
TROLAMINE, émulsion pour application cutanée

Avis sollicité par le Ministère du travail, des relations sociales, de la famille et de la solidarité, le Ministère de la santé et des sports et le Ministère du budget, des comptes publics et de la fonction publique le 11 juin 2009

AVIS DE LA HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- Avis favorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
 Avis défavorable pour la prise en charge à titre dérogatoire
-

AVIS DE L'AFSSAPS EN DATE DU 31 AOÛT 2009 (en annexe)

CONDITIONS DE L'AVIS

ALD concernée

Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique

Indication proposée à la prise en charge à titre dérogatoire

Traitement de l'érythème secondaire à des traitements radiothérapeutiques.

Spécialités concernées

Biafine : 0,670 g de Trolamine pour 100 g d'émulsion et excipients : stéarate d'éthylène glycol, acide stéarique, palmitate de cétyle, paraffine solide, paraffine liquide, perhydrosqualène, propylène glycol, huile d'avocat, alginate de trolamine et de sodium, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), arôme yerbatone, eau purifiée.

Trolamine biogaran : 0,670 g de Trolamine pour 100 g d'émulsion et excipients : stéarate d'éthylène glycol, acide stéarique, palmitate de cétyle, paraffine solide, paraffine liquide, perhydrosqualène, propylène glycol, huile d'avocat, alginate de trolamine et de sodium, sorbate de potassium, parahydroxybenzoate de méthyle sodé (E 219), parahydroxybenzoate de propyle sodé (E 217), arôme Campania, eau purifiée

Lamiderm : 0,670 g de Trolamine pour 100 g d'émulsion et excipients : monostéarate d'éthylène glycol, acide stéarique, palmitate de cétyle, paraffine solide, paraffine liquide légère, perhydrosqualène, huile d'avocat, propylène glycol, alginate de trolamine et de sodium, sorbate de potassium, parahydroxybenzoates de méthyle et de propyle sodés, parfum honélia (linalol, dipropylène glycol, lillial, hédione, lyral, salicylate de benzyle), eau purifiée.

Posologie et mode d'administration

La posologie usuelle est de 2 à 3 applications quotidiennes, régulièrement espacées, en faisant pénétrer par un léger massage.

Conditions de prescription et de délivrance

Sans objet.

Contre-indications

- Allergie connue à l'un des composants de la préparation.
- Plaie hémorragique.
- Lésion infectée.

Précautions d'emploi / Effets indésirables

- Précautions d'emploi :

Ce médicament n'est pas un protecteur solaire.

- Effets indésirables :

- Parfois douleurs modérées et transitoires de type picotement après application.
- Rare allergie de contact.
- Très rare cas d'eczéma de contact nécessitant l'arrêt immédiat du traitement.

Nombre de patients concernés

Selon le guide des procédures de radiothérapie externe 2007¹, 60% des 300 000 nouveaux cancers annuels nécessitent un traitement par radiothérapie externe, soit 180 000 nouveaux patients par an².

A titre indicatif, un érythème secondaire à la radiothérapie externe apparaît chez 80%³ des patientes irradiées pour cancer du sein.

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication concernée

Sans objet

Nécessité pour le laboratoire ou le fabricant de mettre en place un suivi particulier des patients

Sans objet

¹ Guide des procédures de radiothérapie externe (Société Française de Radiothérapie Oncologique, avec la participation de la Société Française de Physique Médicale, de l'Autorité de Sûreté Nucléaire, de la Haute Autorité de Santé et de l'Institut National du Cancer) 2007.

² B.Chauvet et al. Observatoire national de la radiothérapie : rapport de l'enquête conduite en 2008 sur l'année 2007. Cancer Radiothérapie 2009;13:466-470

³ Ribet et al. Intérêt d'un gel stérile anti-brûlure dans les radiodermites : résultats d'une étude comparative. Annales de dermatologie. 2008 ;HS 1:5-10.

ARGUMENTAIRE

1. Historique

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée à une spécialité à base de trolamine indiquée dans le traitement des érythèmes secondaires à des traitements radiothérapeutiques date de 1976.

2. ALD concernée

Les érythèmes secondaires à la radiothérapie surviennent essentiellement après irradiation des cancers du sein et des cancers ORL, plus rarement après irradiation des cancers thoraciques ou pelviens. Ils peuvent avoir un retentissement sur la qualité de vie des patients atteints de cancer et entraîner la suspension momentanée de la radiothérapie. Cette suspension momentanée pourrait avoir pour conséquence une diminution de l'efficacité de l'irradiation.

Les réactions cutanées induites par les radiations ionisantes peuvent évoluer vers des degrés de gravité élevée (voir échelle d'évaluation CTCAE version 3 ci-après). Elles provoquent dans un premier temps après environ 2 semaines d'irradiation une inflammation avec érythème, œdème, altération des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins dermiques. Elles sont plus fréquentes dans les zones de superposition tissulaire (plis, replis cutanés). Les réactions aiguës surviennent en général après 3 à 4 semaines d'irradiation. Les nécroses cutanées graves sont devenues exceptionnelles avec les techniques actuellement utilisées.

Les réactions cutanées sont liées à la dose totale de radiation délivrée, au type de fractionnement des doses, au volume irradié, à l'existence d'une chirurgie préalable, à l'utilisation d'une chimiothérapie et sont dépendantes de la susceptibilité individuelle du patient. Elles régressent après irradiation en 2 à 3 semaines, le plus souvent sans séquelles.

Échelle d'évaluation de la toxicité cutanée aiguë selon la CTCAE (Common toxicity criteria for adverse events) version 3 :

Grade 0 : Absence de toxicité

Grade 1 : Érythème débutant, épithéliite desquamative sèche

Grade 2 : Érythème modéré à intense, dépilation, œdème modéré, épithéliite exsudative limitée aux plis cutanés

Grade 3 : Épithéliite exsudative confluyente, ou en dehors des plis cutanés, œdème important, saignement provoqué par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée.

Grade 4 : Nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané dans les champs d'irradiation

Grade 5 : Décès

Stratégie thérapeutique^{4,5,6}

Les objectifs des traitements locaux des érythèmes secondaires à une radiothérapie sont l'allongement du délai d'apparition des érythèmes, la réduction de leur intensité et/ou la diminution de leur durée.

⁴ Lorette G, Machet L. Radiation-induced skin toxicities: prevention, treatment. *Cancer Radiother.* 2001;5:116-20.

⁵ Bolderston et al. Supportive care guidelines group of cancer care Ontario program in evidence-based care. The prevention and management of acute skin reactions related to radiation therapy: a systematic review and practice guideline. *Support Care Cancer* 2006;14:802–817.

⁶ Chargari et al. Intérêt des applications cutanées en cours de radiothérapie pour la prévention et le traitement des épithéliites radio-induites. *Cancer/Radiothérapie.* 2009;13:259-266.

Les patients doivent appliquer des consignes d'hygiène cutanée pendant toute la durée de la radiothérapie, notamment le nettoyage de la peau à l'eau tiède et au savon avant chaque séance de radiothérapie.

La prévention de l'érythème fait appel à l'application d'un émollient le moins allergisant possible et maintenant un bon degré d'hydratation de la couche cornée. L'action de l'émollient est superficielle, cependant importante pour contribuer à la protection de la peau et à l'amélioration du confort facilitant l'acceptation du traitement radiothérapeutique par le patient.

Place de la trolamine dans la stratégie thérapeutique

A ce jour, seule la trolamine a obtenu une AMM dans le traitement des érythèmes secondaires à une radiothérapie. Il n'existe pas d'autre émollient ayant une AMM dans cette indication.

Par ailleurs, les dermocorticoïdes sont souvent utilisés hors AMM dans le traitement curatif des érythèmes secondaires à une radiothérapie sans qu'il n'existe de preuve formelle de leur efficacité (prescription conjointe d'un émollient) et avec un profil de tolérance souvent discutable (majoration de la toxicité cutanée de la radiothérapie avec certains dermocorticoïdes).

Différentes études ont été réalisées depuis 1973 comparant la trolamine à des traitements locaux les plus fréquemment utilisés : notamment, dermocorticoïdes, *Aloe Vera* ou AQUAPHOR, Pommade au Calendula par Digestion BOIRON, vaseline, LIPIDERM (émulsion hydratante cosmétique), gel stérile à base d'eau thermale (dispositif médical Avène).

Rappel des études examinées par la Commission de la Transparence

- **Etude Spitalier (1973, non publiée)**

Cette étude a comparé chez 90 patientes l'efficacité de BIAFINE à celle de 2 comparateurs (pommade n°1 à base d'huiles contenant vitamines A, D, B6 et cicatrisant et pommade n°2 à base de dermocorticoïdes) dans le traitement des réactions cutanées provoquées par la radiothérapie. Le critère principal de jugement était le niveau de sévérité de la réaction cutanée immédiate après application des traitements. Pour chaque patient, le niveau de sévérité maximale de la réaction cutanée immédiate a été évalué quelque soit le moment de l'étude.

En l'absence de comparaison statistique intergroupe, les résultats ne permettent pas de préciser l'éventuelle quantité d'effet de BIAFINE.

- **Etude Fisher (2000⁷)**

Cette étude a comparé l'efficacité de BIAFINE à celle d'un « traitement de soutien » (*Aloe Vera* ou AQUAPHOR ou non précisé) ou à l'absence de traitement sur les réactions cutanées induites par la radiothérapie du cancer du sein chez 185 patientes.

Le critère principal de jugement était la prévention des dermatites, mesurée toutes les semaines à partir des échelles, dites « RTOG » (Radiation Therapy Oncology Group) et « ONS » (Oncology Nursing Society) mesurant le niveau de toxicité de la peau.

Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre le groupe BIAFINE et le groupe « traitement de soutien » utilisant des comparateurs ne disposant pas d'AMM.

- **Etude Fenig (2001⁸)**

Cette étude a comparé chez 75 patientes les effets de BIAFINE à ceux de LIPIDERM (émulsion hydratante cosmétique) dans la prévention des radiodermatites consécutives à une radiothérapie du cancer du sein. Le traitement débutait 10 jours avant le début de la radiothérapie et durait jusqu'à 10 jours après la fin du traitement. Le critère principal de jugement était « le succès global du traitement déterminé à partir du niveau de traitement requis et du nombre d'écarts à la radiothérapie » (critère

⁷ Fisher et al. Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation : radiation therapy oncology group (RTOG) Fisher J et al. Int J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2000 ; 48 (5) : 1307-1310.

⁸ Fenig et al. Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial Fenig E et al. Oncology reports. 2001;8:305-309.

composite incluant 8 critères de jugement objectifs et subjectifs). Aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements.

- **Etude Elliott (2006)⁹**

Cette étude a évalué l'efficacité de la trolamine (BIAFINE) sur les érythèmes secondaires à des traitements radiothérapeutiques de la tête et du cou. Au total, 547 patients ont été inclus ; les résultats n'ont pas mis en évidence de supériorité entre les groupes traités par trolamine (en préventif et curatif) et le groupe traité par la prise en charge habituelle (variable selon les centres de radiothérapie).

- **Etude Nizri (non publiée, 2007)**

Cette étude en simple aveugle (investigateur en aveugle) a comparé chez 55 patients l'application de BIAFINE à celle de la vaseline. Les patients inclus étaient traités par radiothérapie pour carcinome épidermoïde des voies aériennes et digestives supérieures localement avancé et non métastasé.

La durée de la radiothérapie a été en moyenne de 49,5 jours pour la population évaluable. La durée du traitement a été de 113 jours.

Le critère de jugement principal était l'efficacité anti-érythémateuse observée par un investigateur et mesurée par un score de sévérité d'érythème à J0 et J57. Les résultats étaient exprimés pour chaque patient par la différence entre le score à J0 et J57.

Le score de sévérité de l'érythème à l'inclusion (J0) était comparable entre les 2 groupes de traitement. A J57 le score de sévérité de l'érythème était plus élevé dans le groupe vaseline. L'analyse comparative des groupes BIAFINE et vaseline réalisée en termes d'évolution de la sévérité de l'érythème entre J0 et J57 (appréciée par l'investigateur) montrait que la sévérité de l'érythème était atténuée par la BIAFINE.

Nouvelles études :

- **Etude Szumacher (2001)¹⁰**

Cette étude non comparative a évalué l'efficacité d'une émulsion de trolamine (BIAFINE) dans la prévention des dermatites de grade 2 chez des patientes ayant un cancer du sein traité par radiothérapie et par une chimiothérapie concomitante. Au total, 60 patientes ont été incluses. Le traitement a débuté dès la première séance de radiothérapie et a été poursuivi 15 jours après la fin de la radiothérapie ; il consistait en une application quotidienne de BIAFINE. La chimiothérapie adjuvante était le plus souvent du cyclophosphamide, du méthotrexate et du 5-FU (CMF), certaines patientes recevaient en plus du tamoxifène. Il a été observé chez la majorité des patientes une épithéliite de grade 2 malgré l'application de trolamine.

- **Etude Pommier (2004)¹¹**

Cette étude de phase III randomisée en simple aveugle a comparé l'efficacité de la trolamine (BIAFINE) à celle de la Pommade au Calendula par Digestion BOIRON en termes de prévention des érythèmes secondaires à des traitements radiothérapeutiques dans le cancer du sein.

Au total, 254 patientes ont été incluses (126 dans le groupe calendula, 128 dans le groupe trolamine). Le traitement débutait dès la première séance de radiothérapie et était poursuivi jusqu'à la fin du traitement, à raison d'au moins deux applications par jour. L'incidence des dermatites aiguës de grade 2 et plus (critère principal) a été moins fréquente dans le groupe traité par la pommade au Calendula que dans le groupe traité par la trolamine. Cependant, la pommade au Calendula qui n'a pas l'AMM dans l'indication visée, a été plus difficile à appliquer que la BIAFINE (critère secondaire).

⁹ Elliott et al. Phase III Trial of an emulsion containing trolamine for the prevention of radiation dermatitis in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of radiation therapy oncology group trial 99-13. J Clin Oncol. 2006;24:2092-2097.

¹⁰ Szumacher et al. Phase II study assessing the effectiveness of BIAFINE cream as prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2001;51 (1):81-86.

¹¹ Pommier et al. Phase III randomized trial of Calendula officinalis compared with trolamine for preservation of acute dermatitis during irradiation for a breast cancer. J Clinical Oncol 2004;2 (8):1447-1453.

- **Etude Ribet (2008)¹²**

Cette étude de phase III randomisée ouverte a comparé l'efficacité d'un gel stérile à base d'eau thermale (dispositif médical, Avène) à celle d'une émulsion de trolamine (BIAFINE) dans la prévention de la radiodermite chez des patients adultes ayant un cancer du sein (n=61) ou de la sphère ORL (n=8) et traitées par radiothérapie. La durée de la radiothérapie était de 6 semaines. Le traitement débutait dès le début de la radiothérapie et était poursuivi pendant 10 semaines, à raison de 5 applications par jour. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux traitements en termes d'intensité de la radiodermite ou de délai médian d'apparition d'un prurit.

Au total, l'ensemble des études disponibles apportent des arguments en faveur de l'utilisation des émoullients dans la prise en charge (prévention, traitement) des érythèmes secondaires à des traitements radiothérapeutiques, sans en avoir formellement démontré l'efficacité. Aucune différence n'a pu être établie entre les différents émoullients. Aucun émoullient n'est actuellement remboursable aux assurés sociaux.

Il n'existe pas de recommandations consensuelles précisant la stratégie thérapeutique des manifestations aiguës cutanées induites par la radiothérapie.

Selon les experts, l'application d'un émoullient est utile pour atténuer la sensation de brûlure occasionnée par la radiothérapie. En effet, elle contribue à la protection de la peau et à l'amélioration du confort, facilitant ainsi l'acceptation du traitement radiothérapeutique. De plus, l'application de l'émoullient pourrait contribuer à éviter une éventuelle suspension momentanée de la radiothérapie qui aurait pour conséquence une diminution de l'efficacité de l'irradiation.

Il n'existe pas d'alternative à la trolamine appropriée au traitement de l'érythème secondaire à un traitement radiothérapeutique. Or la prise en charge des lésions cutanées induites par la radiothérapie est indispensable aux patients.

Elle doit être prescrite avec prudence compte tenu des réactions allergiques observées avec ce médicament parfois difficiles à différencier des réactions post radiothérapeutiques.

¹² Ribet et al. Intérêt d'un gel stérile anti-brûlure dans les radiodermites : résultats d'une étude comparative. Annales de dermatologie. 2008;HS1:5-10.