

**COMMISSION NATIONALE D’EVALUATION
DES DISPOSITIFS MEDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTE**

AVIS DE LA CNEDiMTS
3 mai 2016

Faisant suite à l'examen du 19 avril 2016, la CNEDiMTS a adopté le projet d'avis le 3 mai 2016.

CONCLUSIONS

ACTINICA, lotion photoprotectrice

Demandeur : GALDERMA International (France)

Fabricant : SPIRIG PHARMA AG (Allemagne)

Modèle : flacon de 80g

Indications revendiquées :	Traitement préventif des tumeurs cutanées non mélanocytaires chez les patients greffés sous traitement immunosuppresseur.
-----------------------------------	---

Service Attendu (SA) :	Insuffisant. Les données disponibles ne permettent pas d'établir l'intérêt d'ACTINICA lotion dans les indications revendiquées.
-------------------------------	---

Données analysées :	Une étude comparative non randomisée a inclus un total de 120 patients âgés de plus de 40 ans, ayant subi une transplantation (1/3 cardiaque, 1/3 rénale et 1/3 hépatique) et recevant un traitement immunosuppresseur, suivis prospectivement pendant 24 mois. Seul le groupe traité par ACTINICA lotion recevait un produit solaire, en quantité illimitée, ainsi que la formation pour l'utiliser correctement. Le critère principal était l'évolution durant le suivi du nombre de kératoses actiniques, de carcinomes épidermoïdes et de carcinomes basocellulaires.
----------------------------	---

Avis 1 définitif

ARGUMENTAIRE

01 NATURE DE LA DEMANDE

Demande d'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L 165-1 du code de la sécurité sociale (LPPR dans la suite du document).

01.1. MODELES ET REFERENCES

Flacon pompe doseur de 80g.

01.2. CONDITIONNEMENT

Unitaire, avec boîte extérieure carton et notice.

01.3. INDICATION REVENDIQUEE

Traitement préventif des tumeurs cutanées non mélanocytaires chez les patients greffés sous traitement immunosuppresseur.

01.4. COMPAREUR REVENDIQUE

Conseils renforcés en protection solaire, seuls.

02 HISTORIQUE DU REMBOURSEMENT

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la LPPR du dispositif ACTINICA lotion.

03 CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

03.1. MARQUAGE CE

Dispositif Médical de classe I.

03.2. DESCRIPTION

Lotion photoprotectrice contre les UV « très haute protection » : facteur de protection solaire (FPS) de catégorie 50+.

03.3. FONCTIONS ASSUREES

Photoprotection (filtres solaires photostables anti UVA I, UVA II et UVB), résistance à l'eau, hydratation de la peau.

03.4. ACTES ASSOCIES

Il n'y a aucun acte associé : l'application est faite par le patient.

04 SERVICE ATTENDU

04.1. INTERET DU PRODUIT

04.1.1. ANALYSE DES DONNEES : EVALUATION DE L'EFFET THERAPEUTIQUE / EFFETS INDESIRABLES, RISQUES LIES A L'UTILISATION

04.1.1.1. DONNEES NON SPECIFIQUES

Deux recommandations de bonne pratique clinique spécifiant le suivi des patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe sont identifiées :

- Recommandation professionnelle HAS (2007)¹ portant sur le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal plus de 3 mois après transplantation : un examen cutanéomuqueux annuel complet est recommandé pour tous les patients ;
- Recommandation de pratique clinique suisse² : suivi dermatologique annuel des patients transplantés et formation régulière (annuelle) des patients aux risques accrus de cancers cutanés, à l'autoexamen mensuel et à la photoprotection UV (comprenant l'éviction du soleil aux heures critiques, une tenue adaptée, l'usage d'écran solaire à haut indice de protection et l'interdiction des cabines UV).

04.1.1.2. DONNEES SPECIFIQUES

L'étude Ulrich³ est une étude comparative non randomisée ayant inclus un total de 120 patients âgés de plus de 40 ans, ayant bénéficié d'une transplantation (1/3 cardiaque, 1/3 rénale et 1/3 hépatique) et recevant un traitement immunosuppresseur, suivis prospectivement pendant 24 mois.

Les patients avaient une peau de phototype 2 ou 3 selon la classification de Fitzpatrick et étaient inclus dans chaque sous-groupe de manière à équilibrer les sexes, l'ancienneté de la transplantation et les facteurs de risque. Après recrutement au hasard de 60 patients dans le groupe recevant ACTINICA, un groupe contrôle de 60 patients ayant les mêmes caractéristiques a été sélectionné à partir des bases de données de l'hôpital. Les traitements immunosuppresseurs étaient comparables dans chaque sous-groupe, en fonction de l'organe implanté. La nature prospective ou exclusivement rétrospective des inclusions n'est pas précisée. Les patients étaient revus tous les 6 mois.

Le groupe traité et le groupe témoin recevaient les mêmes instructions orales et écrites sur les risques liés à l'exposition solaire et les mêmes conseils de prévention (incluant l'usage d'un photoprotecteur). Le groupe traité avait de plus un accès illimité à la lotion ACTINICA, bénéficiait d'une formation pour appliquer correctement 2 mg/cm² de lotion (visage, cou, avant-bras, mains et toute autre partie exposée du corps) et avait pour instruction d'appliquer la lotion ACTINICA 20 à 30 minutes avant de quitter le domicile ainsi que de tenir un journal des applications.

Le critère de jugement principal était triple :

- nombre de kératoses actiniques (KA) dans les zones étudiées (tête, cou, dos des mains et avant-bras) ;
- nombre de nouvelles lésions de KA apparues/disparues durant le suivi ;
- nouveaux carcinomes épidermoïdes (CE) ou carcinomes basocellulaires (CBC).

¹ Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, novembre 2007. Disponible sur www.has-sante.fr

² Hofbauer GF, Anliker M, Arnold A, et al; Swiss clinical practice guidelines for skin cancer in organ transplant recipients;SGDV working group for organ transplant recipients. Swiss Med Wkly, 2009, 139, no. 29-30, p. 407-15. Disponible sur: <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:5311>

³ Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A. et al., Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. British Journal of Dermatology, 161: 78-84, 2009.

Résultats :

	Actinica (N=60)	Groupe contrôle (N=60)	p
Kératoses actiniques			
Total des lésions à l'inclusion	191	191	
Total des lésions ⁴ à 24 mois	89	273	<0,01
Evolution	- 102 (- 53%)	+ 82 (+ 43%)	
Carcinomes épidermoïdes (CE)			
Total CE à l'inclusion	7	6	
Total nouveaux CE à 24 mois	0	8	<0,01
Carcinomes basocellulaires (CBC)			
Total CBC à l'inclusion	6	6	
Total nouveaux CBC à 24 mois	2	9	NS

04.1.1.3. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES

4.1.1.3.1. ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES DES ESSAIS CLINIQUES

Les événements indésirables constatés dans l'étude Ulrich étaient de type acné et augmentation de la séborrhée (12 patients dans le groupe Actinica et 7 dans le groupe contrôle). Ces effets indésirables sont également des effets secondaires connus des inhibiteurs de la calcineurine et des corticostéroïdes.

4.1.1.3.2. MATERIOVIGILANCE

Le demandeur indique que 711 événements indésirables liés à ACTINICA ont été rapportés depuis 2010 (pour des ventes cumulées de plus de 1,6 millions d'unités entre 2012 et 2014) :

	2010	2011	2012	2013	2014
Acné	5	6	10	4	3
Erythème	34	27	26	37	45
Prurits	18	15	13	23	23
Eruption/Rash	7	12	7	11	7
Rash maculaire	5	1	3	4	12
Rash pustuleux	3	4	6	9	6
Sensation de brûlure cutanée	14	12	12	10	15

Au total, une seule étude spécifique au dispositif, publiée, est fournie. Cette étude compare ACTINICA lotion à une stratégie comprenant uniquement des conseils de photoprotection, laissant au patient le soin de se procurer un écran solaire adapté et d'apprendre à l'utiliser correctement. De ce fait il existe un fort risque de biais lié à l'absence de comparabilité des mesures de photoprotection accessibles aux patients entre les deux bras de l'étude.

04.1.2. PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La stratégie de prévention des cancers non mélanome chez les patients greffés immunodéprimés repose sur l'éducation, incluant l'auto-examen de la peau et la photoprotection. Cette dernière comprend :

1. l'éviction du soleil, particulièrement aux heures critiques (11 h 00-15 h 00) ;
2. le port d'habits à manches longues, de chapeau et de lunettes de soleil ;
3. l'usage d'écran solaire (UVA et UVB) à haut indice de protection (+50) sur les parties du corps exposées au soleil (visage, cou, dos des mains, avant-bras).

⁴ Lésions existantes + nouvelles lésions – rémissions spontanées

Il existe des recommandations sur l'utilisation (parmi d'autres mesures de protection) d'écrans solaires à haut indice de protection sur les parties du corps exposées au soleil pour les patients greffés sous traitement immunosuppresseur.

Cependant les données cliniques ne permettent pas de comparer ACTINICA lotion à un autre écran solaire correspondant aux recommandations et dans un contexte où les patients bénéficieraient des mêmes facilités pour l'utiliser correctement. Les données disponibles ne permettent pas d'établir la place d'ACTINICA lotion dans la stratégie thérapeutique.

04.1.3. CONCLUSION SUR L'INTERET DU PRODUIT

Les données cliniques soumises sont insuffisantes pour se prononcer sur l'intérêt d'ACTINICA lotion dans le traitement préventif des tumeurs cutanées non mélanocytaires chez les patients greffés sous traitement immunosuppresseur.

04.2. INTERET DE SANTE PUBLIQUE

04.2.1. GRAVITE DE LA PATHOLOGIE

Les patients greffés sous traitement immunosuppresseur ont un risque élevé de développer un processus néoplasique, notamment épidermoïde. A terme plus de la moitié des patients greffés sont concernés. Le risque de carcinome épidermoïde est de plus fonction du traitement immunosuppresseur et serait ainsi 3 fois plus élevé sous trithérapie (prednisolone, azathioprine et ciclosporine) par rapport à une bithérapie (prednisolone et azathioprine)⁵. Le potentiel métastatique est faible, mais augmenté par les traitements immunosuppresseurs.

Les tumeurs cutanées non mélanocytaires sont à l'origine d'une morbidité et d'une dégradation marquée de la qualité de vie, aggravées chez le patient immunodéprimé.

04.2.2. ÉPIDEMIOLOGIE DE LA PATHOLOGIE

D'après l'Agence de Biomédecine il y avait en France 54.659 patients porteurs d'un greffon fonctionnel en 2014⁶. Les carcinomes épidermoïdes sont, chez les patients greffés d'organe solide, les types de cancers les plus fréquents. Les incidences observées à 10 ans en Europe sont comprises entre 10% (Italie) et 40% (Europe du Nord)⁷, la majorité de ces cancers étant localisés sur des parties du corps exposées au soleil.

04.2.3. IMPACT

Les besoins sont couverts par les photoprotecteurs (ou écrans solaires) de même facteur de protections solaire.

04.2.4. CONCLUSION SUR L'INTERET DE SANTE PUBLIQUE

L'intérêt thérapeutique d'ACTINICA lotion ne pouvant être établi, son intérêt de santé publique ne peut être déterminé.

En conclusion, la Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé estime que le Service Attendu d'ACTINICA lotion est insuffisant pour l'inscription sur la liste des Produits et Prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

⁵ Inserm (dir.). Transplantation d'organes : quelles voies de recherche ? Rapport. Les éditions Inserm, 2009, XXI- 471 p. - (Expertise collective) - <http://hdl.handle.net/10608/92>

⁶ <http://www.dondorganes.fr/101-infographie-sur-les-chiffres-cles>

⁷ Tessari, G. and Girolomoni, G., Nonmelanoma Skin Cancer in Solid Organ Transplant Recipients: Update on Epidemiology, Risk Factors, and Management. Dermatologic Surgery, 2012, 38, p.1622–1630.

ANNEXE I DONNEES CLINIQUES

Référence	Ulrich C., Jürgensen J.S., Degen A. et al., Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. British Journal of Dermatology, 161: 78–84, 2009.
Type de l'étude	Etude contrôlée monocentrique, non randomisée
Date et durée de l'étude	24 mois
Objectif de l'étude	Evaluer sur l'incidence de kératoses actiniques (KA), de carcinomes épidermoïdes invasifs (CE) et de carcinomes basocellulaires (CBC) chez les receveurs de greffes d'organes en immunodépression chronique ayant accès à Actinica lotionen plus des conseils de prévention
METHODE	
Critères de sélection	Patients âgés ≥ 40 ans ayant subi une transplantation cardiaque (1/3), hépatique (1/3) ou rénale (1/3), sous traitement immunosupresseur
Cadre et lieu de l'étude	Hospitalier, Allemagne
Produits étudiés	ACTINICA lotion
Critère de jugement principal	- nombre de KA dans les zones étudiées (tête, cou, dos des mains, avant-bras) - nombre de nouvelles lésions de KA apparues ou disparues durant l'étude - incidence de nouveau CE et CBC durant l'étude
Critères de jugement secondaires	- incidences des infections cutanées (herpès simplex, verrues vulgaires, dermatomycoses, folliculites) - effets indésirables
Taille de l'échantillon	Non décrit.
Méthode de randomisation	Absence de randomisation
Méthode d'analyse des résultats	t-test, ANOVA, test exact de Fisher
RESULTATS	
Nombre de sujets analysés	120 patients inclus prospectivement ou rétrospectivement, dont : - Actinica : 60 patients choisis au hasard parmi un groupe se présentant régulièrement dans le service spécialisé pour les patients transplantés - groupe témoin : 60 patients issus de la base de données du service
Durée du suivi	24 mois (suivi prospectif)
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Chacun des groupes comportaient 20 patients transplantés cardiaques, 20 rénaux et 20 hépatiques, hommes et femmes (1 :1). Pour assurer des facteurs de risques équivalents dans les deux bras de l'étude, 6 patients pour chaque sous-groupe d'organe étaient transplantés depuis moins d'un an, 7 étaient transplantés depuis 1 et 5 ans et 7 étaient transplantés depuis 7 ans ou plus avant l'inclusion dans l'étude. Hommes et femmes de chaque sous-groupe étaient appariés de façon équivalente, tous les patients étaient de phototype II ou III. Nombre de lésions et carcinomes / patients au début de l'étude : Initialement il y avait 191 lésions actiniques dans chaque groupe.

Résultats inhérents au critère de jugement principal	Kératoses actiniques à 24 mois : • au total -102 lésions dans le groupe Actinica et +82 dans le groupe contrôle ($p < 0,01$) • nouvelles lésions : 89 dans le groupe Actinica et 273 dans le groupe contrôle ($p < 0,01$) Nouveaux carcinomes épidermoïdes : incidence 0 dans le groupe Actinica et 8 dans le groupe contrôle ($p < 0,01$) Incidence de nouveaux Carcinomes basocellulaires: 2 dans le groupe Actinica et 9 dans le groupe contrôle (différence non significative).
Résultats inhérents aux critères secondaires	Pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'acné, l'augmentation de la séborrhée (effets indésirables rapportés), et les infections cutanées (herpès simplex, herpès zoster ou dermatomycoses).
Effets indésirables	Acné, augmentation de la séborrhée.