS³ = 0) ;
- appréciation globale par l'investigateur et par le patient en termes de pourcentage de d'« amélioration complète » (IGI⁴ = 4 et PGII⁴ = 4).

Résultats :

Un total de 120 patients a été inclus dont 118 ont débuté le traitement et 98 ont terminé l'étude. Vingt deux patients ont arrêté l'étude dont 14 traités par diclofénac (8 pour effets indésirables et 6 pour non observance au traitement) et 8 sous placebo (4 pour effets indésirables, 2 pour non observance au traitement et 2 pour retrait de consentement).

Les patients, principalement des hommes, étaient âgés de 65 ans en moyenne. Environ 85% des patients avaient une peau claire (niveaux I et II selon la classification de Fitzpatrick⁵). Les lésions de kératose actinique étaient majoritairement de sévérité légère à modérée selon le « Baseline Severity Index⁶ » et siégeaient principalement au front.

L'exposition moyenne au traitement a été de 74,2 jours ± 21,1 jours et de 72,9 jours ± 24,3 jours dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients chez lesquels les lésions initiales ont disparu à l'issue des 3 mois de traitement et de la période de suivi de 3 mois a été plus importante avec le diclofénac qu'avec le placebo (50% versus 20%, p<0,001).

Un résultat similaire a été observé en ce qui concerne le pourcentage de patients sans lésion (initiale ou nouvelle) et l'évaluation globale par le patient ou l'investigateur en termes de pourcentage de patients « complètement améliorés » (voir tableau 1).

² « Target Lesion Number Score »

³ « Cumulative Lesion Number Score » : « Target Lesion Number Score » + « New Lesion Number Score »

⁴ « Investigator's Global Improvement Index » et « Patient's Global Improvement Index » : score allant de -2 (aggravation significative) à +4 (amélioration complète).

⁵ La classification de Fitzpatrick est une méthode standardisée pour classer les types de peau, en fonction de leur couleur et de leur réponse (bronzage et coups de soleil) lors d'une exposition solaire.

I : peau blanche, très sensible ; toujours brûlé, jamais bronzé.

II : peau blanche, très sensible ; toujours brûlé, un peu bronzé.

III : peau blanche, sensible ; peu de coups de soleil, bronzage léger et uniforme.

IV : peau mate, modérément sensible ; peu de coups de soleil, bronzage facile.

V : peau mate, ne brûle pas, bronzage facile (méditerranéens bruns, asiatiques, arabes).

VI : peau noire, insensible ; aucun coup de soleil.

⁶ « Baseline Severity Index » : Echelle d'évaluation de la sévérité des lésions par l'investigateur (de 0 : pas de lésion par évaluation tactile ou visuelle à 3 : nombreuses lésions épaisses hypertrophiques et/ou florides clairement visibles et palpables avec une bordure bien délimitée). A noter qu'il n'est pas explicité la relation entre sévérité et cotation sur cette échelle.

Tableau 1 : Résultats sur les critères principaux d'efficacité à la fin de la période suivi (J120) (population ITT)

| Critères de jugement étudiés* | Diclofénac N = 59 | Placebo N = 59 | p |
|--|----------------------|-------------------|---------|
| Patients avec disparition complète des lésions cibles initiales (TLNS = 0) | 29 (50) | 12 (20) | < 0,001 |
| Patients sans aucune lésion (initiale ou nouvelle) (CLNS = 0) | 27 (47) | 11 (19) | < 0,001 |
| Evaluation par le patient : PGII = 4 | 24 (41) | 10 (17) | 0,001 |
| Evaluation par l'investigateur : IGI ⁸ = 4 | 27 (47) | 11 (19) | <0,001 |

* : exprimés en nombre et pourcentage de patients : n (%)

Note : La portée de ces résultats est limitée dans la mesure où :

- plusieurs critères de jugement principaux ont été évalués sans préciser sur quel critère était basé le calcul de l'effectif de l'étude et sans correction du risque α ;
- aucun examen histologique n'a été réalisé pour confirmer le diagnostic clinique et la disparition des lésions.

Etude CT-1101-04⁷

Etude randomisée, en double-aveugle ayant comparé l'efficacité du gel de diclofénac à 3% formulé dans de l'acide hyaluronique (SOLARAZE) au placebo (gel d'acide hyaluronique) dans le traitement de la kératose actinique après 1 ou 2 mois de traitement.

Les patients inclus étaient des adultes ayant un diagnostic clinique d'au moins 5 lésions de kératose actinique dans 1 à 3 blocs de 5x5 cm² localisés sur le front, la face, le cuir chevelu, le dos des mains. Les patients ne devaient pas avoir été traités depuis au moins 60 jours avant la randomisation

Les patients ont été répartis en 4 groupes : gel de diclofénac à 3% ou placebo pendant 1 mois et gel de diclofénac ou placebo pendant 2 mois à la posologie de 0,5 g deux fois par jour. Les patients ont été suivis pendant 1 mois après l'arrêt du traitement.

Les résultats concernant les groupes traités pendant 1 mois ne seront pas décrits dans la mesure où cette durée de traitement n'a pas été retenue par l'AMM.

Critères de jugement évalués à la fin de la période de suivi :

- pourcentage de patients avec disparition de toutes les lésions cibles initiales pour toutes les zones majeures du corps étudiées (TLNS = 0) ;
- pourcentage de patients n'ayant aucune lésion (initiale ou nouvelle) pour toutes les zones majeures étudiées (CLNS = 0) ;
- évaluation de l'épaisseur des lésions selon un score de 0 (lésion visible non palpable) à 3 (lésion hyperkératosique, >1 mm d'épaisseur) ;
- appréciation globale par l'investigateur et par le patient en termes de pourcentage de d' « amélioration complète » (IGI⁸ = 4 et PGII⁴ = 4).

⁷ Rivers J.K. et al. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 94-10

⁸ « Investigator's Global Improvement Index » et « Patient's Global Improvement Index » : score allant de -2 (aggravation significative) à +4 (amélioration complète).

Résultats :

Un total de 195 patients a été inclus dont 184 ont terminé l'étude. Parmi les arrêts d'étude, 8 ont été dus à des effets indésirables, 1 à la non-observance du traitement, 1 pour retrait de consentement et 1 pour un patient perdu de vue.

Les patients, principalement des hommes, étaient âgés de 67 ans en moyenne. Les patients avaient majoritairement une peau claire (niveaux I et II selon la classification de Fitzpatrick) mais la proportion de ces patients était plus faible dans le groupe diclofénac traité pendant 1 mois (61%) que dans les autres groupes (81 à 85%). Les lésions étaient essentiellement de sévérité légère à modérée et siégeaient principalement au front.

Le pourcentage de patients chez lesquels les lésions initiales ont disparu à l'issue de 2 mois de traitement et de la période de suivi de 3 mois a été plus importante avec le diclofénac qu'avec le placebo (33% versus 10%, $p < 0,0111$).

La supériorité du diclofénac par rapport au placebo a été également observée sur le pourcentage de patients sans lésion (initiale ou nouvelle), la réduction de l'épaisseur des lésions et l'évaluation globale par le patient ou l'investigateur en termes de pourcentage de patients « complètement améliorés » (voir tableau 2).

Tableau 2 : Résultats sur les critères principaux d'efficacité à la fin de la période suivi chez les patients traités pendant 2 mois (population ITT)

| Critères de jugement étudiés* | Traitement de 2 mois | | P |
|---|----------------------|-------------------|--------|
| | Diclofénac N = 48 | Placebo N = 49 | |
| Patients avec disparition complète des lésions cibles initiales (TNLS = 0) | 16 (33) | 5 (10) | 0,0126 |
| Patients sans aucune lésion (initiale ou nouvelle) (CLNS = 0) | 15 (31) | 5 (8) | 0,0214 |
| Score épaisseur des lésions = 0 | 12 (25) | 3 (6) | 0,0340 |
| Evaluation par le patient : PGII = 4 | 14 (29) | 5 (10) | 0,0269 |
| Evaluation par l'investigateur : IGII = 4 | 15 (31) | 5 (10) | 0,0213 |

* : résultats exprimés en nombre et en pourcentage : n (%)

Note : La portée de ces résultats est limitée dans la mesure où :

- les groupes de traitement ont été multiples et le nombre de patients inclus dans chaque groupe faible, inférieur à celui de l'étude précédente dont les objectifs étaient les mêmes ;
- la différence attendue entre les groupes de 4 lésions afin de calculer l'effectif de l'étude n'est pas justifié ;
- aucun examen histologique n'a été réalisé pour confirmer le diagnostic clinique et la disparition des lésions à la fin de la période de suivi
- les critères de jugement ont été multiples sans correction du risque α .

3.1.2. Etude versus 5-FU et cryothérapie⁹

Il s'agit d'une étude pilote de phase IV, ouverte, randomisée, en simple aveugle, ayant comparé le gel de diclofénac à 3% au 5-FU en crème à 5% (EFUDIX) et à la cryothérapie chez des patients immunocompétents ayant des lésions de kératose actinique.

⁹ Stockfleth E. A randomized study of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronate base (SOLARAZE ® 3% gel) versus topical 5% 5-fluorouracil (Efudix® cream) versus liquid nitrogen cryotherapy in immunocompetent patients with actinic keratoses (Charité study code 01-2206). *Clinical Study Report. January 27, 2009*

Les patients inclus étaient des adultes atteints de kératose actinique légère à modérée depuis au moins 3 mois. Ils devaient avoir à l'examen clinique au moins 5 lésions de kératose actinique dans 1 à 3 blocs de 5x5 cm² localisés sur le front, la face, le cuir chevelu, le dos des mains.

Les patients ont été répartis en 3 groupes de traitement :

- gel de diclofénac à 3% appliqué 2 fois par jour pendant 3 mois
- 5-FU crème à 5% appliqué 2 fois par jour pendant 1 mois
- cryothérapie (azote liquide) en une session de 10 à 20 secondes renouvelable après 2 semaines en cas de persistance des lésions.

Dans les 3 groupes, l'efficacité du traitement a été évaluée 1 mois après la fin du traitement. Douze mois après la fin du traitement, en cas de persistance des lésions, un examen histologique a été pratiqué sur toutes les lésions suspectes afin d'exclure un carcinome.

Critères de jugement principaux : évaluation 1 mois après la fin du traitement du pourcentage de patients ayant une disparition complète clinique des lésions et du pourcentage de ceux ayant une disparition complète des lésions confirmée histologiquement. L'évaluation histologique a été réalisée à partir de biopsies de 4 mm et par 2 experts indépendants.

Résultats :

Un total de 75 patients a été inclus parmi lesquels 4 patients du groupe diclofénac ont arrêté prématurément l'étude (2 pour effets indésirables, 1 pour violation de protocole et 1 perdu de vue).

Les patients inclus, principalement des hommes, étaient âgés de 71 ans en moyenne. Ils avaient en majorité une peau claire (niveau I, II ou III selon la classification de Fitzpatrick) et avaient déjà reçu un traitement dans 68% des cas.

Un mois après l'arrêt des traitements, il a été observé une différence statistiquement significative entre les 3 groupes sur la disparition complète clinique des lésions ($p < 0,0001$) et sur la disparition complète des lésions confirmée histologiquement ($p = 0,0022$) (voir tableau 3).

Tableau 3 : Résultats cliniques et histologiques 1 mois après la fin du traitement (population ITT)

| Critères de jugement étudiés* | Diclofénac N = 25 | 5-FU N=25 | Cryothérapie N = 25 | P |
|--|----------------------|--------------|------------------------|----------|
| Disparition clinique complète des lésions | 12 (48) | 15 (60) | 2 (8) | < 0,0001 |
| Disparition histologique complète des lésions | 19 (76) | 17 (68) | 11 (44) | 0,0022 |

* : résultats exprimés en nombre et en pourcentage : n (%)

Note :

- Le nombre de patients inclus dans l'étude est faible et n'a pas été calculé à partir d'une hypothèse statistique.
- Deux critères de jugements principaux ont été choisis sans correction du risque α .
- L'analyse statistique de ces résultats ne comporte pas de comparaison des groupes pris deux à deux.
- Les résultats entre évaluation clinique et histologique ne sont pas concordants, ce qui pose le problème de la validité des critères d'évaluation, notamment l'évaluation histologique des lésions qui n'a porté que sur une lésion pour chaque patient.
- Les résultats obtenus avec la cryothérapie paraissent très faibles au regard des résultats obtenus en pratique (problème d'appréciation de l'aspect clinique des lésions, temps d'application de l'azote liquide trop faible ?).

Par conséquent, cette étude ne permet pas d'apprécier l'efficacité du diclofénac par rapport au 5-FU et à la cryothérapie.

3.2. Tolérance

Etudes versus placebo :

Dans les deux études versus placebo, les événements indésirables les plus fréquents avec le diclofénac ont été : prurit (55% et 36%), sécheresse de la peau (36% et 27%), rash (33% et 34%), autres événements indésirables au site d'application (34% et 23%).

Ces événements indésirables ont été également observés avec le placebo (gel d'acide hyaluronique) : prurit (49% et 59%), effets indésirables au site d'application (20% et 19%), sécheresse de la peau (17% et 19%) et rash (15% et 29%).

La sévérité de ces événements indésirables a été considérée comme légère dans la majorité des cas. Toutefois, dans l'étude CT-1101-04, 7 patients du groupe diclofénac ont rapporté 10 événements indésirables sévères (prurit, fourmillement, alopecie, dermatite de contact, œdème et rash) dont 6 ont été considérés comme imputables au traitement.

Etude versus 5-FU et cryothérapie :

Au total, 13 événements indésirables ont été rapportés par 12 patients. La répartition et la nature de ces événements indésirables sont les suivantes :

- diclofénac : 1 événement indésirable grave non lié au traitement, 2 événements indésirables locaux (inflammation cutanée) et 3 événements indésirables non graves (épididymite, carcinome squameux dans la zone traitée, alopecie) ; l'imputabilité au traitement de ces événements a été considérée comme non probable ou non imputable ;
- 5-FU : 4 événements indésirables locaux ont été rapportés (douleurs au niveau de la zone traitée, réactions inflammatoires au niveau du site traité) ; tous ces événements ont été considérés comme probablement liés au traitement ;
- cryothérapie : 2 patients ont rapporté une maladie de Bowen, non liée au traitement.

Résumé des caractéristiques du produit :

Parmi les effets indésirables les plus fréquents, les effets suivants sont également mentionnés : conjonctivite, éruption cutanée, hypertrophie cutanée, ulcères de la peau, hyperesthésie, hypertonie et paresthésies locales.

Il est précisé que le taux d'absorption systémique est faible, cependant l'application locale de grandes quantités de gel peut entraîner des effets systémiques y compris une hypersensibilité.

En conséquence, la prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents ou ayant un ulcère gastroduodéal en évolution, d'hémorragie ou d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale.

Pharmacovigilance :

L'analyse des données des PSUR couvrant les périodes du 25/11/2001 au 24/11/2006 et du 15/05/2007 au 14/05/2008 n'a pas donné lieu à la modification du profil des effets indésirables du diclofénac en gel.

3.3. Conclusion

L'efficacité du diclofénac à 3% dans un gel d'acide hyaluronique (2 applications par jour) a été évaluée versus placebo (gel d'acide hyaluronique) dans 2 études randomisées, en double aveugle chez des patients ayant des lésions de kératose actinique de sévérité légère à modérée, pour des durées de traitement de 1, 2 et 3 mois. La disparition complète des lésions a été observée chez 33% (versus 10% avec le placebo) des patients traités par

diclofénac pendant 2 mois et chez 50% (versus 20% avec le placebo) de ceux traités pendant 3 mois (différences statistiquement significatives). Des résultats du même ordre ont été obtenus sur les autres critères étudiés (absence de lésion nouvelle ou initiale, appréciation globale par le patient et par l'investigateur). Ces effets apparaissent comme modestes. Toutefois, la validité de ces résultats n'est pas assurée du fait de l'absence de justification ou de l'absence même des hypothèses statistiques concernant le calcul de l'effectif des études, de l'absence de correction du risque α pour tenir compte de la multiplicité des critères d'évaluation et de l'absence d'examen histologique pour confirmer le diagnostic et la disparition des lésions.

Le diclofénac en gel appliqué 2 fois par jour pendant 3 mois a été comparé au 5-FU en crème à 5% et à la cryothérapie dans une étude pilote, ouverte, randomisée, en simple aveugle chez 75 patients atteints de kératose actinique légère à modérée. En raison de biais méthodologiques importants, les résultats de cette étude ne sont pas interprétables.

Les événements indésirables les plus fréquents avec le diclofénac ont été observés chez 30 à 50% des patients. Il s'agit de réactions locales : prurit, sécheresse de la peau, réactions inflammatoires. Des réactions locales de type inflammatoire ont également été observées avec le 5-FU. La cryothérapie a été bien tolérée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les kératoses actiniques sont des lésions cutanées survenant sur les zones exposées au soleil, le plus souvent chez les personnes âgées. Il s'agit fréquemment de lésions multiples qui, en l'absence de traitement efficace, peuvent évoluer vers des carcinomes cutanés.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, bien qu'il s'agisse d'affections assez fréquentes, le fardeau induit par les kératoses actiniques est faible dans la mesure où leur évolution vers un carcinome épidermoïde est peu fréquente.

L'amélioration de la prise en charge des kératoses actiniques ne constitue pas un besoin de santé publique. Par ailleurs, il existe des alternatives non médicamenteuses et médicamenteuses.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératose actinique traités par SOLARAZE. Par ailleurs, l'impact sur la qualité de vie n'est actuellement pas documenté.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité SOLARAZE dans cette indication.

L'efficacité du gel de diclofénac à 3% versus placebo en termes de disparition complète des lésions à l'examen clinique est apparue modeste. Cependant, en raison de biais méthodologiques importants, le niveau de preuve de la démonstration de cette efficacité est faible. Les réactions locales (prurit, sécheresse, inflammation) ont été fréquentes, chez 30 à 50% des patients. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses qui ont montré leur efficacité.

Compte tenue des données disponibles, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ne peut être appréciée.

Le service médical rendu par SOLARAZE 3%, gel, est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

4.2.1. Stratégie thérapeutique

Il est recommandé de traiter toutes les kératoses actiniques car leur évolution est imprévisible. Un examen histologique doit être fait sur les lésions qui ne répondent pas au traitement. Le traitement de référence, lorsque les lésions de kératoses actiniques sont peu nombreuses, est la cryothérapie qui est simple, rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique.

En cas de doute avec un carcinome spinocellulaire, il faudra pratiquer un examen histologique avant la destruction des lésions à l'azote. Les kératoses multiples sont traitées par 5-FU en topique ou dermabrasion mécanique. Le 5-FU a l'inconvénient d'être irritant, ce qui ne favorise pas son observance alors qu'il doit être poursuivi pendant 3 à 4 semaines en moyenne. Lorsque les lésions sont de grande taille, la chirurgie est parfois utilisée ; elle peut être suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue. L'imiquimod, la vaporisation des lésions par laser CO₂, le curetage-électrocoagulation, la photothérapie dynamique peuvent également être des options thérapeutiques.

4.2.2. Place de la spécialité

En raison de sa forme topique, le gel de diclofénac à 3% pourrait avoir un intérêt, au même titre que le 5-FU, dans le traitement des formes étendues.

Cependant, son efficacité dans cette situation clinique ne peut être appréciée à partir des deux études versus placebo disponibles dans la mesure où d'une part, elles n'ont pas ciblé particulièrement des patients avec des lésions étendues et d'autre part, elles ont comporté des biais méthodologiques importants.

De plus, aucune étude n'a permis d'établir l'intérêt du gel de diclofénac à 3% en termes d'efficacité ou de tolérance ni par rapport aux autres thérapeutiques disponibles, en particulier le 5-FU, ni dans des situations ou populations particulières, ni en association à la cryothérapie.

Aucun bénéfice en termes de durée de traitement n'est apporté par cette spécialité puisque qu'un traitement de 2 à 3 mois avec une évaluation de l'efficacité 1 mois après le traitement est nécessaire contre 3 à 4 semaines de traitement avec le 5-FU.

En conséquence, compte tenu de ces éléments et de l'existence d'alternatives thérapeutiques qui ont démontré leur efficacité dans le traitement des kératoses actiniques, la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique ne peut être appréciée.

4.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.