



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2024

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (carcinome basocellulaire) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20915)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (carcinome basocellulaire)
(acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20915)**

**Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de
sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-
20951)**

M. le Pr COCHAT, Président.- On va passer à AMELUZ. Bernard Guillot a-t-il été contacté pour qu'il se connecte ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, je l'ai prévenu. Il ne devrait pas tarder.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de départ. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Professeur Guillot en situation de conflit d'intérêts.

(Le Professeur Bernard Guillot rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Bernard, toutes nos excuses pour le grand retard. Merci de nous consacrer un peu de temps. Nous allons examiner le dossier AMELUZ dans deux indications différentes qui vont nous être présentées par notre chef de projet, avec toi comme expert.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous allons commencer par le dossier dans la kératose actinique. Vous allez évaluer la demande d'inscription d'AMELUZ en ville et à l'hôpital au dosage de 78 milligrammes par gramme de gel dans le traitement de la kératose actinique de sévérité légère à modérée et du champ de cancérisation chez les adultes. Il s'agit d'acide 5- aminolévulinique en gel, qui est un agent antinéoplasique utilisé en thérapie photodynamique.

Concernant les revendications du laboratoire, il revendique un SMR modéré dans le périmètre de l'AMM, une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP.

Pour rappel, la CT a déjà évalué la spécialité AMELUZ dans la kératose actinique du visage et du cuir chevelu en 2016. Toutefois, la spécialité n'a jamais été inscrite au remboursement à cause de négociations infructueuses avec le CEPS. Depuis, la spécialité a obtenu plusieurs extensions d'indications, notamment pour le traitement de la cancérisation en champ et pour le traitement de la kératose actinique du tronc, du cou et des extrémités. Il y a également une nouvelle modalité d'administration qui permet l'utilisation de la thérapie photodynamique en lumière du jour naturelle ou artificielle pour les lésions du visage.

Plus récemment, le libellé de l'AMM a été reformulé de la manière suivante : « Traitement de la kératose actinique de sévérité légère à modérée et du champ de cancérisation chez les adultes. » Il ne précise plus de localisation des atteintes. C'est dans ce nouveau libellé que le laboratoire demande l'inscription.

Concernant les données disponibles, AMELUZ associée à la photothérapie dynamique a été évaluée dans trois études cliniques de phase III :

La première pour le traitement de la kératose actinique localisée aux extrémités, au niveau du tronc ou du cou par photothérapie dynamique sous lumière rouge. Il s'agissait d'une étude de supériorité versus placebo, randomisée intrapatient, en double aveugle et multicentrique. Concernant les résultats principaux de cette étude, le critère de jugement principal qui était le pourcentage de lésions avec une disparition complète douze semaines après la dernière photothérapie dynamique, AMELUZ a été supérieure au placebo avec une différence de l'ordre de 53 % entre les deux groupes. La supériorité a également été démontrée par rapport au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui comprenaient notamment le pourcentage de lésions avec une réponse complète histologiquement confirmée.

La deuxième étude concernait le traitement du champ de cancérisation au niveau du visage et du cuir chevelu par photothérapie dynamique sous lumière rouge. Il s'agissait d'une étude de supériorité versus placebo, randomisée en double aveugle et multicentrique. Concernant les résultats principaux de cette étude, avec le critère de jugement principal qui était le pourcentage de patients avec une disparition complète de l'ensemble des lésions traitées évaluées douze semaines après la dernière photothérapie dynamique, AMELUZ a été supérieure au placebo avec une différence de 69 % entre les deux groupes. Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés, AMELUZ a été supérieure au placebo sur l'ensemble de ces critères, avec une nouvelle fois le pourcentage de lésions avec une réponse complète histologiquement confirmée.

La dernière étude concernait le traitement de la kératose actinique du visage ou du cuir chevelu par photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle, cette fois. Il s'agit d'une nouvelle modalité d'administration. C'était une étude de non-infériorité versus un comparateur actif, METVIXIA. C'est une étude randomisée, intrapatient et en simple aveugle. Concernant les résultats de cette étude, AMELUZ a démontré sa non-infériorité par rapport à METVIXIA sur le critère de jugement principal, qui était la disparition complète des lésions douze semaines après la dernière photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle.

Je vais laisser la parole au Professeur Bernard Guillot pour la présentation de son rapport.

M. GUILLOT.- Les kératoses actiniques sont des lésions photoinduites extrêmement fréquentes à partir de l'âge de 50 ans, qui surviennent par définition sur les zones photo exposées. Essentiellement le visage, le dos des mains, les avant-bras, mais également le tronc et les membres de manière générale.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Le traitement de base de ces kératoses actiniques, c'est la cryothérapie par azote liquide. Ça marche très bien. C'est désagréable, mais le traitement se fait très vite, c'est tout à fait efficace. C'est le traitement de référence de ces lésions précancéreuses.

Les alternatives peuvent être une destruction par laser, par électrocoagulation, voire par chirurgie. La chirurgie est utilisée quand on a un doute sur une transformation en carcinome épidermoïde, mais ce n'est pas un traitement de manière conventionnelle.

On peut utiliser des topiques cytolytiques comme le 5FU, qui a l'AMM, l'imiquimod, qui a également l'AMM, le SOLARAZE, qui est du diclofénac topique qui a l'AMM, mais qui n'est pas remboursé, et le KLYSIRI, qui est un produit qui a eu récemment l'AMM, mais qui n'est pas commercialisé en France.

La photothérapie dynamique est un procédé utilisé depuis relativement longtemps en dermatologie, et dans d'autres indications, notamment de (*inaudible 3.20.21*), mais c'est un autre sujet. Cela consiste à appliquer un photosensibilisant sur la peau ensuite à l'irradier avec un spectre qui pénètre par rapport à la longueur d'onde d'émission et les caractéristiques du photosensibilisant. Le photosensibilisant, c'est l'acide delta amino-levulinique. Sous l'influence de l'irradiation, il est transformé en protoporphyrine 9, et il y a une destruction des cellules actives sous l'influence du taux d'irradiation, qui permet donc de détruire les cellules. C'est assez élégant sur le plan conceptuel.

Il y a un inconvénient de cette irradiation par lumière rouge, c'est la douleur, qui est relativement importante. Il faut trouver des moyens pour soulager les patients, soit avec de l'inox, soit avec une pulvérisation d'eau pendant la séance, etc. Pour essayer de diminuer la douleur à la lumière rouge, l'irradiation par lumière du jour a été testée. C'est effectivement moins douloureux, c'est plus long, mais c'est moins douloureux que par lumière rouge. Dans l'extension d'indication, on a cette modalité qui va être à évaluer.

Les comparateurs cliniquement pertinents, ce sont tous les traitements que je vous ai cités. Les plus pertinents, il y en a eu deux : soit la cryothérapie, parce que c'est le traitement de première intention, le traitement de base, soit notamment le METVIXIA. C'est ce qu'ils ont fait d'ailleurs pour évaluer la lumière du jour. Le METVIXIA, qui est aussi de l'acide de (*inaudible 3.21.54*), en application locale.

Le besoin médical est déjà couvert. Là, on a une mise à disposition d'un produit supplémentaire. Si ce produit n'existait pas, on continuerait à traiter avec (*inaudible 3.22.11*) solaire sans difficulté.

Par extension d'indication, on a les extrémités, le tronc, le cou. Comme l'a dit le chef de projet, il y a un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle versus placebo. La population étudiée est correcte. Le placebo est acceptable, mais franchement, on aurait pu le faire versus cryothérapie, ça aurait été plus persuasif.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Le critère de jugement principal, c'est une disparition complète des lésions, cliniquement évaluée 12 semaines après la dernière séance de PDT. On pouvait faire une ou deux séances dans le protocole. C'est un critère assez classique dans ce genre de pathologie et qui n'est pas choquant, d'autant que dans les critères hiérarchisés et qui ont répondu, il y a la disparition histologique qui a été bénéfique.

La quantité d'effets observés est très supérieure dans le groupe PDT que dans le groupe placebo, heureusement, avec un seuil de significativité qui est bon. Concernant la tolérance, il n'y a pas de nouveaux signaux. C'est tout ce que l'on connaît avec cette PDT : des réactions locales plus ou moins inflammatoires, plus ou moins importantes. Il n'y a pas de réactions systémiques avec cette procédure.

Pour l'extension de la kératose dans le champ de cancérisation du visage, au niveau du visage, souvent, les patients ont de multiples lésions qui sont mal limitées, qui se recoupent et qui font que finalement, on a un demi-front, etc., plein de kératoses. C'est ce que l'on appelle le champ de cancérisation parce qu'il y a possiblement, à un endroit sur cette zone, un carcinome épidermique qui peut survenir sans qu'on ne sache ni quand ni où sur ce champ, il va survenir. Là aussi, il y a un essai contrôlé, randomisé de même nature que le précédent. Le placebo, je dirais, est peut-être plus logique parce que la cryothérapie sur les champs de cancérisation pas très étendus, c'est tout de même un peu compliqué, un peu fastidieux pour le praticien et un peu désagréable pour le malade.

Le critère de jugement principal c'est le même, il n'y a rien à dire. La quantité d'effets observés : 90,9 % des malades étaient en réponse complète à douze semaines. Les critères secondaires étaient également satisfaisants. Il n'y a pas de difficulté. Très clairement, quelle que soit la localisation, AMELUZ traité avec irradiation en lumière rouge permet d'obtenir une disparition de ces kératoses solaires dans plus de 90 % des cas. C'est ce qu'on en attend, c'est démontré et il n'y a pas eu de signaux d'intolérance dans cette étude par rapport à ce qu'on connaît.

Le troisième essai concerne une extension d'indication par rapport à la lumière du jour. Là aussi, c'est un essai contrôlé, randomisé, en simple aveugle versus METVIXIA. C'est-à-dire qu'étant donné le fait que les deux produits sont très différents en application locale, les patients n'étaient pas en aveugle, seul l'évaluateur l'était. Le seuil prédéfini de non-infériorité est de 12,5 %. On pense que c'est correct. La population étudiée est satisfaisante. Le choix du comparateur METVIXIA est tout à fait logique et pertinent.

Le critère de jugement principal est la disparition des lésions à 12 semaines. C'est ce que j'ai déjà dit. Pour la quantité d'effets observés, vous voyez que la non-infériorité est démontrée. La supériorité, par contre, n'est pas atteinte, mais ce n'est pas l'objectif du travail. La tolérance ne présente pas de nouveaux signaux. On note qu'effectivement, les scores de douleurs sont moins élevés que dans les lumières rouges.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

On a un impact sur la morbi-mortalité avec une diminution de la morbidité, puisqu'on traite mieux qu'avec le placebo ou aussi bien qu'avec METVIXIA les kératoses solaires. L'impact sur l'organisation des soins est plutôt négatif parce que c'est beaucoup plus lourd que la cryothérapie, c'est beaucoup plus lourd que l'application à la maison de 5-FU ou d'imiquimod. Il faut appliquer le produit, le laisser en place, après avoir fait un grattage des kératoses, appliquer le produit, le laisser en place et, au bout d'une certaine durée, faire des irradiations aux lumières rouges avec une lampe spécifique. On peut le faire au cabinet, ça prend beaucoup de temps. À l'hôpital, ça se fait en hôpital de jour, les temps sont longs. Il y a une complexification du parcours de soins plutôt qu'une simplification.

L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié. Je ne peux donc rien vous en dire à partir de ce produit.

Pour moi, c'est un médicament qui a sa place dans l'arsenal thérapeutique en deuxième intention, l'azote liquide restant le traitement de première intention de ces lésions. Après, on a des médicaments, soit des cytolytiques, soit des (*inaudible 3.27.03*) destructrices, soit la PDT.

La population cible est énorme : 3,5 à 4,5 millions de patients par an. Ces chiffres sont donnés par le laboratoire et on peut les retenir. Ils avaient d'ailleurs été retenus dans les précédentes évaluations, notamment du METVIXIA. On est à peu près dans ces chiffres.

Je n'ai pas de recommandations particulières. La demande du laboratoire, c'est modéré, V. Il faut aligner ce produit sur METVIXIA, même si sur les indications topographiques, il n'y a pas eu de comparaison avec le METVIXIA. C'est un élément de plus. Il marche, il ne fait pas moins bien que les autres. Ça fera une arme de plus pour les praticiens pour traiter les kératoses solaires.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Bernard. J'avais deux petites questions. Premièrement, les modalités d'application, l'épaisseur, etc., impactent-elles le résultat ? On peut penser que oui.

Deuxièmement, par rapport à ta conclusion, quand tu dis qu'il n'y a pas d'impact sur le parcours du patient, j'avais tout de même la notion, et je crois qu'il y a un commentaire là-dessus dans une étude, de l'aspect douloureux de la cryothérapie qu'on n'a pas avec ce type de traitement. Ce n'est tout de même pas négligeable. Quand c'est répétitif et sur de grandes surfaces, c'est tout de même important.

M. GUILLOT.- Sur le parcours de soins, c'est une complexification, ce n'est pas une simplification, c'est sûr.

Sur la qualité de vie, on n'a pas de données. Les seuls résultats que nous procure le laboratoire sont des résultats cosmétiques, dont acte. Par contre, effectivement, c'est douloureux. La cryothérapie simple est relativement douloureuse. Si tu traites une dizaine de lésions par azote liquide sur un front...

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, justement, c'est ce que je voulais dire. Il me semble que, dans le parcours de soins, tu dis que c'est beaucoup plus lourd, mais finalement, je ne comprends pas pourquoi.

M. GUILLOT.- Parce qu'il faut un équipement particulier. C'est très long. En revanche, de l'azote liquide, tu arrives, tu pulvérises au cryat tes kératoses et tu repars.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais si tu mets en contrepartie la douleur.

M. GUILLOT.- C'est très long. C'est au moins deux à trois heures de procédure.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Je ne savais pas que c'était si long.

Y a-t-il d'autres questions ? Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour Bernard. Je voulais savoir quelle était l'efficacité de l'imiquimod et du 5-FU en topique, en particulier sur les récurrences. Est-ce du même ordre de grandeur que ce dont on parle ou c'est différent ?

M. GUILLOT.- Non, on est dans le même ordre de grandeur. De toute façon, ces lésions vont récidiver. Soit elles vont récidiver in situ, là où elles ont déjà été traitées, soit il va y avoir de nouvelles lésions qui vont apparaître un peu à distance des lésions préexistantes. Mais le caractère récidivant, ou pas, ne pose pas de problème par rapport à l'efficacité de ces différentes techniques.

Notre crainte, quand on traite des patients avec des kératoses solaires, c'est que ces kératoses solaires soient déjà un carcinome épidermoïde. On a tout de même un certain nombre de signes cliniques qui sont assez précis : l'épaisseur de la lésion, le fait qu'elles deviennent hémorragiques, l'apparition d'une douleur, tout cela nous oriente. C'est vrai qu'à ce moment-là, quand on a ce type de difficulté, en particulier sur des formes qui seraient multi-récidivantes, on fait une biopsie pour s'assurer qu'on n'est pas déjà sur une transformation.

De manière très empirique, on n'est pas dans le même BM, mais on est dans l'empirisme le plus total, on traite certaines kératoses. On est surpris parce qu'on a un échec, alors que d'habitude, les traitements qu'on utilise sont efficaces. C'est là qu'on s'aperçoit que dans la lésion résiduelle d'échec, si on fait une biopsie, ce qu'on fait assez souvent, on trouve après un carcinome épidermoïde. On le traite, et c'est un autre chapitre de la thérapeutique dermatologique.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bernard, tu ne m'avais pas répondu sur les modalités d'application. Penses-tu que c'est quelque chose qui peut introduire un aléa ?

M. GUILLOT.- C'est assez bien standardisé par les fabricants, que ce soit METVIXIA ou AMELUZ, concernant la quantité à appliquer par unité de surface, la durée d'application ensuite le délai pour appliquer la lumière. Si c'est la lumière naturelle, c'est immédiat. Si c'est la lumière rouge, il y a des délais qui sont variables en fonction du type de produit utilisé. C'est standardisé, c'est dans le RCP. Il est vrai qu'il ne faut pas en mettre trop ou pas assez. Il y a des doses à respecter, avec les aléas de l'utilisation des produits topiques quand on parle de doses.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est précisé ? Il y a des recommandations ?

M. GUILLOT.- C'est dans le RCP du produit.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Il n'y a pas de variabilité potentiellement liée à ça ?

M. GUILLOT.- Non, sauf si tu ne respectes pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. C'est clair. Très bien. Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour, Bernard. Tu nous as dit que le besoin était largement couvert et qu'il y avait de très nombreuses options thérapeutiques. A-t-on une idée de sous-populations particulières qui puissent plus ou moins bénéficier de telle ou telle technique ?

M. GUILLOT.- Oui. Une personne qui a deux ou trois kératoses sur le visage et une sur le dos des mains, on lui fait de l'azote liquide et le problème est réglé, au moins pour une année.

Par contre, un patient qui vient avec une multitude de kératoses solaires sur le front, comme le front de nos agriculteurs ou de nos marins, c'est plein d'éléments squameux, un peu érythémateux. Quand tu passes du doigt, c'est granuleux, c'est un peu sensible. Pour ces gens-là, si tu fais de l'azote, c'est intolérable.

Là, c'est très intéressant parce que tu appliques ton topique, tu irradies et tu traites tout le champ. C'est vraiment intéressant. Dans ma pratique, la PTD est réservée aux lésions étendues, mal limitées, suintantes, coalescentes, etc. Ce sont un peu mes critères de choix.

Après, mettre une quantité importante de 5FU sur le front n'est pas très confortable. Ça va plus vite. Je suis plus tranquille à ce moment-là de faire une thérapie photodynamique parce que le 5FU, il faut le mettre au moins trois fois par semaine pendant six à huit semaines. C'est plus long, mais tu fais ça chez toi, tranquille. On a quelques critères un peu empiriques, c'est du bon sens sur le choix d'une technique plutôt qu'une autre.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Encore une question, excusez-moi, un peu provocatrice. On voit que ces différentes techniques fonctionnent pour détruire les kératoses actiniques, au

moins à court terme. Mais a-t-on un bon niveau de preuve que ça prévient les basocellulaires ou les spinocellulaires à plus long terme ?

M. GUILLOT.- Tu as raison de poser la question. On n'a pas assez de preuves. Pourquoi n'a-t-on pas ces preuves ? Parce qu'on n'a quasiment pas de notion vraiment documentée et solide pour dire, pour une kératose donnée, quel est son risque de dégénérescence. C'est-à-dire qu'on n'a pas de référence. Si on savait que 25 % des kératoses dégénèrent en carcinome épidermoïde, là, ce serait simple. Il nous suffirait de vérifier si après les avoir traitées par cette technique ou par une autre, au lieu d'avoir 25 %, on n'a plus que 10 %, 5 %, 0 %. On serait tranquille. Mais on ne sait pas, on ne peut pas le dire. C'est peut-être de l'ordre de 1/1000, donc c'est compliqué.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Alors, pourquoi les traiter ?

M. GUILLOT.- Parce que le problème, c'est que quand ça arrive aux spinocellulaires, c'est bien embêtant, parce que là, pour le coup, c'est sur le visage la plupart du temps. Ça évolue plutôt à bas bruit. C'est logique de les traiter. Après, ce n'est pas plus disgracieux. C'est logique de les traiter, comme toutes les lésions précancéreuses d'ailleurs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais juste apporter une précision concernant le RCP. La photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle ou artificielle est possible uniquement pour le traitement de la kératose actinique du visage ou du cuir chevelu, pas pour les extrémités. Cela concerne aussi l'exposition solaire, je pense.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Pour éviter de faire entrer et sortir Bernard, je propose qu'on regroupe les deux votes à la fin, même s'il s'agit de deux indications différentes. Je repasse la parole au chef de projet pour la deuxième indication de AMELUZ dans le carcinome basocellulaire superficiel.

Un chef de projet pour la HAS.- Nous allons maintenant examiner la demande d'extension d'indication de AMELUZ en ville et à l'hôpital, toujours au dosage de 68 milligrammes par gramme de gel. L'indication concerne le traitement du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire, ne se prêtant pas à la chirurgie en raison d'une éventuelle morbidité liée au traitement et/ou d'un résultat esthétique peu satisfaisant chez les adultes.

Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important dans le périmètre de l'AMM, une ASMR de niveau V par rapport à METVIXIA et pas d'ISP.

Concernant les données disponibles dans le carcinome basocellulaire, la demande du laboratoire repose principalement sur une étude de phase III de non-infériorité, randomisée en simple aveugle à l'insu de l'investigateur, et comparative versus METVIXIA pour le traitement par

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

photothérapie dynamique sous lumière rouge. Cette étude a été menée chez 281 patients atteints de carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire non agressif, avec une épaisseur inférieure ou égale à 2 millimètres.

Concernant les résultats sur le critère de jugement principal, la non-infériorité de AMELUZ par rapport à METVIXIA a été démontrée sur le pourcentage de patients avec une réponse complète évaluée douze semaines après la dernière photothérapie dynamique. La supériorité sur ce même critère n'a pas pu être démontrée.

On dispose également de résultats exploratoires issus du suivi à cinq ans qui montrent 16,9 % de récurrence dans le groupe AMELUZ et 15,5 % dans le groupe METVIXIA.

Au niveau du profil de tolérance, il est similaire à celui qui vous a déjà été présenté dans la kératose actinique. La nature et la fréquence des événements indésirables ont été globalement comparables entre les deux groupes.

Je laisse la parole à nouveau au professeur Bernard Guillot.

M. GUILLOT.- Merci. Là, on change de pathologie. C'est pour cela qu'il est préférable de bien séparer les deux indications, comme tu as choisi de le faire, Pierre.

Le carcinome basocellulaire est une tumeur maligne qui a essentiellement une malignité locale. Il peut y avoir des métastases, mais c'est relativement exceptionnel. L'inconvénient de cette tumeur est qu'elle est localisée essentiellement sur les zones photo-exposées, principalement sur le visage. Elle se trouve dans des zones où la chirurgie peut éventuellement être complexe, voire délabrante si le basocellulaire a été pris tardivement. Je pense notamment à tout ce qui concerne les paupières, les angles internes ou externes de l'œil, les régions nasales, péri-buccales, etc. C'est malheureusement le siège de beaucoup de basocellulaires, notamment les nodulaires, vous comprendrez pourquoi à la fin de mon exposé.

Il existe plusieurs formes de carcinomes basocellulaires. Les formes dites superficielles qui se présentent un peu comme une maladie de Bowen. C'est une plaque (*inaudible 3.39.59*) squameuse avec une toute petite bordure perlée. Ça s'étend en tache d'huile et peut être relativement étendu. Par contre, comme son nom l'indique, ça ne descend pas dans le derme, ça reste très superficiel. D'où l'intérêt pour traiter ces lésions superficielles d'une destruction locale, superficielle, comme des topiques cytolytiques ou la photothérapie dynamique.

La deuxième forme est une forme nodulaire. C'est ce que l'on appelle la perle adénomateuse. C'est un nodule plus ou moins volumineux qui va s'ulcérer, s'étendre et qui peut prendre des tailles relativement importantes. Quand ils sont tout petits, moins d'un centimètre de diamètre dans les zones à risque, c'est-à-dire péri-orificielles, ou lorsqu'ils sont dans des zones sans risque,

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

le front par exemple ou le cou, et qu'ils font moins de deux centimètres, on dit qu'ils ont un faible risque de récurrence. Néanmoins, ce sont des lésions plus agressives que les superficielles.

Il y a une troisième forme, sclérodermiforme, qui est extrêmement traître parce qu'on ne la voit pas se développer. C'est l'aspect d'une cicatrice qui s'étend progressivement et qui s'étend en profondeur. Il y a des risques de récurrence catastrophiques, mais ce n'est pas le sujet aujourd'hui. Histologiquement, on trouve un peu la même chose, mais je ne vais pas détailler.

Les critères pronostiques sont bien définis et sont maintenant repris par toutes les recommandations. Ils avaient été définis par l'ANAES à l'époque où j'avais présidé le groupe de travail sur le sujet. Les formes à bas risque de récurrence, celles qui nous intéressent dans le dossier d'aujourd'hui, sont les superficielles non récidivées et les nodulaires non récidivées de moins de deux centimètres sur les zones à bas risque, moins d'un centimètre sur les zones à haut risque de récurrence.

Le traitement de référence, c'est la chirurgie d'exérèse avec des marges selon les facteurs pronostiques. J'insiste beaucoup sur le fait que les contre-indications de la chirurgie doivent être étudiées de manière extrêmement précise parce que c'est tout de même le traitement qui a montré qu'il permettait d'obtenir les meilleurs résultats pour cette tumeur. La chirurgie peut être accompagnée de techniques un peu sophistiquées dites chirurgie de Mohs qui augmentent encore l'efficacité de cette technique. La technique reine, c'est la chirurgie.

Il faut réserver les autres techniques uniquement si on a une contre-indication formelle à cette chirurgie. Les contre-indications formelles, ce sont vraiment des comorbidités du malade ou un problème par rapport à l'anesthésie s'il doit y avoir une anesthésie générale. J'ai mis contre-indication ou refusée, mais je n'aime pas trop les refus par le malade. C'est au médecin d'expliquer que le traitement le plus efficace est celui-là et de donner les arguments à l'appui.

Si on ne peut pas faire cette chirurgie, on peut faire de l'électrocoagulation ou le curetage ; on peut faire de l'imiquimod, il y a une AMM pour les formes superficielles ; on peut faire du 5-fluoro-uracile ; ou enfin de la PDT, soit avec le METVIXIA ou AMELUZ, puisque c'est ce qu'on est en train d'examiner.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont ceux que je viens de citer. C'est difficile de mettre la chirurgie comme comparateur pertinent, néanmoins, vu que c'est pour des patients qui ne peuvent pas être opérés, on ne peut pas comparer à la chirurgie. La comparaison avec METVIXIA est logique. On a pu comparer aussi à l'imiquimod, mais METVIXIA est un bon comparateur. C'est eux d'ailleurs celui qu'ils l'ont choisi pour leur étude.

Les produits et les techniques cités sont les comparateurs pertinents. Le (*inaudible 3.43.41*) médicale c'est déjà couvert. (*inaudible 3.43.43*) avec METVIXIA. On a les topiques cytolytiques.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

L'étude est un essai contrôlé et randomisé de non-infériorité versus METVIXIA. Le seuil de non-infériorité était un peu élevé, 15 %. Je trouve que c'est beaucoup. Le critère de jugement principal est le taux de réponse complète à la semaine douze après la dernière séance de PDT. La population étudiée est représentative. Il y a effectivement les deux populations nodulaires et superficielles. Vous avez compris que le comparateur est pertinent. Le critère de jugement principal est pertinent à court terme, une rémission complète à semaine douze.

C'est important de savoir ce qui se passe dans les récurrences. Le chef de projet vous a dit qu'il y avait tout de même un taux de récurrences à 5 ans qui n'était pas négligeable, 13,5 % des lésions et 17 % des patients.

La quantité d'effets observés : on a effectivement 93 % de rémissions complètes sous AMELUZ, 91 % sous METVIXIA. Les réponses sont meilleures sur les superficielles que sur les nodulaires. Ce sont des analyses en sous-groupes qui n'étaient pas vraiment prévues au protocole. Je suis assez frileux par l'extension de l'indication touchant les superficielles et les nodulaires. METVIXIA ne parle que des superficielles. La tolérance est bien classique de la PDT.

Sur la morbi-mortalité, il y a un impact. L'impact sur l'organisation des soins c'est la même chose. Est-ce plus compliqué que de la chirurgie ? On ne sait pas. C'est sûrement plus compliqué qu'un topique cytolytique. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié dans les études qui nous sont présentées.

C'est vraiment un traitement de seconde intention en cas de contre-indication ou d'impossibilité formelle à la chirurgie ou de refus de la chirurgie par le malade, encore une fois, je suis très frileux vis-à-vis de cette mention de refus de la chirurgie. La population cible est entre 7 000 et 12 000 malades. Ce sont des chiffres qui sont proposées par le laboratoire, mais cela me paraît cohérent.

La recommandation est qu'a priori, il faut aligner AMELUZ et METVIXIA, mais faut-il l'inclure, y compris sur le périmètre de l'indication, et exclure les CBC nodulaires ? Bien que ceux qui ont été choisis ont un bon pronostic, mais on a vu que les résultats sont moins bons dans les nodulaires. Ces nodulaires vont être tout de même plus agressifs s'ils récidivent. Tout carcinome basocellulaire qui récidive a un pronostic plus péjoratif qu'un carcinome basocellulaire primaire. C'est la question qu'il faut se poser.

Après, ce sera à vous de voir si vous aligner complètement, ou si vous acceptez le nodulaire dans l'indication.

Voilà ce que j'avais à vous dire sur ce sujet.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci, Bernard. Le chef de projet peut-il nous préciser ces populations dont Bernard vient de parler ?

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Un chef de projet pour la HAS.- Les nodulaires et les superficiels, en termes d'indication ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est-à-dire que METVIXIA a l'AMM uniquement dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels, alors que AMELUZ a à la fois l'indication pour la forme superficielle et la forme nodulaire.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il des questions ? Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela ne te semble-t-il pas important que, dans les deux indications, la marge des non-infériorités soit à -12,5 % ou -15 % ? Cela me semble énorme, non ?

M. GUILLOT.- -15 %, cela me choque. -12,5 %, il me semblait, normalement que quand on est en dessous de -13 %, c'est acceptable. Plus c'est limité, mieux c'est. -12,5 %, tout à l'heure, franchement, cela me paraît assez correct pour les kératoses. -15 %, c'est gênant. Après, ils sont très en dessous de ces bornes. Ils remplissent la non-infériorité, ça va être en dessous des 15 %, je n'ai plus le chiffre en tête. C'est vrai que prendre au départ une borne de non-infériorité de 15 %, c'est énorme, surtout sur une pathologie tumorale.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'autres questions ou commentaires ? Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais savoir si pour toi, les différences d'efficacité dans les formes nodulaires doivent être alignées. Parce que j'ai noté 85 % versus 93 %, 76 % versus 96 % par rapport à METVIXIA. Faut-il exclure les nodulaires ou les inclure ?

M. GUILLOT.- Les nodulaires, cela me gêne. J'ai de la chance je ne vais pas voter. Cela me gêne aussi pour des raisons presque théoriques, parce que ce sont des lésions qui sont tout de même plus épaisses, qui peuvent également descendre en profondeur avec un petit effet iceberg, avec la perle adénomateuse en surface, et en dessous, il y a tout de même des volumes tumoraux qui sont assez importants. On peut comprendre que la lumière rouge ayant une pénétration qui n'est pas énorme, tu risques de laisser des contingents profonds, contrairement aux formes superficielles qui, par définition, sont superficielles. Donc pour moi, les nodulaires, cela me gêne. Après ils vont faire des sous-groupes. À mon avis, ce n'est pas correct, parce que c'est vraiment une nouvelle indication de la zone nodulaire. Ils auraient dû faire vraiment une randomisation superficielle d'un côté nodulaire de l'autre, et vraiment donner les résultats pour les deux indications et ne pas faire cette année en sous-groupe. Ce n'est pas très propre. On te donne un bac à cadeau et tu te débrouilles avec ce qu'il y a dedans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Irais-tu jusqu'à modifier les indications pour les patients qui auraient des formes nodulaires non opérables ?

M. GUILLOT.- Les formes nodulaires non opérables, sous prétexte que ce n'est pas opérable, faire un traitement qui n'est pas efficace, ce n'est pas bon.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a donc que ce traitement que tu proposes dans ce cas. Il n'y a pas d'autre alternative.

M. GUILLOT.- Franchement, les formes non opérables, quand on examine attentivement en RCP et quand tu discutes avec les chirurgiens plasticiens, les chirurgiens du visage, etc., ils ont tellement de techniques de reconstruction et d'ablation. Cependant, si une tumeur est considérée comme inopérable en raison de la taille excessive et que l'opération va faire une (*inaudible 3.50.45*) oculaire, ce n'est pas la PTD qui va te rendre le service. Franchement, les petits carcinomes basocellulaires de moins de deux centimètres ou moins d'un centimètre, selon les zones, qui ne sont pas opérables, c'est parce que le malade a une espérance de vie de deux mois. Mais s'il a une espérance de vie de deux mois, tu ne peux plus l'opérer.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? A priori, non. Bernard, merci beaucoup pour tes deux présentations et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

(Le Professeur Bernard Guillot quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- On va faire deux votes séparés. On va d'abord voter sur la kératose actinique et on proposait de s'aligner sur METVIXIA, c'est-à-dire pas d'ISP, modéré, V. On peut faire ce vote d'abord, si vous êtes d'accord. Puis on parlera du carcinome basocellulaire après. Stéphanie, on peut lancer ce vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et à l'unanimité, vous avez voté pour pas d'ISP, SMR modéré, ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, nous passons à l'indication du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire, en dehors des indications chirurgicales. C'est pour les formes superficielles inopérables. On vous propose également : pas d'ISP, modéré, V aussi. Là, il faudra voter pour les formes opérables.

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y a pas besoin de voter un miroir étant donné que l'indication de l'AMM précise déjà que l'on traite uniquement les cas...

M. le Pr COCHAT, Président.- En le lisant cela, je me le suis dit. D'accord, donc pas de miroir, effectivement, puisque l'indication précise que « le carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire ne se prête pas à la chirurgie. On vote directement.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Que fait-on pour les nodulaires ? On les prend ou pas ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as vu que, quand je lui ai reposé la question : soit ils sont vraiment opérables, soit ils sont hors tout thérapeutique. Il a finalement un peu botté en touche, mais il a tout de même répondu.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut donc prendre uniquement les superficiels et faire le SMRI à ce moment-là. Il faut réduire le périmètre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais je ne suis pas sûr qu'on soit en mesure de vraiment les définir, parce que ça dépend de la topographie, de l'infiltration nodulaire, etc.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Tous les nodulaires.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est ce qu'il a dit. Parce que si on prend les nodulaires, on ne peut pas faire V versus METVIXIA, puisque METVIXIA n'a pas l'AMM dans cette indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Vous voulez que l'on fasse un SMRI pour les nodulaires ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, c'est ce qu'il disait. Les nodulaires, il était contre le fait d'utiliser ce tadu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'ai pas compris qu'il était contre. J'ai compris qu'il était très gêné. D'accord, si vous avez tous compris cela, on met les modulaires en miroir. Le chef de projet est-il d'accord là-dessus ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, une autre proposition, peut-être, était de préciser les nodulaires à bon pronostic.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'ai eu l'impression qu'il était un peu nuancé sur les nodulaires, à la fin.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il a dit que les nodules à bon pronostic étaient les petits, sans chirurgie, dans tous les cas, on n'est pas dans ce contexte.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK, séparons les superficiels des nodulaires. On propose un SMRI en miroir pour les nodulaires.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Attendez, je suspends. Je suis désolé parce que Thierno m'a dit que METVIXIA avait important, V. Il faut qu'on l'aligne sur METVIXIA.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Un chef de projet pour la HAS.- Si vous souhaitez l'aligner, c'est un important, V. C'est écrit en haut de la diapositive.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est plus simple de mettre alignement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Thierno, tu disais qu'il y avait deux niveaux ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Il me semblait qu'il avait deux niveaux de SMR non ?

Un chef de projet pour la HAS.- L'indication d'AMM de METVIXIA ne cite pas les situations où les patients sont inopérables. C'est pour ça que la CT avait scindé le périmètre de remboursement en deux en mettant un premier cas où les patients sont inopérables et des autres cas. Dans les cas où les patients étaient inopérables, METVIXIA avait obtenu un SMR important. Si vous voulez l'aligner sur METVIXIA, c'est un SMR important.

M. le Pr COCHAT, Président.- À mon avis, vous ferez ce que vous voulez, mais la logique est de l'aligner sur METVIXIA. Je propose de reprendre le vote. Vous pouvez en rester où vous étiez, mais je voulais tout de même vous préciser cela. On ne va pas vous dire alignement ou pas parce que c'est un peu compliqué et ce n'est pas vraiment un alignement non plus. Reprenez s'il vous plaît ISP, SMR et ASMR.

(Reprise du vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour : pas d'ISP, SMR important, ASMR V, SMR insuffisant en miroir.

M. DIATTA, pour la HAS.- On vous propose d'adopter sur table.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

cryat.....8
inox.....5

tadu.....16

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)

Examen - Extension d'indication - AMELUZ 78 mg/g (kératose actinique de sévérité légère à modérée) (acide 5-aminolévulinique (chlorhydrate de l')) - (CT-20951)