

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 mars 2013

EFFALA 8 mg, emplâtre médicamenteux

Boîte de 4 sachets (CIP : 34009 397 996 4 3)

Boîte de 8 sachets (CIP : 34009 387 997 0 4)

Laboratoire SPIRIG PHARMA

DCI	Acide 5-aminolévulinique
Code ATC (année)	L01XD (sensibilisant en photothérapie dynamique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Dispositifs à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm. »

SMR	important
ASMR	EFFALA 8 mg, emplâtre médicamenteux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité peut être un traitement de 1^{ère} intention dans les lésions multiples de kératose fines et non pigmentées localisées sur le visage et le cuir chevelu ne dépassant pas 1,8 cm de diamètre, en alternative à la cryothérapie.
Recommandations	La Commission demande la réalisation d'une étude dont les objectifs sont de décrire : - la population traitée par EFFALA (indication, bilan clinique, taille et sévérité des lésions, localisation unique ou multiples, récurrence...), - ses modalités d'utilisation (respect de l'indication, posologies, fréquence et durée de traitement, répétition des séances, traitements associés, ...) - et la place du traitement dans la stratégie de prise en charge, - l'évolution clinique des patients à long terme (disparition des lésions, récurrences à 18 mois), notamment en cas de retraitement - la tolérance.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Date AMM (procédure)	15/02/2010 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2011 L Agents antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XD Sensibilisants utilisés dans la thérapie photodynamique/la radiothérapie
--------------------	--

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités pour une nouvelle spécialité à base d'acide 5-aminolévulinique, un agent photosensibilisant indiqué dans le traitement des kératoses actiniques légères du visage et du cuir chevelu par thérapie photodynamique.

Il existe une autre spécialité permettant un traitement par thérapie photodynamique, METVIXIA 168 mg/g à base de chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle (proche de l'acide 5-aminolévulinique). EFFALA est un emplâtre qui diffère donc de METVIXIA dont la forme pharmaceutique est une crème

Dans son avis du 28 mars 2007, la Commission avait considéré que le service médical rendu par METVIXIA était important mais que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu et constituait un moyen thérapeutique supplémentaire.

La Commission avait demandé la réalisation d'une étude dont les objectifs étaient de décrire :

- la population traitée par METVIXIA (indications, bilan clinique, taille des lésions, localisation unique ou multiples, histologie, récurrence...),
- ses modalités d'utilisation (posologies, fréquence et durée de traitement, traitements associés, place dans la stratégie de prise en charge..),
- l'existence d'un contrôle histologique éventuel (lors du diagnostic ou du suivi),
- l'évolution clinique des patients,
- l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Dispositifs à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm. »

04 POSOLOGIE

« Adultes (sujets âgés inclus) :

Lors d'une séance de thérapie photodynamique (PDT), pour le traitement des KA, il est possible d'utiliser au cours d'une seule et même séance jusqu'à six emplâtres EFFALA par patient (sur six lésions différentes). Si l'emplâtre EFFALA ne parvient pas à adhérer correctement aux lésions, il est possible de le fixer à l'aide d'un pansement.

Quatre heures après la pose, ôter l'emplâtre (les emplâtres) EFFALA et exposer la/les lésion(s) à la lumière rouge par l'intermédiaire d'une source lumineuse rouge à bande étroite de spectre 630 ± 3 nm pour une dose lumineuse totale de 37 J/cm^2 sur la surface de la lésion. Seules les lampes estampillées CE sont autorisées. Celles-ci doivent en outre être équipées des filtres et/ou miroirs réfléchissants nécessaires pour une exposition la plus faible possible à la chaleur, à la lumière bleue et au rayonnement UV. Il est important de vérifier que le patient reçoit la dose lumineuse correcte. La dose lumineuse est déterminée par des paramètres tels que la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau et le temps d'illumination. Notons que ces paramètres varient avec le type de lampe utilisé. Il est donc impératif de suivre le manuel d'utilisation propre à chaque lampe. Les principes de sécurité fournis avec la source lumineuse devront être respectés à la fois par le patient et le professionnel en charge de l'intervention. Tout au long de l'illumination, à la fois le patient et le professionnel en charge de l'intervention devront porter des lunettes de protection adéquates correspondant au spectre lumineux de la lampe.

La peau saine non traitée environnant la lésion ne nécessite pas de protection particulière au cours de l'illumination.

La réponse des lésions sera évaluée trois mois après la séance d'illumination ; si des lésions subsistent après 3 mois, l'utilisation d'autres traitements pourra être envisagée.

Enfants et adolescents :

Il n'y a pas d'expérience chez les enfants de moins de 18 ans. »

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 puis la surveillance régulière après traitement pour dépister les récides. Les thérapeutiques disponibles sont: la chirurgie, la cryothérapie (destruction à l'azote), la radiothérapie, le curetage-électrocoagulation et la demabration, le laser CO₂, les cyostatiques topiques (5-FU et imiquimod), le diclofénac topique (non remboursable dans la kératose actinique) et la thérapie photodynamique utilisant comme agent sensibilisant la crème METVIXIA à base de chlorhydrate d'aminolévutinate de méthyle.

Lorsque les lésions sont peu nombreuses, le traitement de référence est la cryothérapie. Ce traitement 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 cryothérapie. La photothérapie dynamique utilisant le chlorhydrate d'aminolévutinate de méthyle (METVIXIA, crème) est une alternative à la cryothérapie surtout en cas de lésions multiples de la face et/ou du cuir chevelu (surtout alopécique) car elle permet de traiter en 1 séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Son intérêt n'a démontré que dans les lésions superficielles et non-pigmentées.

Lorsque les lésions sont de grande taille la chirurgie est parfois utilisée; parfois suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue.

Lorsque les lésions sont multiples le 5-FU en topique, l'imiquimod et la dermabrasion mécanique sont utilisés. Le laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

¹ Dubertret et al. Thérapeutique dermatologique. Médecine Sciences Flammarion (2001) www.therapeutique-dermatologique.org

² Skin Cancer (PDQ[®]) : Treatment Health Professional Version. National Cancer Institute (2006). www.cancer.gov

³ Saurat J.-H. et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles (édition MASSON, 4^{ème} édition)

⁴ 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

⁵ Cox N.H. et al. on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *British Journal of Dermatology* 2007;156:11-21

⁶ Morton C.A. et al. Guidelines for topical photodynamic therapy : report of a workshop of the British Photodermatology Group (British Association of Dermatologists). *British Journal of Dermatology* 2002;146:552-67

⁷ National Institute for Health and Clinical Excellence. Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions). Understanding NICE guidance – information for people considering the procedure, and for the public. Février 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=IP_272&c=cancer

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indications	Date du dernier avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
METVIXIA Chlorhydrate d'aminolévutinate de méthyle <i>Galderma International</i>	oui	Traitement des kératoses actiniques (KA) fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Traitement du carcinome basocellulaire [...] et des carcinomes intra-épidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué [...].	27/03/2007	Important	<u>ASMR V</u> par rapport à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.	oui
EFUFIX 5-fluoro-uracile <i>Meda Pharma</i>	non	Kératoses préépithéliomateuses. Maladie de Bowen [...] et Condylomes génitaux.	22/09/2010	Important	-	oui
ALDARA Imiquimod <i>Meda Pharma</i>	non	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. Verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte et petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte	10/03/2010	Important	<u>ASMR V</u> dans le traitement des kératoses actiniques superficielles du visage ou du cuir chevelu de l'adulte mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire. (26/11/2008)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

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

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont la cryothérapie, qui demeure le traitement de référence des kératoses actiniques superficielles, et METVIXIA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe (procédure décentralisée : Autriche, Danemark, Finlande, Allemagne, Irlande, Italie Norvège, Pologne, Espagne, Suède)	Non, excepté la Suède où Effala est remboursable mais pas encore commercialisé	Traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande du laboratoire repose principalement sur :

- une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus placebo (AK03)
- une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus cryothérapie et placebo (PDT) (AK04)

Les études préliminaires (listées ci-dessous) qui ont permis d'ajuster les modalités d'utilisation de la PDT par l'acide 5-aminolévulinique dans les études de phases III ne seront pas présentées :

- étude ouverte destinée à mesurer l'effet et la durée d'application de l'emplâtre EFFALA sur la fluorescence émise par la protoporphyrine dans les KA (AK01),
- étude randomisée en aveugle pour l'observateur dont l'objectif était de déterminer la durée d'application optimale d'EFFALA (AK02)
- étude ouverte de pharmacocinétique chez 12 patients.

Il n'existe pas d'étude clinique ayant comparé EFFALA à METVIXIA, son comparateur le plus proche. En l'absence de comparaison directe entre ces deux médicaments, les résultats d'étude de comparaison indirecte a été fournie par le laboratoire. Dans cette étude, ont été comparés les traitements suivants :

- METVIXIA en 1 séance de PDT
- METVIXIA en 2 séances de PDT à 1 semaine d'intervalle
- EFFALA en 1 séance de PDT
- Cryothérapie

Toutefois, en l'absence de rapport ou de publication précisant les conditions de réalisation cette étude, il n'est pas possible de conclure sur les résultats de cette comparaison indirecte.

08.1 Efficacité

Etude versus placebo : Etude AK03

Cette étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé EFFALA au placebo pour le traitement de kératoses actiniques légères à modérées de la tête et du visage⁸.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans
- lésions de kératose actinique légères (superficielles, taches rosées, non rugueuses, non hyperkératosiques) à modérée (papules ou plaques rosées à rouge, rugueuses, hyperkératosiques, d'induration variable) de la tête et/ou du visage avec au moins 3 lésions bien séparées (≥ 1 cm entre les différentes lésions).
- lésions de diamètre ne dépassant pas 1,8 cm et dont les bords sont bien définis.
- phototype I à IV selon la classification de Fitzpatrick⁹.

⁸ Seules les lésions de kératose actinique légères ont été retenues dans le libellé de l'indication de l'AMM, n'excédant pas 1,8 cm de diamètre.

⁹ On distingue 7 phototypes d'après la classification de Fitzpatrick :

Phototype	Couleur de peau non photoexposée	Dose minimum provoquant un érythème en MJ/cm ²	Sensibilité aux UV	Coups de soleil / Bronzage
I	Blanche	15-30	Très sensible	Toujours brûlé, jamais bronzé
II	Blanche	25-40	Très sensible	Toujours brûlé, un peu bronzé
III	Blanche	30-50	Sensible	Peu de coups de soleil, bronzage léger et uniforme (marron clair)
IV	Légèrement marron	40-60	Modérément sensible	Peu de coups de soleil, bronzage (marron)
V	Marron	60-90	Très légèrement sensible	Coups de soleil rares (marron foncé)
VI	Marron foncée/Noire	90-150	Insensible ou peu sensible	Aucun coup de soleil (noir)

Groupes de traitement :

Les patients ont été traités par une séance de photothérapie dynamique avec EFFALA ou un emplâtre de placebo. L'emplâtre a été appliqué sur chaque lésion pendant 4 heures. Après son enlèvement, la zone a été illuminée par de la lumière rouge selon une dose de 37 J/cm² et une longueur d'onde de 630 ± 32 nm.

Critère de jugement principal : pourcentage de lésions pour lesquelles une disparition clinique a été obtenue après 3 mois.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- pourcentage de lésions pour lesquelles une disparition clinique complète a été obtenue après 12 mois ;
- pourcentage de patients chez lesquels une disparition clinique complète de toutes les lésions a été obtenue après 3 mois ;
- pourcentage de patients chez lesquels une disparition clinique complète de toutes les lésions a été obtenue après 12 mois.

Résultats :

Un total de 103 patients a été inclus, dont 69 dans le groupe EFFLA et 34 dans le groupe placebo. Les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter.

Les patients, âgés en moyenne de 70,7 ans, étaient majoritairement des hommes (82 %). Ils avaient un phototype clair, de type I ou II, dans 92 % des cas.

Le nombre total de lésions était de 384 dans le groupe EFFALA et de 179 dans le groupe placebo. Elles étaient localisées majoritairement sur le front (52 %), le cuir chevelu (26 %) et la joue (12 %). Elles étaient bénignes dans 44 % des cas et modérées dans 56 % des cas.

Leur diamètre maximum, en moyenne, était de 9,68 mm.

Critère de jugement principal :

Après 3 mois, le pourcentage de lésions pour lesquelles une disparition clinique complète a été obtenue a été plus important dans le groupe EFFALA que dans le groupe placebo : 82 % des lésions versus 19 % (p < 0,0001).

Critères de jugement secondaires :

Après 3 mois, le pourcentage de patients chez lesquels une disparition clinique de toutes les lésions a été obtenue a été plus important dans le groupe EFFALA que dans le groupe placebo : 62 % des patients versus 6 % (p < 0,001).

Après 12 mois, les pourcentages de lésions avec disparition clinique complète et de patients avec disparition clinique complète de toutes les lésions ont diminué dans les deux groupes, EFFALA restant supérieur au placebo :

- 63 % des lésions avec disparition clinique versus 9 % (p < 0,0001)
- 32 % des patients avec disparition clinique de toutes les lésions versus 0 % (p < 0,001).

Etude versus cryothérapie et placebo : étude AK04

Cette étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé EFFALA à la cryothérapie et au placebo pour le traitement de kératoses actiniques légères à modérées de la tête et du visage.

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans
- kératose actinique légère à modérée de la tête et/ou du visage avec au moins 3 lésions bien séparées (≥ 1 cm entre les différentes lésions)
- lésions de diamètre ne dépassant pas 1,8 cm et dont les bords sont bien définis
- phototype I à IV selon la classification de Fitzpatrick.

Groupes de traitement :

- PDT avec EFFALA
- Cryothérapie
- PDT avec placebo (emplâtre)

L'emplâtre EFFALA ou de placebo a été appliqué sur chaque lésion pendant 4 heures. Après enlèvement de l'emplâtre, la zone a été illuminée par de la lumière rouge selon une dose de 37 J/cm² et une longueur d'onde de 630 ± 32 nm.

La cryothérapie a été pratiquée selon une procédure de vaporisation avec temps de gel-dégel de 5 à 10 secondes suivant formation d'une boule de glace.

Critère de jugement principal : pourcentage de lésions pour lesquelles une disparition clinique a été obtenue après 3 mois.

Parmi les critères de jugement secondaires :

- pourcentage de lésions chez lesquelles une disparition clinique complète a été obtenue après 12 mois
- pourcentage de patients chez lesquels une disparition clinique complète de toutes les lésions a été obtenue après 3 mois
- pourcentage de patients chez lesquels une disparition clinique complète de toutes les lésions a été obtenue après 12 mois
- aspect esthétique des lésions disparues.

Résultats :

Un total de 346 patients a été inclus dont 148 dans le groupe EFFALA, 149 dans le groupe cryothérapie et 49 dans le groupe placebo.

Les résultats ont été analysés dans la population en intention de traiter.

Les principales caractéristiques des patients, similaires à celles des patients de l'étude AK03, figurent dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients (étude AK04)

Caractéristiques	EFFALA (n = 148)	Cryothérapie (n = 149)	Placebo (n = 49)
Age moyen (années)	70,0	70,6	71,6
Homme (%)	70	70	82
Phototype I et II (%)	83	87	79
Nombre de lésions	750	692	259
<u>Localisation (%) :</u>			
Front	40	47	56
Cuir chevelu	31	29	23
Joue	19	12	13
Nez	6	6	5
Oreille	1	1	2
Autre	3	4	2
<u>Gravité (%) :</u>			
Bénigne	42	45	46
Modérée	58	55	54
Diamètre maximum de la lésion en cm (moyenne)	1,011	0,967	1,039

La PDT avec EFFALA a été supérieure à la cryothérapie et la PDT avec placebo sur le pourcentage de lésions avec disparition clinique complète après 3 mois (critère de jugement principal) et 12

mois ainsi que sur le pourcentage de patients ayant une disparition clinique complète des lésions après 3 et 12 mois. Toutefois, ces pourcentages sont moindres à 12 mois qu'à 3 mois pour l'ensemble des groupes et des critères de jugement (voir tableau 2).

L'aspect esthétique des lésions disparues a été meilleur avec EFFALA qu'avec la cryothérapie avec un pourcentage de lésions traitées par EFFALA montrant, après disparition clinique complète, une peau normale plus importante (88 % versus 66 %) et une hypopigmentation moindre (3 % versus 33 %) ($p < 0,001$).

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires (étude AK04)

	EFFALA (n = 148)	Cryothérapie (n = 149)	Placebo (n = 49)
% de lésions avec disparition clinique complète			
A 3 mois (critère principal) p vs cryothérapie p vs placebo	89 0,00007 < 0,00001	77	29
A 12 mois p vs cryothérapie p vs placebo	79 < 0,001 < 0,001	63	25
% de patients avec disparition clinique complète de toutes les lésions			
A 3 mois p vs cryothérapie p vs placebo	67 0,02 < 0,0001	52	12
A 12 mois p vs cryothérapie p vs placebo	50 < 0,001 < 0,001	37	9

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Données issues des études cliniques

Etude AK03 :

Pendant l'application de l'emplâtre, des réactions locales sont survenues de façon plus fréquente dans le groupe EFFALA (42 %) que dans le groupe placebo (18 %).

Pendant l'illumination, quasiment tous les patients du groupe EFFALA ont eu des réactions locales versus 24 % des patients du groupe placebo.

A la fin de l'illumination, 9 % des patients dans chaque groupe ont eu des réactions locales.

Ces réactions locales ont été transitoires et légères à modérées. Un cas de brûlure nécessitant l'interruption de l'illumination a été observé chez un patient traité par EFFALA.

Le lendemain de la PDT, des événements indésirables ont été rapportés pour 94 % des lésions traitées par EFFALA versus 10 % pour celles du groupe placebo.

Dans le groupe EFFALA, les événements indésirables ont été :

- érythème (92 % des lésions, sévère dans 21 % des cas),
- brûlure (31 % des lésions, sévère dans 10 % des cas),
- douleur (16 % des lésions),
- prurit (18 % des lésions),
- exfoliation (15 % des lésions),
- croûtes (14 % des lésions).

Dans le groupe placebo les réactions locales ont été d'intensité légère et limitées à l'érythème (2 % des lésions) et au prurit (9 % des lésions).

Etude AK04

Pendant l'application de l'emplâtre, des réactions locales ont été observées chez 34 % des patients du groupe EFFALA et 10 % de ceux du groupe placebo, principalement un prurit, des brûlures (avec EFFALA) et un érythème.

Pendant l'illumination, quasiment tous les patients du groupe EFFALA ont eu des réactions locales (principalement érythème, brûlures, douleur) versus 29 % des patients du groupe placebo.

Chez trois patients traités par cryothérapie, ont été observés un œdème du visage et des paupières et un gonflement du visage. Les trois réactions simultanées, d'intensité sévère, ont été observées chez un patient et ont duré une dizaine de jours.

Les jours suivants l'illumination ou la cryothérapie, des réactions locales ont été observées au niveau de presque toutes les lésions quel que soit le traitement EFFALA (99,7 %) ou cryothérapie (99,1%). Avec EFFALA, il s'agissait principalement de brûlures et avec la cryothérapie de formation de bulles et de cloques.

Les réactions sévères ont été plus fréquentes dans le groupe EFFALA (31 % versus 15 % avec la cryothérapie).

Données issues du RCP

La quasi-totalité des patients (99 %) ont manifesté des effets indésirables localisés sur la zone traitée (réactions locales), lesquels sont imputables aux effets toxiques de la thérapie photodynamique (phototoxicité). Au cours de l'application d'EFFALA et avant l'exposition à la lumière de la zone traitée, 33 % des patients ont montré des réactions locales, les plus fréquentes ayant été le prurit, les brûlures et l'érythème. Pendant l'exposition à la lumière, l'érythème, les brûlures et la douleur sont les réactions locales les plus fréquemment rapportées. Ces symptômes sont généralement d'intensité légère ou modérée et ont nécessité l'interruption prématurée de l'illumination chez 1% des patients. Après traitement, le prurit, l'érythème, l'apparition de croûtes et l'exfoliation sont les réactions locales les plus fréquentes, également d'intensité légère à modérée, pouvant persister de 1 à 2 semaines, parfois plus.

Les céphalées sont également un effet indésirable fréquent (< 10 %).

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité d'EFFALA en une séance de thérapie photodynamique a été évaluée dans deux études randomisées comparatives, l'une en double aveugle versus placebo (emplâtre) et l'autre ouverte versus cryothérapie (séance unique) et placebo (emplâtre) chez des patients atteints de kératose actinique légère (superficielle, non hyperkératosique) à modérée (hyperkératosique) du visage et du cuir chevelu dont les lésions ne dépassaient pas 1,8 cm de diamètre. L'aspect des lésions a été évalué 3 et 12 mois après le traitement.

Dans les deux études, les patients effectivement inclus, âgés de 70 ans en moyenne, étaient des hommes dans 75 % des cas et étaient de phototype clair (I et II selon la classification de Fitzpatrick). Les patients avaient en moyenne 5 lésions, dont la moitié était localisée sur le front. L'intensité des lésions était un plus souvent modérée que légère.

Dans l'étude versus placebo (n = 103), après 3 mois, l'EFFALA a été supérieur au placebo sur :

- le pourcentage de lésions ayant complètement disparu (critère de jugement principal) : 82 % versus 19 % ($p < 0,0001$)
- le pourcentage de patients ayant une résolution complète des lésions : 62 % versus 6 %, ($p < 0,001$).

Dans l'étude versus cryothérapie et placebo (n = 346), après 3 mois, EFFALA a été supérieur à la cryothérapie et au placebo sur :

- le pourcentage de lésions ayant complètement disparu (critère de jugement principal) : 89 % versus 77 % avec la cryothérapie ($p = 0,00007$) et 29 % avec le placebo ($p < 0,00001$).
- le pourcentage de patients ayant eu une résolution complète des lésions : 67 % versus 52 % avec la cryothérapie ($p = 0,02$) et 12 % avec le placebo ($p < 0,0001$).

A 12 mois, dans les deux études, la supériorité d'EFFALA par rapport au placebo et à la cryothérapie s'est maintenue, cependant, dans les 3 groupes, le pourcentage de lésions ayant complètement disparu étaient moindres qu'à 3 mois, suggérant la récurrence de lésions ou

l'apparition de nouvelles lésions, ce qui justifie une surveillance des patients à long terme après le traitement.

L'aspect esthétique des lésions traitées a été meilleur avec EFFALA qu'avec la cryothérapie. En effet, après disparition complète des lésions, la peau était plus souvent normale (88 % versus 66 %, $p < 0,001$) et l'hypopigmentation moins fréquente (3 % versus 33 %, $p < 0,001$) après traitement par EFFALA qu'avec cryothérapie.

Il n'y a pas d'étude clinique ayant comparé directement EFFALA à METVIXIA, son comparateur le plus proche. La qualité méthodologique de la comparaison indirecte réalisée par le laboratoire, n'est pas analysable en raison de l'insuffisance des informations fournies. METVIXIA avait été comparé à la cryothérapie dans deux études de non-infériorité et une étude de supériorité dont les résultats étaient contradictoires, cependant, seule l'étude de supériorité de phase IV avait été réalisée en utilisant le schéma posologique retenu dans l'AMM de METVIXIA (1 séance de photothérapie dynamique renouvelable après 3 mois) et n'avait pas montré de différence entre les traitements sur le pourcentage de réduction du nombre de lésions 3 mois après le traitement (voir l'avis de la Commission de la transparence du 28 mars 2007).

Les événements indésirables pouvant survenir lors du traitement par EFFALA sont liés à l'application de l'emplâtre mais aussi à la phototoxicité de la thérapie photodynamique.

Au cours des études décrites ci-dessus, les événements indésirables ont été plus fréquents avec EFFALA qu'avec le placebo pendant l'application de l'emplâtre (42 % versus 18 % dans une étude et 34 % versus 10 % dans l'autre étude), pendant (99 % versus 24 et 29 %) et après illumination (94 % versus 10 %). Il s'agissait principalement de réactions locales de type érythème, prurit, brûlures et douleur. Ces symptômes, généralement d'intensité légère ou modérée, peuvent persister pendant 2 semaines. Dans 1 % des cas, ils ont nécessité l'interruption prématurée de l'illumination.

Avec la cryothérapie, un œdème du visage et des paupières et un gonflement du visage ont été observés chez trois patients au cours de la séance. Dans les jours qui ont suivis, des réactions locales (bulles et cloques) ont été rapportées chez 99 % des patients. Les réactions sévères ont été plus fréquentes dans le groupe EFFALA que dans le groupe cryothérapie (31 % versus 15 %).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

EFFALA est, comme METVIXIA, un médicament de photosensibilisation utilisé en thérapie photodynamique pour le traitement des lésions de kératose actinique légères (superficielles) du visage et du cuir chevelu. Ces médicaments sont des traitements de première intention en alternative à la cryothérapie. Leur intérêt réside surtout dans le traitement des lésions multiples de kératose actiniques de la face et/ou du cuir chevelu (alopécique) car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Avec EFFALA, les lésions traitées ne doivent pas dépasser 1,8 cm de diamètre.

Les données cliniques disponibles ne permettent pas de situer la place d'EFFALA par rapport à celle de METVIXIA par comparaison directe, cependant, seul EFFALA a démontré sa supériorité par rapport à la cryothérapie.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Cette spécialité peut être un traitement de 1^{ère} intention dans les lésions multiples de kératose fines et non pigmentées localisées sur le visage et le cuir chevelu ne dépassant pas 1,8 cm de diamètre, en alternative à la cryothérapie.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, bien que ce soient des affections assez fréquentes, le fardeau induit par les kératoses actiniques est faible dans la mesure où cette affection est de bon pronostic.

L'amélioration de la prise en charge des kératoses actiniques ne constitue pas un besoin de santé publique (les alternatives non médicamenteuses sont efficaces pour la prévention de la survenue de cancer). En cas de kératoses actiniques à lésions multiples cette alternative thérapeutique peut être intéressante.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératoses.

De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où, notamment, le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui des patients des études.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et de l'existence des alternatives non médicamenteuses, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EFFALA dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFFALA, emplâtre médicamenteux, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'EFFALA, emplâtre médicamenteux, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication du « traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

EFFALA 8 mg, emplâtre médicamenteux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.

010.3 Population cible

La population cible d'EFFALA est définie par les patients atteints kératose actinique légère du visage et du cuir chevelu dont le diamètre ne dépasse pas 1,8 cm de diamètre.

Il existe peu de données épidémiologiques sur la kératose actinique. Des données britanniques^{10,11} et irlandaises¹² 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 2012), la population des personnes atteintes de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de personnes.

Selon l'étude de Frost¹³ (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. Dans l'étude PC-T301/99 ayant inclus des patients avec lésions de grade 1, 2 et 3, environ 90% des lésions étaient non-hyperkératosiques (grades 1 et 2).

Par conséquent, la population cible de METVIXIA, dans cette indication, peut être estimée entre 0,5 et 2,7 millions de personnes.

Cependant, la totalité de cette population n'est pas susceptible d'être traitée par EFFALA dans la mesure où la cryothérapie reste le traitement de référence et qu'il existe des alternatives. Par ailleurs, les recommandations actuelles (voir §05) réservent plutôt ce traitement aux kératoses actiniques larges ou multiples et le diamètre des lésions traitées par EFFALA ne doit pas dépasser 1,8 cm.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

► Demandes de données

La Commission demande la réalisation d'une étude dont les objectifs sont de décrire :

- la population traitée par EFFALA (indication, bilan clinique, taille et sévérité des lésions, localisation unique ou multiples, récurrence...),
- ses modalités d'utilisation (respect de l'indication, posologies, fréquence et durée de traitement, répétition des séances, traitements associés, ...) et la place du traitement dans la stratégie de prise en charge,
- l'évolution clinique des patients à long terme (disparition des lésions, récurrences à 18 mois), notamment en cas de retraitement,
- la tolérance.

¹⁰ 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

¹¹ 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

¹² 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

¹³ Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses Br J dermatol 1994; 24:79-82