

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 novembre 2015

ALDARA 5%, crème

B/12 sachets à usage unique (CIP : 34009 349 204 4 8)

Laboratoire MEDA PHARMA

DCI	Imiquimod
Code ATC (2015)	D06BB10 (antiviraux à usage topique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription Dépôt des résultats d'une étude post-inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• « Verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte » • « Petits carcinomes baso-cellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte » • « 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale Verrues génitales externes : 18/09/1998 Carcinomes baso-cellulaires : 13/07/2004 Kératoses actiniques : 24/04/2007 Rectificatif du 27 Avril 2010 : concerne la rubrique 4.8 « Effets indésirables » (cf. Annexe 1).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	2015 D D06 D06B D06BB D06BB10	Médicaments dermatologiques Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique Chimiothérapie à usage topique Antiviraux Imiquimod

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/05/2010 (JO du 21/05/2010).

Dans son dernier avis du 10/03/2010, la Commission a considéré que le SMR d'ALDARA 5% crème était important dans les indications : condylomes acuminés, kératoses actiniques non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu. Pour l'indication petits carcinomes basocellulaires superficiels, la Commission a considéré que le SMR d'ALDARA 5% crème n'était important que dans les situations où la chirurgie était contre-indiquée. Dans les autres situations, le SMR d'ALDARA 5% est insuffisant.

Dans son avis du 26/11/2008, la Commission a demandé la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par ALDARA 5% crème afin de vérifier le bon usage de cette spécialité et d'en évaluer la tolérance. Les résultats de cette étude sont présentés dans cet avis.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Imiquimod crème est indiqué pour le traitement topique des :

- Verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte
- Petits carcinomes baso-cellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte
- 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec les indications et réalisées aux posologies recommandées. Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Etude post-inscription

Dans son avis de mars 2005, la Commission a demandé la mise en place d'une étude de suivi des patients atteints d'un carcinome basocellulaire traités par ALDARA 5% crème. Le libellé de la demande était le suivant :

« La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par ALDARA 5% crème afin de vérifier le bon usage de cette spécialité et d'évaluer sa tolérance. Pour cette étude, il conviendrait de décrire notamment :

- La population traitée par ALDARA 5% crème (respect de l'indication de l'AMM, bilan clinique, taille de la tumeur, localisation unique ou multiple, récurrence...)
- Les modalités d'utilisation d'ALDARA 5% crème (posologies, durée de traitement, traitements associés, place dans la stratégie de prise en charge...)
- L'observance du traitement par les patients
- Les effets secondaires de ce traitement »

4.2.1 Méthode

Le protocole de cette étude a été validé par la CT le 6 décembre 2010, le premier patient a été recruté le 25 novembre 2011, le dernier le 30 novembre 2012 et la base de données a été gelée le 24 avril 2014.

Étude observationnelle sur les conditions d'utilisation de la crème ALDARA 5% dans le traitement local des carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte

Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de l'étude était de décrire chez les dermatologues français les conditions d'utilisation d'ALDARA dans les « Carcinomes BasoCellulaires superficiels (sCBC) de l'adulte », en décrivant les caractéristiques des patients traités (taille, nombre et localisation, caractère primitif ou récidivant des lésions) et les modalités d'utilisation de la crème (respect de l'indication d'AMM, posologie, durée de traitement, traitements associés, stratégie thérapeutique, modalités d'application).
Méthode	Etude observationnelle longitudinale multicentrique non comparative.
Parmi les critères d'inclusion	Patient âgé de 18 ans et plus Patient recevant, à l'issue de la consultation, une prescription initiale

¹ Komericki P, Akkic-Materna M, Strimtz T et al. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. Sex Transm Dis. 2011;38:216-8

² Kumar P, Dar L, Saldiwal S et al. Intralesional Injection of Mycobacterium w Vaccine vs Imiquimod, 5% Cream in Patients With Anogenital Warts. A Randomized Clinical Trial JAMA Dermatol. 2014.

³ Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ et al. Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials Br J Dermatol. 2012;167:733-56

	d'ALDARA pour le traitement de sCBC OU patient en cours de traitement par ALDARA pour le traitement de sCBC. Patient apte à compléter l'auto-questionnaire sur l'observance
Parmi les critères de non-inclusion	Patient présentant une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients de la crème Patient immunodéprimé
Déroulement de l'étude	Pendant la période d'étude de 12 mois, les médecins devaient inclure les 6 premiers patients vus dans l'ordre consécutif des consultations et répondant aux critères d'éligibilité. L'étude ne modifiait pas la prise en charge médicale habituelle des patients.

4.2.2 Résultats

Les 3 935 médecins dermatologues répertoriés en France ont été sollicités. Au total, 466 médecins ont accepté de participer et 260 ont inclus au moins 1 patient (médecins actifs). L'âge médian des médecins actifs pour lesquels cette donnée était disponible (N=256) était de 54 ans (Q1 : 49 Q3 : 59). La majorité était des femmes (65,0%). Leur mode d'exercice était majoritairement libéral (67,2%) ou mixte (25,4%). Au total, 7,4% des médecins actifs exerçaient en milieu hospitalier.

Au total, 1 325 patients ont été considérés pour l'étude, dont 1 279 (96,5%) ont été finalement inclus et 1 196 ont été suivis longitudinalement (93,5%).

Données à l'inclusion

Les patients étaient âgés en médiane de 70,0 ans (Q1 :61 ; Q3 :79). Etant donné que l'étude n'avait pas prévu d'inclure les patients de moins de 18 ans ; le respect de l'AMM en termes d'âge ne peut être évalué.

La population était équitablement répartie en termes de sexe. Le phototype cutané était pour 75% des patients de type II ou III selon la classification de Fitzpatrick.

Pour la majorité des patients (68,3%), aucun traitement concomitant en rapport avec le traitement des sCBC n'a été prescrit. Les traitements concomitants les plus fréquemment prescrits étaient des cicatrisants et des émollients.

Selon le libellé de l'AMM, ALDARA doit être prescrit uniquement pour les petits sCBC (<20mm). Au total, 12,8% des patients inclus avaient au moins une lésion traitée en dehors des indications de l'AMM eu égard à sa taille.

Le RCP précise qu'il n'y a aucune expérience clinique de l'emploi d'ALDARA chez les patients présentant des sCBC récidivants et déjà traités et déconseille son utilisation pour ce type de lésions. Au total, 16,4% des patients inclus avaient au moins une lésion déjà traitée préalablement.

Le mode d'administration préconise que toutes les lésions sur le visage soient à plus d'1 cm du cuir chevelu, des yeux, du nez et des lèvres, ce qui était le cas pour 90,1% IC_{95%} [88,3% ; 91,7%] des patients.

Pour l'ensemble des patients de l'étude, les médecins avaient décidé de ne pas traiter les lésions de manière chirurgicale. La principale raison de non recours au traitement chirurgical était que celui-ci était jugé difficile par le médecin (68,9%), 24,4% suite au refus du patient, 5,5% par contre-indication et 4,3% pour une autre raison. Le cahier de recueil ne prévoyait pas d'obtenir davantage de détails lorsque le traitement était jugé difficile par le médecin. De plus, la qualité du recueil des motifs « autres » est faible car les motifs de non recours à la chirurgie ont été classés a posteriori par la CRO en charge du recueil des données, selon un texte libre renseigné par le prescripteur. Ainsi, il est difficile de déterminer la proportion exacte de patients ayant une contre-indication à la chirurgie dans cette étude.

Tableau 1. Raisons de non recours au traitement chirurgical

Raison de non recours au traitement chirurgical	Respect des indications thérapeutiques de l'AMM		Total N=1 279
	Oui N=1 115	Non N=164	
Donnée manquante	2	1	3
Refus de la part du patient	288	24	312
Traitement chirurgical jugé difficile par le médecin	752	129	881
Contre-indication	63	7	70
<i>Précision des contre-indications</i>			
Donnée Manquante	0	1	1
Contre-indication médicamenteuse	16	2	18
Espérance de vie	7	0	7
Pathologies associées	5	0	5
Pronostic esthétique et fonctionnel	35	4	39
Autre raison de non recours au traitement chirurgical	47	8	55
<i>Précision des autres raisons de non recours au traitement chirurgical</i>			
Donnée Manquante	2	0	2
2ème intention*	25	6	31
Choix du médecin	19	2	21
Non-renseigné	1	0	1

*Dans la plupart des cas il s'agit de patients avec des lésions multiples ou trop larges

Les 2 009 lésions rapportées dans l'étude avaient une taille majoritairement comprise entre 2 et 19 mm (79%).

Données de suivi

En médiane, les patients ont été traités par ALDARA pendant 43 jours (Q1 :40 ; Q3 :46). La durée minimale de traitement a été de 10 jours et la durée maximale de 458 jours. Les conditions de prescriptions préconisées sont de 6 semaines à raison d'une application 5 jours par semaine soit 30 applications d'ALDARA au total, ce qui était le cas pour 49,0% des patients.

Parmi les patients suivis, 281/1 196 (23,5%) patients sont sortis de l'étude prématurément dont 145/281 (51,7%) avaient un motif de sortie documenté. La raison principale de sortie prématurée de l'étude était que le patient avait été perdu de vue (47,6%). Les autres raisons de sortie étaient le souhait du patient et le choix du médecin (sans davantage de détail).

D'après les médecins, 17,3% des patients suivis avaient arrêté prématurément leur traitement, c'est-à-dire au moins une semaine avant la date d'arrêt théorique (donnée ne tenant pas compte des patients sortis d'étude). La raison principale d'arrêt prématuré était l'intensité de la réaction cutanée (66,8%).

Durant l'étude, 81,9% des patients suivis ont eu au moins une lésion traitée par ALDARA guérie ; 75,3% des patients ont eu toutes les lésions guéries pendant l'étude et 18,1% n'ont eu aucune lésion guérie.

Au total, 82,7% des patients ont déclaré n'avoir jamais oublié de prendre leur traitement et 16,5% avoir parfois oublié de prendre le traitement.

Pour les patients ayant une durée de traitement prescrite de 8 semaines ou moins, environ la moitié des patients a effectué la durée de traitement prescrite.

Parmi les 983 patients qui n'avaient pas arrêté leur traitement prématurément, 15,2% avaient diminué le nombre d'applications par rapport à la prescription, principalement en raison de l'intensité de la réaction cutanée (69,0%).

Tolérance rapportée par l'investigateur

Au cours du traitement, la majorité des patients (91,1%) a présenté au moins une lésion avec une réaction cutanée. Lors de la première visite post-traitement cette proportion diminuait à 60,5% des patients. Lors de la visite de fin de traitement, à l'exception de l'érythème, l'ensemble des réactions cutanées observées étaient majoritairement d'intensité légère. Pour toutes les réactions cutanées observées, l'intensité a diminué entre la visite de fin de traitement et la première visite post - fin de traitement.

Au cours de l'étude, 13,6% des patients suivis ont présenté un événement indésirable (EI) jugé possiblement ou probablement imputable au traitement.

L'incidence des EI prédéfinis dans le cahier de recueil a été la suivante :

Syndrome pseudo-grippal : 4,1%, myalgies : 3,7%, lombalgies : 2,7%, céphalées : 4,2%, nausées : 2,8%, lymphadénopathie : 1,8%.

Cinq patients sont sortis d'étude prématurément suite à un EI grave, 3 patients sont sortis d'étude par décision du médecin suite à des EI (1 patient présentait des EI importants, 1 patient présentait des hémorragies conjonctivales et 1 patient présentait un syndrome pseudo-grippal) et 1 patient est sorti d'étude pour une raison autre que celles listées et a précisé qu'il présentait un EI.

Tolérance rapportée par le patient

Pour les lésions traitées par ALDARA, 16,0% des patients ont déclaré que leur peau les faisait beaucoup ou énormément souffrir, 22,9% ont déclaré que leur peau les démangeait beaucoup ou énormément et 18,0% ont déclaré que leur peau les brûlait beaucoup ou énormément.

4.2.3 Résumé et discussion

Le rapport d'étude soumis par le laboratoire a montré que les conditions d'utilisation d'ALDARA dans les sCBC préconisées dans le RCP ont été respectées dans la majorité des cas :

- lésions < 20 mm (87%)
- lésions à plus de 1 cm du cuir chevelu, des yeux, du nez et des lèvres (90%),
- lésions non traitées préalablement (83%),
- 1 application par jour 5 jours par semaine (97%),
- aucun traitement concomitant des CBC (68%).

Le périmètre de remboursement a été respecté au moins dans 5,5% de cas pour lesquels il y a certitude qu'ALDARA a été prescrit car la chirurgie était contre-indiquée. Dans 68,9% des cas le médecin a jugé le traitement chirurgical difficile mais il n'a pas été prévu de recueillir davantage de détails sur ces difficultés. Il est donc possible que certains cas correspondent à des contre-indications ou bien aux préférences du prescripteur. Egalement, les motifs de refus de la chirurgie par les patients (24,4% des cas) n'ont pas été recueillis. Par conséquence, du fait de la faible qualité du recueil des données, il est impossible de déterminer le vrai taux de respect du périmètre de remboursement dans cette étude. Toutefois, étant donné que sauf exceptions rares⁷ tous les CBC de petite taille sont opérables, la Commission constate que le mésusage de cette spécialité est important.

Près d'un quart 281/1196 (23,5%) des patients ayant débuté la phase de suivi sont sortis de l'étude prématurément dont 145/281 (51,7%) avaient un motif de sortie documenté. Parmi les patients n'ayant pas arrêté l'étude, 17% des patients ont arrêté prématurément le traitement et 15% ont réduit le nombre d'applications, dans 2/3 des cas en raison de réactions cutanées intenses.

Durant l'étude, 81,9% des patients suivis ont eu au moins une lésion traitée par ALDARA guérie ; 75,3% des patients ont eu toutes les lésions guéries pendant l'étude et 18,1% n'ont eu aucune lésion guérie. La majorité des patients a rapporté n'avoir jamais oublié de prendre le traitement (82%).

La quasi-totalité des patients a présenté une réaction cutanée, disparaissant dans 1/3 des cas lors de la première visite de suivi post-traitement ou présentant une baisse d'intensité. L'érythème était le seul type de réaction locale dont l'intensité maximale moyenne avait été modérée à sévère chez plus de 50% des patients .

04.3 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27 janvier 2011 au 26 janvier 2014). L'exposition mondiale est estimée à 37,46 million de patients x jour.

Les signaux ci-dessous ont été confirmés pendant cette période et ont été rajoutés aux risques importants :

- Zona
- Psoriasis
- Dissimulation de l'évolution d'un CBC vers un carcinome spinocellulaire invasif
- Lichen plan

► Depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence en date du 04 Mai 2010, une modification du RCP de la spécialité ALDARA 5%, crème a été réalisée à la rubrique: 4.8 Effets indésirables et concerne les enfants (Annexe 1).

Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.4 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel Printemps 2015), ALDARA 5% crème a été l'objet de 127 364 prescriptions. ALDARA 5% crème est majoritairement prescrit dans la prise en charge des condylomes ano-génitaux (vénériens) (57,6%) et des tumeurs malines de la peau (sans précision) (12,6%).

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les condylomes acuminés, les sCBC et les kératoses actiniques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}. Bien que des recommandations européennes récentes positionnent ALDARA en première intention pour le traitement des sCBC⁶, ces recommandations ne peuvent être prises en compte du fait des liens d'intérêt des auteurs.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription le 10/03/2010, la place d'ALDARA 5% Crème dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁴Lacey, C.J.N, Woodhall, S.C., Wikstrom, A., Ross, J. European guideline for the management of anogenital warts. JEADV 2012.

⁵Werner, R.N., Stockfleth, E., Connolly, S.M. et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. JEADV. 2015.

⁶Trakatelli M, Morton C, Nagore E, Ulrich C, Del Marmol V, Peris K, et al. Update of the European guidelines for basal cell carcinoma management. Eur J Dermatol. 2014;24 :312-29.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10/03/2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte

► Les verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte sont des lésions bénignes dues à une infection virale sexuellement transmissible. La persistance des lésions peut être responsable d'une gêne psychosexuelle, et favorise la contamination des partenaires sexuels.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables d'ALDARA 5% crème reste important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. L'absence de traitement est aussi une alternative car les lésions peuvent disparaître spontanément.

► Le choix de la stratégie 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 praticien. ALDARA 5% est une alternative de première intention lorsqu'un traitement appliqué par le patient est envisagé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5%, crème reste important dans les verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte.

5.1.2 Petits carcinomes baso-cellulaires superficiels de l'adulte

► Le carcinome basocellulaire est une tumeur à malignité essentiellement locale, d'évolution lente, qui engage exceptionnellement le pronostic vital. Parmi les formes cliniques et histologiques habituellement décrites, le carcinome basocellulaire superficiel, de petite taille et localisé en dehors des zones de pourtour des orifices de la face, est considéré comme étant de bon pronostic vis à vis du risque de récurrences.

► Il s'agit d'un traitement à visée curative.

► Le rapport efficacité/effets indésirables reste important

► Il existe des alternatives. La chirurgie est le traitement de choix qui doit être proposé en première intention car fournit une meilleure efficacité en termes de taux de guérison et de prévention des récurrences. Sauf exceptions rares⁷, tous les CBC de petite taille sont opérables. En cas de contre-indication à la chirurgie, d'autres techniques telles que la cryochirurgie, la radiothérapie ou l'électrocoagulation peuvent également être proposées.

► Il s'agit un traitement de deuxième intention, à réserver aux situations où la chirurgie est contre-indiquée (CBC inopérable) ou lorsque elle risque d'être mal tolérée⁷. C'est le cas notamment des patients très âgés et surtout chez les malades atteints de très nombreux CBC superficiels et qui ne supportent pas les interventions multiples.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5%, crème reste important dans les petits carcinomes baso-cellulaires superficiels (CBC) de l'adulte seulement dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée (CBC inopérable) ou lorsque elle risque d'être mal tolérée⁷.

⁷En cas de chirurgie multiple chez des patients ayant une maladie génétique (comme le xeroderma pigmentosum ou le syndrome de Gorlin), ou des lésions situées sur des zones d'importance fonctionnelle ou si la chirurgie peut faire d'importants délabrements.

Dans toutes les autres situations, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5% crème reste insuffisant.

5.1.3 Kératoses actiniques non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu

- ▮ 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 reste important.
- ▮ La cryothérapie est le traitement de référence des kératoses actiniques dans les formes superficielles et localisées.
- ▮ Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les formes cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et que les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5%, crème reste important dans les 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.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM à l'exception des petits carcinomes baso-cellulaires superficiels sans contre-indication à la chirurgie.

▮ Taux de remboursement proposé : 65%

▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

▮ Autres demandes

Les résultats de l'étude post-inscription fournis par la firme ont mis en évidence un mésusage important de cette spécialité dans l'indication « petits carcinomes baso-cellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte » bien que difficilement quantifiable en raison de la qualité des données fournies par la firme.

La Commission souhaite rappeler aux prescripteurs que la chirurgie est le traitement de choix qui doit être proposé en première intention car elle fournit une meilleure efficacité en termes de taux de guérison et de prévention des récides. Sauf exceptions rares⁷, tous les CBC de petite taille sont opérables. En cas de contre-indication à la chirurgie, d'autres techniques telles que la cryochirurgie, la radiothérapie ou l'électrocoagulation peuvent être proposées.

Par conséquent, la Commission considère que l'utilisation d'ALDARA pour la prise en charge des petits carcinomes basocellulaires opérables en premier intention constitue une perte de chance pour les patients.

Annexe 1. Modifications du 4.8 effets indésirables du RCP

RCP (09/2009)		RCP (04/2010)
e)	Non existant	e) Enfants : L'imiquimod a été étudié dans des études cliniques contrôlées chez des enfants (voir rubriques 4.2 et 5.1). Il n'a pas été observé de réactions systémiques. Des réactions au site d'application sont apparues plus fréquemment avec l'imiquimod qu'avec l'excipient, néanmoins la fréquence et l'intensité de ces réactions n'ont pas été différentes de celles qui sont observées chez l'adulte dans les indications approuvées. Il n'a pas été constaté d'effets indésirables graves causés par l'imiquimod chez l'enfant.