



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

ALDARA 5%, crème

Boîte de 12 sachets de 250 mg (CIP : 349 204-4)

Laboratoire MEDA PHARMA

Imiquimod

Code ATC : D06BB10

Liste I

Date de l'AMM : 18 septembre 1998 (procédure centralisée)

Modification de l'AMM :

- 13 juillet 2004 (extension d'indication aux carcinomes baso-cellulaires)
- 24 avril 2007 (extension d'indication aux kératoses actiniques)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication :

« 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 »

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Imiquimod

1.2. Indications

« Imiquimod est indiqué pour le traitement topique des :

- Verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte.
- Petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte. »

Extension d'indication :

« 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. »

1.3. Posologie et mode d'administration

« Verrues génitales externes de l'adulte : la crème à l'imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple le lundi, le mercredi et le vendredi ou le mardi, le jeudi et le samedi) avant l'heure normale du coucher et doit rester au contact de la peau pendant 6 à 10 heures. Le traitement par la crème à l'imiquimod doit être poursuivi jusqu'à disparition des verrues génitales ou péri-anales visibles ou pendant une durée maximale de 16 semaines par épisode de verrues.

Carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte : appliquer la crème à l'imiquimod pendant 6 semaines 5 fois par semaine (par exemple, du lundi au vendredi), avant l'heure normale du coucher, et la laisser au contact de la peau pendant une huitaine d'heures.

Kératoses actiniques de l'adulte : le traitement doit être initié et suivi par un médecin. La crème à l'imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple, lundi, mercredi et vendredi) pendant 4 semaines avant l'heure du coucher et rester en contact pendant une huitaine d'heures. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour couvrir toute la zone à traiter. La disparition de la kératose doit être évaluée 4 semaines après la période de traitement. La dose maximale recommandée est de 1 sachet. La durée de traitement maximum recommandée est de 8 semaines. Une interruption du traitement doit être envisagée si les réactions inflammatoires locales se développent ou si une infection est observée au site d'application. Dans ce dernier cas il est nécessaire de prendre des mesures appropriées. Même en cas d'oubli ou de périodes de repos, le traitement ne doit pas être étendu au-delà de 4 semaines. Si la réponse des lésions traitées est incomplète lors de l'examen de suivi à 4-8 semaines consécutif à la deuxième période de traitement, un autre traitement doit être envisagé. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

D : Médicaments dermatologiques
D06 : Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique
D06B : Chimiothérapie à usage topique
D06BB : Antiviraux
D06BB10 : Imiquimod

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ALDARA est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique indiqué chez l'adulte en traitement local des verrues génitales et péri-anales externes, des petits carcinomes basocellulaires superficiels et de certaines kératoses actiniques.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres médicaments appartenant à une autre classe pharmaco-thérapeutique et utilisés dans le traitement de la kératose actinique :

- EFUDIX (5-fluoro-uracile) : indiqué dans les kératoses préépithéliomateuses
- METVIXIA (photothérapie dynamique) non remboursé dans la kératose actinique (SMR important dans cette indication : avis du 28 mars 2007) : indiqué dans les kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.

Autres traitements non médicamenteux : la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), la radiothérapie, le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Parmi l'ensemble des études fournies par le laboratoire, seules les études de phase III, versus placebo et comparateur actif ayant utilisé le schéma posologique retenu par l'AMM seront décrites ci-après :

- 2 études versus placebo avec une phase de prolongation à 1 an
- 1 étude versus 5-FU et cryothérapie.

3.1.1. Etudes versus placebo

Etudes 1473-IMIQ et 1487-IMIQ

Etudes de phase III versus placebo (excipient), randomisées, en double-aveugle ayant comparé l'imiquimod 5% au placebo chez des patients adultes atteints de kératose actinique au niveau de la tête ou du cou.

Principaux critères d'inclusion :

- âge : 18 ans ou plus.
- lésions de kératose actinique typiques (4 à 8 pour l'étude 1473-IMIQ et 5 à 9 pour l'étude 1487-IMIQ), visibles, mais discrètes, non hyperkératosiques et non hypertrophiques,

localisées au cuir chevelu ou à la face (mais pas les deux), et représentant une surface contiguë de traitement de 25 cm².

- diagnostic clinique fait par un dermatologue qualifié et, pour l'étude 1487-IMIQ, confirmation par examen anatomo-pathologique (biopsie de 3 à 4 mm réalisée avant traitement) sur une lésion représentative. Les prélèvements étaient lus par deux dermato-anatomopathologistes ignorant le traitement reçu dans un laboratoire centralisé, à l'aide d'une définition standard prévue au protocole. En cas de désaccord, un diagnostic consensuel était recherché.
- aucun traitement d'autres lésions de kératose actinique éventuelles hors de la zone étudiée avant la fin de l'étude.

Critères de non-inclusion :

- traitement antérieur par imiquimod sur la zone étudiée ;
- traitements systémiques antérieurs suivants : anti-cancéreux, rétinoïdes (dans les 6 mois précédant l'inclusion) ; interférons ou inducteurs d'interférons, immunomodulateurs, immunosuppresseurs, médicaments cytotoxiques ou possédant une toxicité organique majeure, médicaments d'exploration, corticoïdes (dans les 4 semaines précédant l'inclusion) ; vitamine A (dans les 2 semaines précédant l'inclusion) ;
- traitements topiques antérieurs en n'importe quel endroit de la tête ou de la face : PUVA thérapie, UVB thérapie, abrasion par laser, dermabrasion, peeling chimique (dans les 6 mois précédant l'inclusion) ; rétinoïdes, 5-FU, masoprocol, thérapie photodynamique (dans les 4 semaines précédant l'inclusion) ; cryodestruction ou chimiodestruction, excision chirurgicale, curetage, biopsie, corticoïdes, AINS (dans les 4 semaines précédant l'inclusion ou si cicatrisation non achevée).

Traitements comparés et schéma de l'étude :

- **imiquimod 5% crème** (sachets de 250 mg)
- **placebo (excipient).**

Application 3 fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi) avant le coucher pendant un premier cycle de 4 semaines puis 4 semaines de suivi sans traitement.

Evaluation des lésions 8 semaines après le début du traitement (à l'issue des 4 semaines de suivi) :

- Si les lésions traitées avaient totalement disparu, le patient était considéré comme ayant terminé l'étude.
- Si des lésions persistaient : second cycle de 4 semaines de traitement suivi de 4 semaines sans traitement. Les patients étaient revus après 16 semaines : si des lésions persistaient à la consultation, une évaluation finale était réalisée 4 semaines plus tard sans traitement complémentaire (semaine 20).

En cas d'intolérance locale, une fenêtre thérapeutique pouvait être décidée par l'investigateur, ne modifiant pas la durée des cycles thérapeutiques.

Critères de jugement principaux :

- proportion des patients ayant une disparition complète des lésions après le premier cycle de traitement ;
- proportion des patients ayant une disparition complète des lésions après la totalité du traitement (1 ou 2 cycles selon l'évolution clinique de chaque patient).

La disparition complète était définie comme l'absence clinique (et histologique dans l'étude 1487-IMIQ) de lésions de kératose actinique au niveau de la zone traitée.

Résultats :

▪ **Caractéristiques des patients inclus :**

Après randomisation, 246 patients ont été inclus dans l'étude 1473-IMIQ et 259 dans l'étude 1487-IMIQ.

L'âge médian des patients était de 65 ans dans l'étude 1473-IMIQ et de 73 ans dans l'étude 1487-IMIQ. Dans les deux études, les patients, dans leur majorité, étaient de sexe masculin, avaient un phototype de grade I à III de la classification de Fitzpatrick, et avaient été traités précédemment pour des lésions de kératose actinique. Le nombre médian de lésions était de 6, excepté pour le groupe « excipient » de l'étude 1487-IMIQ dont la médiane était de 7.

▪ Résultats sur les critères principaux

Dans les deux études, une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur de l'imiquimod par rapport au placebo sur la proportion de patients ayant eu une disparition complète des lésions après 1 ou 2 cycles de traitement et sur la proportion de ceux ayant eu une disparition complète des lésions après 1 seul cycle (voir tableau 1).

Tableau 1 : résultats sur les critères principaux de jugements (population ITT) – études 1473-IMIQ et 1487-IMIQ

Étude	Imiquimod	Placebo	p
Patients avec disparition complète des lésions après 1 seul cycle : % (n/N)			
1473-IMIQ	26,8% (33/123)	4,1% (5/123)	< 0,0001
1487-IMIQ	37,2% (48/129)	0,8% (1/130)	< 0,0001
Patients avec disparition complète des lésions après 1 ou 2 cycles : % (n/N)			
1473-IMIQ	53,7% (66/123)	14,6% (18/123)	< 0,0001
1487-IMIQ	55,0% (71/129)	2,3% (3/130)	< 0,0001

3.1.2. Études de suivi à long terme des études versus placebo : taux de récurrence à 1 an

Les études 1518-IMIQ et 1524-IMIQ sont des prolongations des études 1473-IMIQ et 1487-IMIQ respectivement. Elles avaient pour objectif principal d'évaluer après 1 an de suivi sans traitement le taux de récurrences.

Les patients inclus dans ces études de suivi étaient ceux qui avaient eu une disparition complète des lésions après 1 ou 2 cycles de traitement.

La récurrence était définie par la présence d'au moins 1 lésion de kératose actinique dans la zone traitée (lésion récurrente ou nouvelle lésion) lors de la visite à 1 an ou par toute intervention thérapeutique liée à la kératose actinique ou un carcinome spino-cellulaire.

Dans l'étude 1518-IMIQ, il y a eu 27/310 lésions récidivantes (soit 8,7% des lésions) ayant concerné 23/59 patients (soit 39,0%) dans le groupe initialement traité par imiquimod et 6/62 lésions récidivantes (soit 9,7% des lésions) ayant concerné 8/14 patients (soit 57,0%) dans le groupe initialement mis sous placebo.

Dans l'étude 1524-IMIQ, il y a eu 14/427 lésions récidivantes (soit 3,3% des lésions) dans le groupe initialement traité par imiquimod ayant concerné 12/69 patients (17,4%) et 0/18 lésion récidivante ayant concerné 0/3 patient dans le groupe initialement mis sous placebo.

Note : ces résultats sont donnés à titre indicatif dans la mesure où ce schéma d'étude ne permettait pas d'en faire une analyse statistique.

3.1.3. Etude versus comparateurs actifs

Etude 1436-IMI¹

Etude ouverte, randomisée ayant comparé l'efficacité de l'imiquimod 5% crème à celles du 5-FU crème et de la cryothérapie, chez 75 patients adultes atteints de kératose actinique au niveau de la tête ou du cou.

Cette étude avait pour objectif principal l'évaluation de marqueurs oncogéniques après traitement (4 à 8 semaines après traitement en fonction du traitement). L'évaluation du résultat thérapeutique, en termes clinique, histologique et esthétique, et l'évaluation de la tolérance étaient des objectifs secondaires.

Critères d'inclusion :

- au moins 5 lésions de kératose actinique confirmées par examen anatomo-pathologique,
- situées dans une aire anatomique unique de 50 cm² maximum,
- localisées au niveau de la tête, du cou ou du décolleté,
- non traitées par un traitement topique de la kératose actinique dans les 2 semaines avant le début de l'étude.

Critères de non-inclusion : traitement de la zone de kératose actinique au cours des 2 mois précédant l'inclusion ou la présence d'une lésion carcinomateuse dans la zone à traiter (toute lésion suspecte devait faire l'objet d'une biopsie préalable à la décision d'inclusion).

Groupes et schéma de l'étude : compte tenu des schémas et des modes d'administration différents, les traitements étaient administrés en ouvert :

- **imiquimod** (26 patients) : 3 applications par semaine durant 4 semaines puis, si nécessaire, un second cycle de 4 semaines après une fenêtre thérapeutique de 4 semaines ; maximum de 12 sachets par cycle ; une fenêtre thérapeutique de 1 semaine maximum pouvait être réalisée en cours de cycle en cas de réaction inflammatoire ;
- **5-FU** (24 patients) : 2 applications par jour durant 4 semaines, avec fenêtre thérapeutique de 1 semaine maximum en cours de thérapie en cas d'inflammation importante ;
- **cryothérapie** (25 patients) : 1 application d'azote liquide de 20 à 40 secondes sur les lésions, suivie d'une seconde application si nécessaire à 15 jours d'intervalle.

Puis suivi des patients pendant 12 mois sans traitement de la kératose actinique sur la zone étudiée. Une biopsie de 4 mm d'épaisseur était pratiquée à l'inclusion sur une lésion de la zone à traiter et sur une zone de peau saine. La biopsie était répétée après la fin du traitement, sur une lésion en cas de persistance de lésions visibles, ou au même endroit que la première en cas de disparition de toute lésion. Une évaluation clinique avec photographies était pratiquée à l'inclusion et en fin de traitement, puis 6 et 12 mois plus tard.

Critère de jugement principal : évolution quantitative des marqueurs oncogéniques p53^{muté} et p16^{INK4A} lors du dernier examen post-traitement (6 semaines après la dernière séance pour la cryothérapie, 4 semaines après la dernière application pour le 5-FU et 8 semaines après la dernière application pour l'imiquimod)

Critères de jugement secondaires :

- proportion de patients ayant une disparition complète des lésions à l'évaluation clinique et histologique 4 semaines après la fin du traitement et lors du dernier examen post-traitement (6 semaines après la dernière séance pour la cryothérapie, 4 semaines après la dernière application pour le 5-FU et 8 semaines après la dernière application pour l'imiquimod) ;

¹ Krawtchenko N et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. Br J Dermatol 2007;157(2): 34-40

- proportion de patients ayant une absence de récurrence des lésions traitées, évaluée à 6 et 12 mois ;
- proportion de patients ayant eu une absence globale de lésions (récurrentes ou nouvelles) dans la zone traitée, évaluée à 6 et 12 mois.

Résultats :

▪ Caractéristiques des patients :

Les patients inclus étaient âgés en moyenne de 71 ± 7 ans (intervalle : 57 à 88) et principalement des hommes (61 hommes et 14 femmes).

Le nombre moyen de lésions de kératose actinique était de 7,9 dans les groupes imiquimod et cryothérapie, et de 8,3 dans le groupe 5-FU. La surface cumulée des lésions de kératose actinique était en moyenne de 95 cm² dans le groupe imiquimod, 75 cm² dans le groupe 5-FU et 49 cm² dans le groupe cryothérapie.

▪ Résultats sur le critère de jugement principal :

Huit patients n'ont pas pu avoir d'évaluation des marqueurs oncogènes en raison d'un prélèvement insuffisant. Tous les autres patients avaient des marqueurs oncogéniques à la biopsie initiale.

Lors de l'évaluation à la dernière visite post-traitement, une différence statistiquement significative en termes de régression ou disparition des marqueurs p53^{muté} et p16^{INK4A} a été observée entre les 3 groupes de traitement (voir tableau 2).

Tableau 2 : Evolution des marqueurs oncogéniques – étude 1436-IMI

	Imiquimod N=26		5-FU N=24		Cryothérapie N=25		p
	n	%	n	%	n	%	
analyse de mutation p53^{muté}							0,003
Aggravation	1	4	3	14	6	27	
Pas de changement	6	26	13	59	12	55	
Disparition/réduction	16	70	6	27	4	18	
ND	3	-	2	-	3	-	
analyse de mutation p16^{INK4A}							0,0002
Aggravation	0	0	5	23	3	14	
Pas de changement	6	26	9	41	16	73	
Disparition/réduction	17	74	8	36	3	14	
ND	3	-	2	-	3	-	

▪ Résultats sur les critères de jugement secondaires cliniques :

Tableau 3 : Résultats sur les critères secondaires cliniques – étude 1436-IMI

	Imiquimod N=26		5-FU N=24		Cryothérapie N=25		p
	n	%	n	%	n	%	
Disparition complète des lésions au dernier examen <u>clinique</u> post-traitement	22	85	23	96	17	68	0,03
Disparition complète des lésions au dernier examen <u>histologique</u> post-traitement	19	73	16	67	8	32	0,007
Récurrence des lésions traitées à 12 mois	0	0	11	46	12	50	0,0003
Présence de nouvelles lésions à 12 mois	1	4	10	42	21	88	0,0001

Notes :

1. Bien que l'étude des marqueurs oncogéniques pour évaluer l'efficacité d'un médicament dans la kératose actinique puisse revêtir de l'intérêt parce qu'elle répond à la notion de champ de cancérisation, elle ne peut se substituer à une évaluation basée sur des critères cliniques et histologiques.
2. Cette étude comporte 2 critères de jugement principaux sans correction du risque α .
3. L'analyse statistique de ces résultats ne comporte pas de comparaison des groupes pris deux à deux.

Par conséquent, ces résultats ne permettent pas conclure à la supériorité de l'imiquimod par rapport au 5-FU et à la cryothérapie.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Etudes 1473-IMIQ et 1487-IMIQ versus placebo

Dans ces deux études, les principaux événements indésirables rapportés par les patients traités par imiquimod ont été des réactions cutanées locales telles que prurit, brûlures, érythème, douleur, inflammation, gonflement. Ils ont été observés chez environ 22% des patients (22,0% et 22,5%) et chez environ 5% des patients sous placebo (5,7% et 4,6%). Parmi ces événements indésirables, le prurit a été le plus fréquent (14,6% et 12,4% avec imiquimod versus 0% et 1,5% avec le placebo).

Dans les études 1473-IMIQ et 1487-IMIQ, un érythème, des excoriations, des croûtes et, pour l'étude 1487-IMIQ, des érosions/ulcérations d'intensité légère à modérée ont été les événements indésirables les plus fréquemment observés chez les patients traités par l'imiquimod (voir tableaux 4 et 5 page 10). Dans le groupe placebo de ces deux études, un érythème et des symptômes de desquamation/ichtyose/sécheresse d'intensité légère ont été principalement observés.

Les réactions locales ont été plus importantes à la 4^{ème} semaine de traitement et généralement moindre au cours du second cycle thérapeutique qu'au cours du premier. Trois patients sous imiquimod ont interrompu le traitement en raison de réactions cutanées locales, aucun sous placebo.

Des réactions systémiques, toutefois moins fréquentes que les réactions locales, ont été aussi observées : myalgies (2%), fatigue (1,6%) et nausées (1,6%).

Etude 1436-IMIQ versus 5-FU et cryothérapie

Des réactions locales ont été observées dans les 3 groupes de traitement, principalement des symptômes de douleur/brûlures/picotements, œdème, érythème, croûtes et desquamation/sécheresse de la peau. Ces événements indésirables étaient plutôt d'intensité légère à modérée, toutefois, des réactions sévères ont pu être observées en début de traitement avec l'imiquimod (2/26 patients avec érythème et 4 avec croûtes) et avec le 5-FU (5/24 patients avec douleur/brûlure/picotements, 1 avec œdème et 15 avec érythème).

Dans le groupe imiquimod, les réactions locales ont régressé au cours du temps et le pourcentage de patients ayant eu au moins une réaction locale a varié de 96% à 30% à 6 mois et 17% à 12 mois. Après 12 mois, il a persisté 1 cas de douleur, 3 cas d'érythème et 1 cas de desquamation/sécheresse de la peau.

Dans les groupes 5-FU et cryothérapie, le pourcentage de patients ayant eu au moins une réaction locale est resté important tout au long de l'étude : de 100% à 75% à 6 mois et 88% à 12 mois avec le 5-FU, notamment pour l'érythème et la desquamation/sécheresse de la peau, et de 100% à 92% à 6 mois et 96% à 12 mois avec la cryothérapie, notamment pour la douleur, l'érythème, les croûtes et la desquamation/sécheresse de la peau.

Tableau 4 : Réactions cutanées locales évaluées par l'investigateur – étude 1473-IMIQ

Type de réaction	Intensité	Imiquimod N = 123	Placebo N = 123
Erythème	Absent	7 (5,7%)	21 (17,1%)
	Léger	31 (25,2%)	79 (64,2%)
	Modéré	65 (52,8%)	23 (18,7%)
	Sévère	20 (16,3%)	0 (0%)
Desquamation / ichtyose / sécheresse	Absent	9 (7,3%)	31 (25,2%)
	Léger	64 (52,0%)	74 (60,2%)
	Modéré	47 (38,2%)	18 (14,6%)
	Sévère	3 (2,4%)	0 (0%)
Excoriations / croûtes	Absent	29 (23,6%)	90 (73,2%)
	Léger	31 (25,2%)	28 (22,8%)
	Modéré	43 (35,0%)	5 (1%)
	Sévère	20 (16,3%)	0 (0%)
Œdème	Absent	67 (54,5%)	116 (94,3%)
	Léger	42 (34,1%)	7 (5,7%)
	Modéré	14 (11,4%)	0 (0%)
	Sévère	0 (0%)	0 (0%)
Erosion / ulcération	Absent	72 (58,5%)	116 (94,3%)
	Léger	27 (22,0%)	6 (4,9%)
	Modéré	22 (17,9%)	1 (0,8%)
	Sévère	2 (1,6%)	0 (0%)
Vésicules	Absent	108 (87,8%)	123 (100%)
	Léger	13 (10,6%)	0 (0%)
	Modéré	1 (0,8%)	0 (0%)
	Sévère	1 (0,8%)	0 (0%)
Suintement / Exsudat	Absent	-	122 (99,2%)
	Léger	-	1 (0,8%)
	Modéré	-	0 (0%)
	Sévère	-	0 (0%)

Tableau 5 : Réactions cutanées locales évaluées par l'investigateur – étude 1487-IMIQ

Type de réaction	Intensité	Imiquimod N = 129	Placebo N = 130
Erythème	Absent	4 (3,1%)	38 (29,2%)
	Léger	21 (16,3%)	65 (50,0%)
	Modéré	64 (49,6%)	27 (20,8%)
	Sévère	40 (31,0%)	0 (0%)
Desquamation / ichtyose / sécheresse	Absent	8 (6,2%)	34 (26,2%)
	Léger	55 (42,6%)	63 (48,5%)
	Modéré	51 (39,5%)	32 (24,6%)
	Sévère	15 (11,6%)	1 (0,8%)
Excoriations / croûtes	Absent	15 (11,6%)	65 (50,0%)
	Léger	31 (24,0%)	52 (40,0%)
	Modéré	52 (40,3%)	11 (8,5%)
	Sévère	31 (24,0%)	2 (1,5%)
Œdème	Absent	39 (30,2%)	120 (92,3%)
	Léger	51 (39,5%)	6 (4,6%)
	Modéré	30 (23,3%)	4 (3,1%)
	Sévère	9 (7,0%)	0 (0%)
Erosion / ulcération	Absent	34 (26,4%)	108 (81,3%)
	Léger	40 (31,0%)	17 (13,1%)
	Modéré	41 (31,8%)	4 (3,1%)
	Sévère	14 (10,9%)	1 (0,8%)
Vésicules	Absent	81 (62,8%)	129 (99,2%)
	Léger	32 (24,8%)	1 (0,8%)
	Modéré	14 (10,9%)	0 (0%)
	Sévère	2 (1,6%)	0 (0%)
Suintement / Exsudat	Absent	47 (36,4%)	124 (95,4%)
	Léger	38 (29,5%)	4 (3,1%)
	Modéré	38 (29,5%)	1 (0,8%)
	Sévère	6 (4,7%)	1 (0,8%)

Sur l'ensemble de la population de l'étude (n=75), 6 patients ont rapporté 14 événements indésirables autres que les réactions locales dont 7 sont survenus pendant la période thérapeutique et 3 ont été considérés comme liés au traitement :

- imiquimod : 1 aggravation d'HTA (liée au traitement) et 1 inflammation cutanée (liaison au traitement possible)
- cryothérapie : 1 aggravation de l'HTA (liaison au traitement probable)

Pendant la période de suivi, 2 patients du groupes cryothérapie ont dû subir une excision d'un carcinome baso-cellulaire (hors champ traité) et 1 patient une excision d'une lésion de kératose actinique. Dans le groupe imiquimod, 1 patient a dû subir l'excision d'une lésion cutanée ayant conduit à une hospitalisation (hors champ traité) et 1 patient l'excision d'un carcinome spino-cellulaire (hors champ traité).

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance de l'imiquimod 5% crème dans le traitement des kératoses actiniques ont été évaluées dans 2 études principales versus placebo (excipient) et dans une étude versus comparateurs actifs, 5-FU crème et cryothérapie, chez des patients adultes ayant des lésions multiples de kératose actinique typiques, non hyperkératosiques et non hypertrophiques localisées à la tête ou au cou.

Dans les 3 études, les patients traités par imiquimod ont reçu 1 cycle de traitement ou 2, si nécessaire, espacés par 4 semaines de suivi sans traitement. Un cycle de traitement consistait en applications 3 fois par semaine d'imiquimod pendant 4 semaines.

Dans l'étude versus comparateurs actifs, les patients traités par 5-FU ont eu 2 applications par jour durant 4 semaines et les patients traités par cryothérapie ont eu 1 application d'azote liquide de 20 à 40 secondes sur les lésions, suivie d'une seconde application si nécessaire à 15 jours d'intervalle

Dans les études versus placebo (randomisées, en double-aveugle), le diagnostic et l'évaluation après traitement étaient cliniques et, pour l'étude 1487-IMI, confirmés par biopsie. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence en faveur de l'imiquimod par rapport au placebo sur :

- la proportion de patients ayant eu une disparition complète des lésions après 1 seul cycle de traitement (26,8% vs 4,1% dans l'étude 1473-IMI et 37,2% vs 0,8% dans l'étude 1487-IMI, $p < 0,0001$) ;
- la proportion de ceux ayant eu une disparition complète des lésions après 1 ou 2 cycles (53,7% vs 14,6% dans l'étude 1473-IMI et 55,0% vs 2,3% dans l'étude 1487-IMI).

L'étude versus comparateurs actifs ne permet pas de conclure à la supériorité, en termes d'efficacité, de l'imiquimod par rapport au 5-FU et à la cryothérapie. En effet, les critères principaux n'ont été ni cliniques ni histologiques et il n'y pas eu de comparaison des groupes pris deux à deux.

En termes de tolérance, les principaux événements indésirables rapportés chez les patients traités par imiquimod ont été des réactions cutanées locales telles que prurit, brûlures, érythème, douleur, inflammation, œdème, sécheresse, croûtes, érosions, ulcérations.

Les réactions locales ont été plus importantes à la 4^{ème} semaine de traitement et généralement moindre au cours du second cycle de traitement qu'au cours du premier.

Sont à noter également avec l'imiquimod des réactions systémiques, toutefois moins fréquentes que les réactions locales : myalgies, fatigue et nausées.

Trois événements indésirables systémiques ont été considérés comme liés au traitement dans l'étude versus comparateurs actifs :

- imiquimod : 1 aggravation d'HTA (liée au traitement) et 1 inflammation cutanée (liaison au traitement possible)
- cryothérapie : 1 aggravation de l'HTA (liaison au traitement probable).

Au total, l'imiquimod a montré son efficacité versus placebo en termes de disparition complète des lésions de kératose actinique chez des patients ayant des lésions multiples typiques, non hyperkératosiques et non hypertrophiques, sur le cuir chevelu ou la face. Les principaux effets indésirables observés sous imiquimod ont été principalement des réactions locales en général légères à modérées régressant lors d'un 2^{ème} cycle de traitement.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Dans l'extension d'indication :

Les kératoses actiniques sont des lésions 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 (carcinome spinocellulaire).

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

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les kératoses actiniques, bien qu'elles soient assez fréquentes, est faible dans la mesure où ces affections sont souvent de bon pronostic.

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

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératoses actiniques pour cette spécialité.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

La cryothérapie est le traitement de référence des kératoses actiniques dans les formes superficielles et localisées. Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les formes 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 que les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

Le service médical rendu par ALDARA 5%, crème dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ALDARA 5% crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des kératoses actiniques superficielles du visage ou du cuir chevelu de l'adulte mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique (Réf ^{2, 3, 4, 5, 6})

Les kératoses actiniques sont des affections dermatologiques principalement liées à l'exposition aux rayons ultra-violet. L'apparition de ces lésions cutanées peut donc être prévenue en évitant l'exposition aux ultra-violet (naturels ou artificiels) ou à d'autres facteurs déclenchants physiques ou chimiques (radiations ionisantes).

L'objectif du traitement est la destruction des lésions et la prévention des récives par une surveillance régulière après traitement.

Les kératoses actiniques sont le plus souvent traitées par cryothérapie, considérée comme le traitement de référence lorsque les lésions sont superficielles et peu nombreuses. Le traitement par cryothérapie est simple, rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. En cas de doute avec un carcinome spinocellulaire, il faudra pratiquer une biopsie avant la destruction à l'azote. La chirurgie est parfois utilisée lorsque les lésions sont de grande taille ; elle peut être suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue. Le 5-FU en topique et la dermabrasion mécanique sont utilisées pour les kératoses multiples. Une vaporisation des lésions par laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement. La photothérapie dynamique avec METVIXIA, crème est une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples de la face et/ou du cuir chevelu, superficielles et non pigmentées, mais ce traitement n'est pas remboursé dans cette indication.

Place d'ALDARA :

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

4.4. Population cible

Dans la kératose actinique, la population cible d'ALDARA est définie par les patients atteints de lésions superficielles (non-hyperkératosiques) et non hypertrophiques du visage ou du cuir chevelu lorsque les lésions sont nombreuses et en cas de contre-indication des autres traitements topiques ou lorsque ceux-ci sont moins appropriés.

Il existe peu de données épidémiologiques sur la kératose actinique. Des données britanniques^{7,8} et irlandaises⁹ ont mis en évidence une prévalence de la kératose actinique de l'ordre de 19% à 24% chez les plus de 60 ans. Dans l'étude irlandaise, la prévalence a été estimée chez les plus de 21 ans à 13,6% chez l'homme et 7,6% chez la femme. En extrapolant ces valeurs à la population française (données INED 2006), la population des personnes atteintes de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de

² Dubertret et al. Thérapeutique dermatologique. Médecine Sciences Flammarion (2001) www.therapeutique-dermatologique.org

³ Skin Cancer (PDQ®) : Treatment Health Professional Version. National Cancer Institute (2006). www.cancer.gov

⁴ Saurat J.-H. et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles (édition MASSON, 4^{ème} édition)

⁵ de Berker D. et al. on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *British Journal of Dermatology* 2007;156:222-30

⁶ Guidelines for the management of actinic keratoses. *European Dermatology Forum Guidelines*. <http://www.euroderm.org/2006>

⁷ Harvey I., Frankel S, Marks R et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. 1. Method and descriptive results of the South Wales skin cancer study. *Br J Cancer* 1996 ; 74 :1302-7

⁸ Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedman PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population.

Br J Dermatol 2000 ; 142 :1154-9

⁹ O'Beirn SFO, Judge P, Maccon CF. Skin cancer in County Galway, Ireland. In : Proceedings of Sixth National Cancer Conference, sponsored by the American Cancer Society Inc. And the National Cancer Institute, September 1968. Philadelphia : Lippincott, 1970 : 489-500

personnes. Cette estimation doit toutefois être considérée avec prudence dans la mesure où la situation de la Grande Bretagne et de l'Irlande en termes d'ensoleillement et de phototype est différente de la situation française.

Selon l'étude de Frost¹⁰ (1994), les lésions sont localisées sur le visage dans 20 à 60% des cas, ce qui réduirait la population à 0,6 à 3 millions de personnes.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la proportion des lésions de kératose actinique superficielle. Selon les données fournies dans l'avis de la commission de la Transparence relatif à METVIXIA, il peut être estimé qu'environ 90% des lésions seraient non hyperkératosiques (grades 1 et 2).

Par conséquent, la population des patients atteints de kératose actinique superficielle du visage et du cou, peut être estimée, avec les réserves exprimées ci-dessus, entre 0,5 et 2,7 millions de personnes.

Une fraction seulement de cette population serait susceptible d'être traitée par ALDARA dans la mesure où la cryothérapie reste le traitement de référence et qu'ALDARA est un traitement de seconde intention lorsque les autres traitements topiques ne peuvent être utilisés ou sont moins appropriés.

A titre indicatif, environ 90% des patients atteints de kératose actinique superficielle seraient traités par cryothérapie et environ 30% des patients sous 5-FU ont des effets indésirables à type d'irritation qui empêchent la poursuite du traitement (avis d'expert).

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable 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 l'extension d'indication.

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%

¹⁰ Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. Br J dermatol, 1994; 24:79-82