

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 septembre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la transparence le 23 juillet 2014
a fait l'objet d'une audition le 17 septembre 2014.*

VEREGEN 10%, pommade
Tube de 15 g (CIP : 34009 222 531 2 1)

Laboratoires EXPANSCIENCE

DCI	extrait sec de feuille de thé vert <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze
Code ATC (2013)	D06BB12 (antiviraux)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« VEREGEN est indiqué dans le traitement cutané des verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) chez les patients immunocompétents à partir de l'âge de 18 ans. »

SMR	Insuffisant
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu de la faible quantité d'effet de VEREGEN 10% sur les verrues génitales et péri-anales externes des patients immunocompétents par rapport au placebo, de ses modalités d'utilisation plus contraignantes que celles des spécialités déjà disponibles et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, VEREGEN 10% n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des condylomes acuminés de l'adulte immunocompétent.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 25/06/2012 (reconnaissance mutuelle, pays rapporteur : Allemagne) En raison d'un changement dans le Rapport Drogue/Extrait natif de la préparation à base de plantes utilisée pour la pommade VEREGEN 10%, une demande d'extension d'AMM a été déposée le 11/02/2013 dans le cadre de la procédure d'AMM européenne. Ce changement ne conduit pas à des modifications de la teneur en catéchines dans l'extrait de thé vert et dans la pommade VEREGEN. Le rectificatif d'AMM a été notifié le 27 février 2014 par l'ANSM. Plan de Gestion des Risques
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I des substances vénéneuses

Classification ATC	2013 D Médicaments dermatologiques D06 Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique D06B Chimiothérapie à usage topique D06BB Antiviraux D06BB12 Sinécatéchines
--------------------	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de VEREGEN 10% pommade sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le traitement cutané des verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) chez les patients immunocompétents à partir de l'âge de 18 ans.

Son principe actif est un extrait sec, raffiné, de feuille de thé vert *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze contenant 85 à 95 % de sinécatéchines, principalement de gallate d'(-)- épigallocatechine.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« VEREGEN est indiqué dans le traitement cutané des verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) chez les patients immunocompétents à partir de l'âge de 18 ans. »

04 POSOLOGIE

« Chez l'adulte, jusqu'à 250 mg de VEREGEN pommade par dose unique totale, correspondant à une longueur d'environ 0,5 cm de pommade doit être appliqué trois fois par jour sur toutes les verrues génitales et périanales externes (soit 750 mg par jour au total).

Durée du traitement

Le traitement par VEREGEN doit être poursuivi jusqu'à la disparition complète de toutes les verrues, cependant la durée totale ne doit pas excéder 16 semaines (durée maximale), même si de nouvelles verrues apparaissent durant la période de traitement.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de VEREGEN chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Le nombre de personnes âgées traitées par VEREGEN pommade est insuffisant pour pouvoir déterminer si elles répondent différemment des sujets plus jeunes.

Patients avec insuffisance hépatique

Les patients ayant un dysfonctionnement sévère de la fonction hépatique (par exemple une élévation cliniquement significative des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, augmentation de l'INR) ne doivent pas utiliser VEREGEN en raison de données de tolérance insuffisantes.»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les condylomes externes sont des tumeurs bénignes associées dans 90% des cas à des *papillomavirus* humains (HPV 6 et 11) à faible risque oncogène¹. Ils sont localisés très majoritairement en zone génitale externe et de façon moins fréquente en zone périanale².

Les infections à HPV sont les infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes (3 à 5 % de la population générale présentera des lésions cliniques ; 10 à 15 % une infection latente).

L'évolution est marquée le plus souvent par l'extension des lésions en nombre et en taille responsable d'une gêne physique et psychologique, et dans 20 à 30 % des cas vers une régression spontanée².

Le risque de survenue d'une lésion cancéreuse (de la zone ano-génitale) est dû à la persistance d'un HPV oncogène latent associé (dans le cas d'une multi-infection) et non à l'évolution maligne de ces lésions.

L'objectif des traitements est la disparition des lésions visibles. Parmi les traitements disponibles, on distingue :

- les traitements physiques et chirurgicaux, à savoir la cryothérapie, l'électrocoagulation, le laser CO₂ et l'excision chirurgicale,
- un traitement immunomodulateur à base d'imiquimod (ALDARA),
- les traitements chimiques à base de podophyllotoxine (CONDYLINE), de 5-fluorouracile (EFUDIX) ou d'acide trichloracétique².

Aucun traitement disponible à ce jour n'éradique les *papillomavirus* présents dans l'organisme.

¹ Institut de Veille Sanitaire. Distribution des génotypes de papillomavirus humain (HPV) dans les lésions génitales en France : études EDiTH. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Juillet 2009

² Collège national des gynécologues et obstétriciens français Condylomes génitaux. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. 2007.

Il existe un vaccin pour la prévention des condylomes acuminés², le vaccin quadrivalent couvrant les génotypes HPV 6, 11, 16 et 18 (GARDASIL), indiqué dans la prévention des dysplasies de haut grade du col et de la vulve, des cancers du col et des condylomes acuminés.

Les préservatifs ne peuvent être considérés comme utiles dans la prévention de ces infections en raison de leur efficacité insuffisante puisque la pénétration pénienne n'est pas nécessaire pour contaminer le partenaire sexuel et les caresses intimes sont un mode de contamination classique².

Il est à noter que d'après le RCP du VEREGEN 10%, le mécanisme d'action des sinécatéchines dans le traitement des verrues génitales et péri-anales externes n'est pas connu.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les médicaments comparateurs de VEREGEN 10% sont les médicaments utilisés dans le traitement des verrues génitales ou périanales :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique oui / non	Indications	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ALDARA 5% (Imiquimod) <i>Meda Pharma</i>	Oui D06BB10	Traitement topique des verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte	03/11/1999 (Inscription) 13/04/2005 (RI) 10/03/2010 (RI)	important	ASMR IV en termes de commodité d'emploi (1 application/jour au lieu de 2 applications/jour) par rapport à la spécialité CONDYLINE solution pour application locale.	oui
CONDYLINE 0,5% (podo phyllotoxine) <i>Astellas Pharma SAS</i>	Oui D06BB04	Condylomes acuminés externes de surface inférieure à 4 cm ² , en alternative aux autres techniques (cryothérapie, méthodes chirurgicales...).	26/11/2008 (RI) 05/02/2014 (RI)	important	-	oui
EFUDIX 5% (5- fluorouracile) <i>Meda Pharma</i>	Non L01BC02 Anti-métabolite par voie cutanée	Condylomes génitaux.	15/02/2006 (RI) 22/09/2010 (RI)	important	-	oui

CPT : Classe Pharmaco-Thérapeutique

RI : Renouvellement d'inscription

A noter : ALDARA, CONDYLINE et EFUDIX peuvent être utilisés chez les patients immunocompétents mais aussi chez les patients immuno-incompétents.

Un autre traitement chimique est disponible : l'acide trichloracétique. Cet agent kératolytique n'a pas d'AMM et doit être appliqué par un médecin.

06.2 Autres technologies de santé

D'autres traitements sont disponibles, les traitements physiques et chirurgicaux, à savoir la cryothérapie, l'électrocoagulation, le laser CO₂ et l'excision chirurgicale.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Depuis 2006, VEREGEN 15% est autorisé et commercialisé aux Etats-Unis.

L'autorisation initiale de mise sur le marché de VEREGEN 10% a été octroyée en août 2009 en Allemagne (état membre de référence), en février 2010 en Autriche et en février 2011 en Espagne par procédure décentralisée.

Depuis mars 2012, 17 pays européens, dont la France, disposent d'une AMM pour le VEREGEN 10%. En juin 2014, 7 pays européens ont décidé de le rembourser.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Population de l'AMM
Autriche	OUI	Population de l'AMM
Belgique	OUI	Population de l'AMM
Bulgarie	Evaluation en cours	NA
Chypre	Evaluation en cours	NA
Danemark	NON (efficience non démontrée)	NA
Espagne	OUI	Population de l'AMM
Finlande	NON (efficience non démontrée)	NA
Grèce	Evaluation en cours	NA
Hongrie	NON (alignement vis-à-vis des autres topiques dans la même indication)	NA
Luxembourg	OUI	Population de l'AMM
Norvège	NON (efficience non démontrée)	NA
Pays-Bas	OUI	Population de l'AMM
Pologne	NON (alignement vis-à-vis des autres topiques dans la même indication)	NA
Rép. Tchèque	NON (alignement vis-à-vis des autres topiques dans la même indication)	NA
Roumanie	Evaluation en cours	NA
Slovaquie	Evaluation en cours	NA
Slovénie	OUI	Population de l'AMM
Suède	NON (efficience non démontrée)	NA
Suisse	OUI	Population de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour cette demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données de deux études de phase III (CT-1017 et CT-1018) randomisées en double aveugle *versus* placebo^{3,4}.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes CT-1017 et CT-1018^{3,4}

Les études CT-1017 et CT-1018 sont des études de phase III randomisées en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo et multicentriques.

Pour rappel, seul le dosage 10% a reçu une AMM en France. Les résultats concernant VEREGEN 15% ne sont donc pas présentés dans ce document.

Méthode :

Tableau 1. Méthodes des études CT-1017 et CT-1018

	Etude CT-1017	Etude CT-1018
Dates et lieux des études	48 centres en Europe et Afrique du Sud, entre septembre 2002 et décembre 2003.	50 centres en Amérique du Nord, centrale et du Sud et également en Roumanie, entre juillet 2003 et août 2004.
Objectif principal	Evaluer l'efficacité de VEREGEN 10% et 15% <i>versus</i> placebo dans le traitement des condylomes acuminés chez des patients adultes pendant une durée maximale de 16 semaines	
Critères d'inclusion	- Patients âgés d'au moins 18 ans ; - Diagnostic de condylomes acuminés pouvant être localisés : • Chez les hommes : au niveau du gland, du pénis, du scrotum et du prépuce ; • Chez les femmes : au niveau de la vulve ; • Chez tous les patients : au niveau des régions inguinales, périnéales et péri-anales ; - Présence de 2 à 30 condylomes acuminés et surface atteinte comprise entre 12 et 600 mm².	
Principaux critères de non inclusion	- Traitement des condylomes acuminés dans les 30 jours précédant la randomisation ; - Prise de virostatiques par voie systémique dans les 30 jours précédant la randomisation et pendant la durée de l'étude, à l'exception de l'aciclovir ou de ses dérivés (famciclovir et valaciclovir) ; - Prise d'immunosuppresseurs (interférons) dans les 30 jours précédant la randomisation et pendant la durée de l'étude ; - Infection à <i>Herpes genitalis</i> nécessitant un traitement topique ; - Infections génitales autres que les condylomes acuminés, ou infections non traitées avec succès dans les 30 jours précédents ; - Patients atteints d'hépatite virale B ou C (infection chronique ou aiguë) ou du VIH ; - Grossesse ou allaitement.	
Traitements administrés	Les patients étaient randomisés dans trois groupes de traitement selon un ratio 2: 2: 1 : • VEREGEN 10% pommade • VEREGEN 15% pommade • Placebo pommade Le traitement était appliqué sur les condylomes acuminés externes 3 fois par jour à 8 heures d'intervalle, avec un dosage inférieur à 250 mg par application sur une durée maximale de 16 semaines (sauf en cas de disparition complète attestée avant la fin de 16 semaines). En cas de disparition complète des condylomes acuminés au cours du traitement ou au bout des 16 semaines de traitement, une visite de suivi était programmée quatre semaines plus tard. En l'absence de récurrence ou de nouvelle occurrence, le suivi se poursuivait pendant 8 semaines supplémentaires.	

³ Stockfleth E *et al.* Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2008;158:1329-38

⁴ Tatti S *et al.* Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008;111:1371-9.

	Etude CT-1017	Etude CT-1018
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés (condylomes présents à l'inclusion et ceux apparaissant durant la phase de traitement) pendant la durée maximale de traitement (16 semaines).	
Critères de jugement secondaires	Pourcentage de patients avec disparition complète, au cours de la période de traitement, des condylomes acuminés présents à l'inclusion ; Pourcentage de patients avec, à la fin du traitement, un certain niveau prédéfini de disparition des condylomes (disparition partielle) présents lors de l'inclusion ou apparus pendant la période de traitement ; Pourcentage de patients avec de nouveaux condylomes acuminés pendant la période de traitement de 16 semaines (qui n'étaient pas présents à l'inclusion) et pendant la période de suivi de 12 semaines (correspondent ni aux condylomes présents à l'inclusion, ni à ceux apparus en période de traitement) ; Pourcentage de patients avec disparition complète des condylomes acuminés présents lors de l'inclusion ou apparus pendant la période de traitement et observant une récurrence pendant la période de suivi de 12 semaines. Les récurrences comprennent la réapparition des condylomes ayant disparu après traitement et ceux apparus au cours de la période de traitement ; Délai jusqu'à la disparition complète des condylomes acuminés au cours du traitement (condylomes présents lors de l'inclusion ou ceux étant apparus pendant la période de traitement) ;	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En supposant : - un ratio de randomisation 2 : 2 : 1, - une différence de 20% du taux de disparition complète entre VEREGEN 10% et placebo, - et une différence de 30% du taux de disparition complète entre VEREGEN 15% et placebo, il suffisait d'inclure 192 patients dans chacun des deux groupes actifs (VEREGEN 10% et VEREGEN 15%) et 96 patients dans le groupe placebo pour comparer chaque traitement actif au placebo avec une puissance d'au moins 80% (test exact de Fisher, bilatéral, $\alpha = 5\%$). Ainsi, un total de 480 patients était nécessaire dans chacune des deux études.	
Méthodes statistiques utilisées	L'analyse d'efficacité sur le critère de jugement principal a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT) et sur la population en per-protocole (PP). Chaque groupe de traitement actif était comparé au groupe placebo selon un test de Fisher exact bilatéral avec une correction du risque d'erreur α selon la méthode de Hochberg. Selon le mode de gestion des données manquantes, les analyses sur 2 variantes de population en ITT ont été effectuées : • Analyse en LOCF (last observation carried forward) incluant tous les patients randomisés ayant reçu le traitement, avec une évaluation du critère principal à l'inclusion et au moins une évaluation de ce même critère en post-inclusion, • Analyse en « cas observé » incluant tous les patients randomisés ayant reçu le traitement, avec pendant la phase de traitement une disparition complète des condylomes acuminés (présents à l'inclusion et apparus pendant la période de traitement) ou ceux ayant terminé les 16 semaines de traitement. L'Institut Fédéral des Médicaments et des Dispositifs Médicaux (BfArM) d'Allemagne a sollicité une troisième analyse statistique du critère principal d'efficacité: l'analyse en ITT-LOCF-MR dans laquelle les données manquantes ont été considérées comme « absence de disparition complète ».	

Résultats de l'étude CT-1017 :

Exposition au traitement

Au total, 503 patients ont été inclus avec :

- 199 patients dans le groupe VEREGEN 10%,
- 201 patients dans le groupe VEREGEN 15%,
- 103 patients dans le groupe placebo.

Parmi les patients inclus, 18,3% des patients ont arrêté prématurément le traitement (n=92). Les interruptions de traitement ont été similaires entre les groupes de traitement. Elles ont été principalement liées à un retrait de consentement (38,0%), la non-conformité avec les procédures de l'étude (16,3%) et à un manque d'efficacité (15,2%).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 30,7 ans ($\pm 10,9$) avec une proportion de 55,1% d'hommes. La majorité des femmes (88,9%) était en âge de procréer et 9,4% des hommes étaient circoncis.

La localisation des condylomes était homogène entre les groupes de traitement :

- chez les hommes principalement au niveau du corps pénien (65%), du gland (24,2%), du prépuce (19,5%) et de la région péri-anale (12,3%) ;
- chez les femmes principalement au niveau de la vulve (84,1%), de la zone péri-anale (21,7%) et du périnée (17,7%).

Tous les patients avaient déjà eu au moins un antécédent d'épisode de condylomes génitaux. L'intervalle de temps entre le premier diagnostic, le présent épisode, et la visite d'inclusion était comparable entre les groupes de traitements actifs. La durée moyenne entre le début du présent épisode et le début du traitement était similaire entre les groupes de traitements actifs et le placebo.

Efficacité sur le critère de jugement principal (disparition complète des condylomes acuminés présents à l'inclusion et de ceux apparaissant durant la phase de traitement)

Une différence de réponse entre le groupe VEREGEN 10% et le groupe placebo a été observée en faveur de VEREGEN dans l'analyse en LOCF mais pas dans l'analyse en « cas observés » :

- Dans l'analyse LOCF, le pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés a été plus élevé dans le groupe VEREGEN 10% (50,8%) que dans le groupe placebo (37,3%) ($p=0,028$).
- Dans l'analyse en « cas-observés », le pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés n'était pas différent entre le groupe VEREGEN 10% (57,2%) et le groupe placebo (46,3%) ($p=0,109$).

La proportion de données manquantes a été de 13% dans le groupe VEREGEN 10% et de 20% dans le groupe placebo.

- Dans l'analyse LOCF-MR (où les données manquantes qui n'étaient pas prises en compte dans les analyses LOCF et « cas-observés » ont été considérées comme des échecs⁴), le pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés a été plus élevé dans le groupe VEREGEN 10% (49,7%) que dans le groupe placebo (36,9%) ($p=0,038$).

Il est à noter que les femmes présentaient un taux de disparition complète supérieur à celui des hommes dans les trois types d'analyse.

Efficacité sur les critères de jugement secondaires (analyse LOCF uniquement)

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients avec disparition complète des condylomes déjà présents à l'inclusion a été supérieur sous VEREGEN 10% (52,3%) *versus* placebo (39,2%) ($p < 0,001$).

Le taux de disparition totale de tous les condylomes a été de 50,8% sous VEREGEN 10% contre 37,3% sous placebo. La différence de disparition partielle entre le groupe VEREGEN 10% et le groupe placebo était en faveur de VEREGEN 10%, avec respectivement : 18,5% *versus* 7,8% des patients ayant un taux de réduction de tous les condylomes compris entre 75 et 99% ($p=0,001$).

Le pourcentage de patients ayant de nouveaux condylomes pendant la période de traitement n'a pas été différent entre le groupe VEREGEN 10% (42,2%) et le groupe placebo (34%) ($p=0,15$).

Au cours de la période de suivi, 4,1% (4/98) des patients qui avaient été traités par VEREGEN 10% ont eu une récurrence *versus* 2,6% (1/38) sous placebo (p non mesuré).

Au cours de la période de suivi, 5,1% (5/98) des patients qui avaient été traités par VEREGEN 10% ont eu de nouveaux condylomes *versus* aucun sous placebo (p non mesuré).

⁴ 4 données manquantes dans le groupe VEREGEN 10% et 1 dans le groupe placebo.

Aucune différence n'a été retrouvée entre le délai médian de disparition de tous les condylomes (ceux présents à l'inclusion et ceux apparus au cours de la période de traitement) sous VEREGEN 10% (16,4 semaines soient 115 jours) versus placebo (16,7 semaines soient 117 jours) ($p=0,12$).

A noter que VEREGEN, tout comme ses comparateurs, n'éradique pas le *papillomavirus* humain. Ainsi, l'évaluation de son efficacité sur les récurrences et la survenue de nouveaux condylomes pendant la période de suivi est à interpréter avec précaution.

Résultats de l'étude CT-1018 :

Exposition au traitement

Au total, 502 patients ont été inclus avec :

- 202 patients dans le groupe VEREGEN 10%,
- 196 patients dans le groupe VEREGEN 15%,
- 104 patients dans le groupe placebo.

Parmi les patients inclus, 19,5% ont arrêté prématurément le traitement ($n=98$). Les interruptions de traitement ont été principalement liées à un retrait de consentement (6,6%), un manque d'efficacité (3,4%) et à la non-conformité avec les procédures de l'étude (2,8%).

Caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. Les patients étaient âgés en moyenne de 31,5 ans ($\pm 12,1$) avec une proportion de 51,4% d'hommes. La majorité des femmes (80,3%) étaient en âge de procréer et 20,9% des hommes étaient circoncis.

La localisation des condylomes était homogène entre les groupes de traitement :

- chez les hommes principalement au niveau du corps pénien (71%) et du gland (22,8%) ;
- chez les femmes au niveau de la vulve (84,8%) ;
- chez les hommes et les femmes au niveau de la zone péri-anale (15,3%) et du périnée (18,1%).

Tous les patients avaient déjà eu au moins un antécédent d'épisode de condylomes génitaux. L'intervalle de temps entre le premier diagnostic, le présent épisode, et la visite d'inclusion était comparable entre les groupes de traitement actifs. La durée moyenne entre le début du présent épisode et le début du traitement était similaire entre les groupes de traitements actifs et le placebo.

Efficacité sur le critère de jugement principal (disparition complète des condylomes acuminés présents à l'inclusion et de ceux apparaissant durant la phase de traitement)

Une différence de réponse entre le groupe VEREGEN 10% et le groupe placebo a été observée en faveur de VEREGEN 10% dans les trois types d'analyse :

- Dans l'analyse LOCF, le pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés a été plus élevé dans le groupe VEREGEN 10% (56,3%) que dans le groupe placebo (33,7%) ($p<0,001$).
- Dans l'analyse en « cas observés », le pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés a été plus élevé dans le groupe VEREGEN 10% (64,2%) que dans le groupe placebo (42,2%) ($p=0,001$).

La proportion de données manquantes a été de 14% dans le groupe VEREGEN 10%, 16% dans le groupe VEREGEN 15% et de 20% dans le groupe placebo.

- Dans l'analyse LOCF-MR (où les données manquantes qui n'étaient pas prises en compte dans les analyses LOCF et « cas-observés » ont été considérées comme des échecs⁵), le pourcentage de patients avec disparition complète de tous les condylomes acuminés a été plus élevé dans le groupe VEREGEN 10% (55,0%) que dans le groupe placebo (33,7%) ($p<0,001$).

⁵ 5 données manquantes dans le groupe VEREGEN 10% et aucune dans le groupe placebo.

Il est à noter que les femmes présentaient un taux de disparition complète supérieur à celui des hommes dans tous les groupes de traitement.

Critères de jugement secondaires (analyse LOCF uniquement)

Au cours de la période de traitement, le pourcentage de patients avec disparition complète des condylomes déjà présents à l'inclusion a été supérieur sous VEREGEN 10% (60,9%) *versus* placebo (33,7%) ($p < 0,001$).

Le taux de disparition totale de tous les condylomes a été de 56,6% sous VEREGEN 10% contre 34% sous placebo. La proportion de sujets ayant une disparition partielle de tous les condylomes entre 50 et 75 % semblait supérieure dans le groupe VEREGEN 10% (8,2%) *versus* placebo (3,9%). Au contraire, la proportion de sujets ayant eu une disparition partielle de tous les condylomes entre 75 et 99% semblait inférieure dans le groupe VEREGEN 10% (9,2%) *versus* placebo (13,6%) (p non mesuré).

Le pourcentage de patient ayant de nouveaux condylomes pendant la période de traitement n'a pas été différent entre le groupe VEREGEN 10% (41,6%) et le groupe placebo (46,2%) ($p = 0,85$).

Au cours de la période de suivi, 8,3% des patients qui avaient été traités par VEREGEN 10% ont eu des récives *versus* 8,8% des patients qui avaient reçu le placebo (p non mesuré).

Au cours de la période de suivi, 7,9% des patients qui avaient été traités par VEREGEN 10% ont eu de nouveaux condylomes *versus* aucun patient du groupe placebo (p non mesuré).

Le délai médian de disparition de tous les condylomes a été plus court dans le groupe VEREGEN 10% (16,1 semaines soient 113 jours) que dans le groupe placebo (16,9 semaines soient 118 jours) placebo ($p < 0,001$).

A noter que VEREGEN 10% n'éradiquant pas le *papillomavirus* humain, tout comme ses comparateurs, l'évaluation de son efficacité sur les récives et la survenue de nouveaux condylomes pendant la période de suivi est à interpréter avec précaution.

8.1.2 Analyse groupée des études CT-1017 et CT-1018

Une analyse groupée fondée sur les données des deux essais CT-1017 et CT-1018 a été réalisée. Sur le critère de jugement principal, la proportion de patients présentant une disparition complète de tous les condylomes acuminés a été supérieure dans le groupe VEREGEN 10% *versus* le groupe placebo en ITT LOCF (53,6% *versus* 34,4% ; $p < 0,001$), en ITT « cas-observés » (60,7% *versus* 44,2% ; $p < 0,001$) et en ITT LOCF-MR (52,4% *versus* 35,3% ; $p < 0,001$).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Etude CT-1017

Au total, 399 patients ont reçu au moins une application de VEREGEN dont 198 du VEREGEN 10 % et 201 du VEREGEN 15 %.

La durée médiane de traitement a été similaire dans les trois groupes (112 jours).

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 23,7% sous VEREGEN 10% ($n=47$) et 21,4 % sous placebo ($n=22$). La majorité des événements (87%) ont été d'intensité légère à modérée.

Aucun événement indésirable grave (EIG) lié au traitement n'a été rapporté sous VEREGEN 10% ni sous placebo.

Pendant la phase de traitement, 81,5% des patients sous VEREGEN 10% ont présenté une réaction locale et 61,8% sous placebo. La réaction la plus fréquente a été l'érythème.

La proportion de patients sous VEREGEN 10% ayant eu au moins une réaction locale d'intensité sévère a été de 13,3% et de 1,9% sous placebo.
Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

Etude CT-1018

Au total, 398 patients ont reçu au moins une application de VEREGEN dont 202 du VEREGEN 10 % et 196 du VEREGEN 15%.

La durée médiane de traitement était de 99 jours dans le groupe VEREGEN 10% et de 112 jours dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients avec au moins un événement indésirable (EI) a été de 43,1% sous VEREGEN 10% (n=87) et 38,5% sous placebo (n=40).

La majorité (86%) des événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée.

Un événement indésirable grave (EIG) jugé lié au traitement a été rapporté sous VEREGEN 10% (vaginite pustuleuse) et aucun sous placebo.

Pendant la phase de traitement, 83,3% des patients sous VEREGEN 10% ont présenté une réaction locale et 72,1% sous placebo.

La proportion de patients sous VEREGEN 10% ayant eu au moins une réaction locale d'intensité sévère a été de 41,1% et de 6,7% sous placebo.

Aucun décès n'a été rapporté pendant l'étude.

8.2.2 Données issues des PSUR⁶

Depuis le début de la commercialisation de VEREGEN (en 2007 aux Etats-Unis) jusqu'à décembre 2012, 114 cas d'EI ont été rapportés dont 95 ont été considérés comme non graves.

Les principaux EI notifiés ont été :

- des réactions cutanées le plus souvent au niveau du site d'application (douleur, prurit, décoloration, érythème, œdème, induration, éruption de vésicules) parfois associées à des infections locales,
- une augmentation des lésions de condylomes dans les premières semaines du traitement.

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été :

- des réactions au site d'application (ulcération cutanée, irritation cutanée et dermatite),
- des infections : mycose ou herpès génital.

En effet, six cas d'herpès génital ont été rapportés à ce jour dont deux graves.

8.2.3 Données du RCP

Les événements indésirables cités dans le RCP sont en accord avec ceux décrits dans les PSUR. Les effets indésirables très fréquents (>1/10) sont : « réactions locales au site d'application, telles qu'érythème, prurit, irritation/sensation de brûlure, douleur, ulcération, œdème, induration et vésicules ».

Les effets indésirables fréquents (> 1/100 à < 1/10) sont : « réactions locales au site d'application, telles qu'exfoliation, écoulement, saignement et gonflement, lymphadénopathie inguinale et phimosis ».

D'autre part, aucun cas d'événement indésirable n'a été rapporté dans la littérature.

⁶ Periodic Safety Update Report VEREGEN

08.3 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de VEREGEN 10% ont été comparées au placebo dans deux études de phase III (CT-1017 et CT-1018), randomisées, en double aveugle chez 1 005 patients présentant entre 2 et 30 condylomes acuminés de surface comprise entre 12 et 600 mm² dans les zones génitale et péri-anale (401 dans groupe VEREGEN 10%, 397 dans le groupe VEREGEN 15% et 207 dans le groupe placebo).

Les patients étaient âgés en moyenne de 31 ans, la proportion d'hommes était légèrement supérieure à celle des femmes dans les 3 groupes de traitement (entre 52 et 57 %). Au total, 84% des femmes étaient en âge de procréer et 15% des hommes étaient circoncis.

La population incluse correspondait aux patients ciblés par l'indication et la durée de traitement correspondait à celle recommandée dans le RCP. La durée de suivi (12 semaines) était appropriée puisqu'elle correspondait à la période la plus à risque de récurrence⁷.

Les pourcentages de sortie d'essai étaient élevés dans les deux études : 18,3% (CT-1017) et 19,5% (CT-1018).

Résultats sur le critère de jugement principal

Le pourcentage de sujets ayant une disparition complète de tous les condylomes acuminés (ceux présents à l'inclusion et ceux apparaissant durant le traitement) a été supérieur dans le groupe VEREGEN 10% par rapport au placebo.

En ITT-LOCF :

- dans l'étude CT-1017 : 50,8% des patients sous VEREGEN 10% *versus* 37,3% sous placebo ont eu une disparition complète de tous les condylomes ($p=0,028$).
- dans l'étude CT-1018 : 56,3% des patients sous VEREGEN 10% *versus* 33,7% sous placebo ont eu une disparition complète de tous les condylomes ($p<0,001$).

La quantité d'effet de VEREGEN 10% est faible puisqu'un patient sur deux (entre 50,8% et 56,3%) du groupe VEREGEN 10% a eu une disparition complète de tous les condylomes acuminés *versus* un patient sur trois (entre 33,7% et 37,3%) sous placebo.

De plus, dans l'étude CT-1017, la différence du taux de disparition complète de tous les condylomes acuminés entre VEREGEN 10% et le placebo (entre 10,9 et 13,5%) a été inférieure à celle prévue dans le calcul du nombre de sujets nécessaires (20%) et ce, quel que soit le type d'analyse.

Résultats sur certains critères de jugement secondaires

Le pourcentage de patients ayant une disparition complète des condylomes acuminés déjà présents à l'inclusion après 16 semaines de traitement a été supérieur chez les patients sous VEREGEN 10% par rapport au placebo.

Cependant, la quantité d'effet de VEREGEN 10% (entre 52 et 61% des patients ont eu une disparition complète des condylomes acuminés déjà présents à l'inclusion) est faible par rapport au placebo (entre 34 et 39%).

Le délai médian de disparition de tous les condylomes a été plus court sous VEREGEN 10% que sous placebo ($p<0,001$). Cependant, la différence de délai (environ 5 jours) n'était pas cliniquement pertinente.

Il est à noter, que les modalités contraignantes d'utilisation (3 applications par jour, tous les jours de la semaine pendant 16 semaines maximum) sont susceptibles de diminuer l'observance au traitement VEREGEN 10% et donc son efficacité en conditions réelles d'utilisation.

De plus, les études ayant été réalisées *versus* placebo, elles ne permettent pas de positionner VEREGEN 10% dans la stratégie thérapeutique.

⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 Vol. 59 / No. RR-12.

En termes de tolérance, la majorité des événements indésirables observés dans les essais cliniques et rapportés dans les PSUR sont d'intensité faible ou modérée.

Les principaux effets indésirables sont des réactions au niveau du site d'application (douleur, prurit, décoloration, érythème, œdème, induration, éruption de vésicules, ulcération cutanée, dermatite) parfois associées à des infections locales.

08.4 Programme d'études

Aucune étude sur VEREGEN dans cette indication n'est en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations européennes⁸ et américaines⁹ classent les traitements des condylomes acuminés en deux catégories :

- les traitements mis en œuvre par le médecin (chirurgie, laser CO₂, cryothérapie, électrocoagulation, acide trichloroacétique),
 - les traitements applicables par le patient (imiquimod ALDARA, podophyllotoxine CONDYLINE).
- Les spécialités ALDARA et CONDYLINE, à la différence de VEREGEN 10%, sont aussi indiquées chez les adultes immunodéprimés.

La plupart des condylomes acuminés relèvent de l'ensemble de ces traitements, qui peuvent être utilisés lors d'une primo-infection ou en cas de récurrence.

Bien que les thérapies chirurgicales aient une efficacité supérieure à celle des traitements appliqués par le patient, aucun traitement ne permet d'obtenir une guérison complète du condylome acuminé¹⁰.

Ainsi, le choix du traitement est fonction de la taille, du nombre, de la morphologie et la localisation des condylomes, mais également du souhait du patient et de l'expérience du praticien⁷.

Il n'existe pas à ce jour de consensus dans la stratégie thérapeutique des condylomes acuminés en France¹¹.

Ne disposant pas d'étude de comparaison directe de VEREGEN 10% par rapport aux autres traitements appliqués par le patient, il n'est actuellement pas possible de le positionner par rapport à ces derniers.

Les modalités d'administration de VEREGEN 10% sont plus contraignantes que celles des autres traitements applicables par le patient puisque VEREGEN 10% doit être appliqué 3 fois par jour tous les jours de la semaine pendant un maximum de 16 semaines, tandis qu'ALDARA doit être appliqué en 1 fois par jour 3 fois par semaine pendant 16 semaines maximum et CONDYLINE deux fois par jour, trois jours consécutifs dans la semaine pendant 5 semaines maximum.

Compte tenu de la faible quantité d'effet de VEREGEN 10% sur les verrues génitales et péri-anales externes des patients immunocompétents par rapport au placebo, de ses modalités d'utilisation plus contraignantes que celles des spécialités déjà disponibles et de l'existence d'alternatives thérapeutiques, VEREGEN 10% n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des condylomes acuminés de l'adulte immunocompétent.

⁸ von Krogh G. *et al.* European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001 ;12 Suppl 3:40-7.

⁹ CDC, Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and prevention, in *MMWR Recomm Rep* 2002, Centers for Disease control. P.1-78.

¹⁰ Lacey CJ *et al.* 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e263-70.

¹¹ Société française de dermatologie. Les condylomes. http://dermato-info.fr/article/Les_condylomes

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

010.1 Service Médical Rendu

- Les verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte sont dues à une infection virale sexuellement transmissible. La persistance des lésions est responsable d'une gêne physique et psychologique, et favorise la contamination des partenaires sexuels.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- VEREGEN 10% n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des condylomes acuminés de l'adulte immunocompétent.

► Intérêt de santé publique :

L'incidence annuelle et la prévalence actuelle des condylomes acuminés en France sont difficilement appréciables. Dans une publication de 2002, l'incidence annuelle a été évaluée à 107 nouveaux cas pour 100 000 habitants¹². Les condylomes acuminés, bien qu'ils ne mettent pas en jeu le pronostic vital des patients, ont une répercussion importante sur la qualité de vie. Le poids sur la santé publique des condylomes acuminés est donc faible à modéré.

Au vu des données disponibles, l'impact de VEREGEN 10% sur la morbidité des condylomes acuminés est insuffisant compte tenu du faible bénéfice par rapport au placebo et du risque de mauvaise observance lié aux modalités d'utilisation contraignantes.

La transposabilité des données présentées à la pratique courante est bonne puisque les populations étudiées sont représentatives vis-à-vis de la population rejointe.

En conséquence, VEREGEN 10% n'apporte pas de réponse au besoin de santé publique identifié.

Au total, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique de VEREGEN 10% dans les condylomes acuminés chez l'adulte immunocompétent.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VEREGEN 10% est insuffisant dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement cutané des verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) chez les patients immunocompétents à partir de l'âge de 18 ans » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

010.3 Population cible

Sans objet

¹² Lukasiewicz E *et al*/ Lukasiewicz E *et al*. Incidence and management of condylomata acuminata by French general physicians. Ann Dermatol Venereol 2002;129:991-6.