

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 février 2016

*L'avis adopté par la Commission de la transparence le 4 novembre 2015
a fait l'objet d'une demande d'audition, annulée par le laboratoire en date du 26 janvier 2016
et d'observations examinées lors de la Commission du 3 février 2016.
L'avis ci-après a été adopté.*

AMELUZ 78 mg/g, gel

Boîte de 1 tube de 2 g (CIP : 34009 300 013 8 7)

Laboratoire BIOFRONTERA

DCI	Acide 5-aminolévulinique
Code ATC (2015)	L01XD04 (Agents utilisés en thérapie photodynamique)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2). »

SMR	Modéré
ASMR	Dans la mesure où les données cliniques disponibles versus une crème d'aminolévulinate de méthyle n'ont pas mis en évidence d'avantage en termes d'efficacité ou de tolérance, AMELUZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).
Place dans la stratégie thérapeutique	AMELUZ est un traitement de 1 ^{ère} intention en alternative à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques d'intensité moyenne à modérée sur le visage et le cuir chevelu.
Recommandations	-

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (centralisée) : 14/12/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux spécialistes et services dermatologie.
Classification ATC	2015 L Agents antinéoplasiques et immunostimulateurs L01 Agents antinéoplasiques L01X Autres agents antinéoplasiques L01XD Agents utilisés en thérapie photodynamique L01XD04 Acide aminolévulinique

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité AMELUZ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans le traitement des lésions de la kératose actinique (KA) du visage et du cuir chevelu. AMELUZ est un gel à base d'un agent photosensibilisant, l'acide 5-aminolévulinique sous la forme d'une nano-émulsion.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2). »

04 POSOLOGIE

« AMELUZ ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin, d'une infirmière ou d'autres professionnels de santé expérimentés en thérapie photodynamique.

Posologie chez les adultes, y compris les personnes âgées

Une séance de thérapie photodynamique doit être administrée pour une seule ou plusieurs lésions. La kératose actinique doit être évaluée trois mois après le traitement. En cas d'absence de réponse ou de réponse partielle, il convient de renouveler le traitement lors d'une seconde séance. Le gel doit couvrir les lésions et une zone d'environ 5 mm tout autour, en formant un film d'environ 1 mm d'épaisseur. La totalité de la zone traitée sera illuminée par une source de lumière rouge, soit à spectre étroit autour de 630 nm et à une dose d'environ 37 J/cm², soit à spectre plus large et continu dans un intervalle de 570 à 670 nm, à une dose comprise entre 75 et 200 J/cm². Il est important de s'assurer que la bonne dose de lumière est administrée. La dose de lumière est déterminée par des facteurs tels que la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau, ainsi que la durée d'illumination. Ces facteurs varient selon le type de lampe. La dose de lumière délivrée doit être surveillée, si un détecteur adapté est disponible.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation pertinente d'AMELUZ dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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 déclenchant physiques ou chimiques (radiations ionisantes).

L'objectif du traitement est la destruction des lésions. Une surveillance régulière est instaurée pour dépister les récides. Le choix du traitement dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre-indications et des habitudes du prescripteur.

En cas de suspicion d'un carcinome épidermoïde cutané, un diagnostic anatomopathologique des lésions est nécessaire avant de les traiter.

La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses. Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Son efficacité est dépendante de l'opérateur¹.

La photothérapie dynamique utilisant un agent sensibilisant est une alternative à la cryothérapie, en particulier si les lésions sont multiples et siègent sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique, car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Les spécialités à base d'agent sensibilisant sont METVIXIA, crème (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle) ou EFFALA², emplâtre (acide 5-aminolévulinique).

METVIXIA est un traitement de 1^{ère} intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.

Pour EFFALA, les lésions traitées ne doivent pas dépasser 1,8 cm de diamètre. Les données cliniques disponibles n'ont pas permis 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.

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 (EFUDIX), l'imiquimod (ALDARA), le mebutate d'ingénol (PICATO) et la dermabrasion mécanique sont utilisés. Le laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

¹ Société Française de Dermatologie. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Argumentaire - Mai 2009. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2009; 136 : S189-S242.

² EFFALA n'est pas remboursable et n'est pas commercialisé en France.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : Comparateurs d'AMELUZ

DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
Agents sensibilisants					
METVIXIA 168 mg/g, crème Aminolévutinate de méthyle <i>Galderma</i>	Traitement des kératoses actiniques (KA) fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. ³	05/03/2014 (RI*)	Modéré ⁴	ASMR V dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.	Oui
EFFALA 8 mg emplâtre médicamenteux Acide 5-aminolevulinique <i>Spirig Pharma</i>	Dispositif 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.	06/03/2013	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.	Non
Chimiothérapie					
PICATO Mébutate d'ingénol <i>Leo Pharma</i>	Traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non hypertrophiques chez les adultes.	26/06/2013	Modéré	En l'absence de données comparatives par rapport à la cryothérapie (traitement de référence) et aux traitements médicamenteux permettant le traitement de kératoses actiniques nombreuses et rapprochées, ASMR V dans la prise en charge de la kératose actinique discrète cliniquement typique, non hypertrophique, non hyperkératosique.	Oui
SOLARAZE Diclofénac <i>Allmiral SAS</i>	Traitement local des kératoses actiniques.	16/12/2009	Insuffisant	-	Non
EFUDIX 5% Fluorouracile <i>Meda Pharma</i>	Kératoses préépithéliomateuses. ⁵	22/09/2010 (RI*)	Important	-	Oui

³ Autres indications de METVIXIA : « Traitement du carcinome basocellulaire (CBC) superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Traitement des carcinomes intra épidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les patients immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. »

⁴ SMR important et ASMR V lors de l'inscription (Avis du 28/03/2007).

⁵ Autres indications de EFUDIX «Maladie de Bowen, érythroplasie de Queyrat : lorsque la chirurgie est impossible, ce traitement peut être utilisé, mais le contrôle de la guérison doit être effectué.»

Immunomodulateur					
ALDARA 5% Imiquimod Meda Pharma	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. ⁶	10/03/2010 (R1*)	Important	ASMR V dans le traitement des kératoses actiniques superficielles du visage ou du cuir chevelu de l'adulte mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.	Oui
ZYCLARA 3,75%, crème Imiquimod Meda Pharma	Traitement local des kératoses actiniques cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topique sont contre-indiqués ou moins appropriés.	-	-	-	Non

*R1 : renouvellement d'inscription

06.2 Autres technologies de santé

Les autres traitements non médicamenteux sont : la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), la chirurgie (en cas de lésions de grande taille), la radiothérapie (pour les patients difficiles à traiter chirurgicalement ou pour lesquels il existe une contre-indication à la chirurgie ou chez certains patients âgés ou en mauvais état général), le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents sont METVIXIA, crème et EFFALA, emplâtre médicamenteux qui appartiennent à la même classe pharmacothérapeutique qu'AMELUZ. La cryothérapie est un comparateur cliniquement pertinent en cas de lésions peu nombreuses.

⁶ Autres indications de ALDARA «Verrues génitales et périanales externes (condylomes acuminés) de l'adulte. Petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBC) de l'adulte.»

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne, Espagne, Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Luxembourg, Danemark, Suède, Norvège, Slovaquie	Oui	-
Autriche	Non	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Le dossier du laboratoire contient :

- ✓ 2 études cliniques de phase III :
- L'étude ALA-AK-CT002 de comparaison (non-infériorité) d'AMELUZ par rapport à une crème d'aminolévulinate de méthyle dosé à 160 mg/g⁷ et son étude de suivi,
- L'étude ALA-AK-CT003 de comparaison d'AMELUZ à un placebo.
- ✓ les résultats d'une méta-analyse en réseau.

8.1.1 Etude versus aminolévulinate de méthyle 160 mg/g, crème et versus placebo

Type de l'étude	Etude randomisée, en simple aveugle (observateur).
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité d'AMELUZ par rapport à METVIX ⁷ (non-infériorité) et par rapport au placebo (supériorité) dans le traitement de la KA par thérapie photodynamique (TPD).
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans. - Lésion de type KA de 0,5 à 1,5 cm de diamètre, d'intensité légère à modérée (grade Olsen 1 et 2), sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique. Les lésions localisées sur les yeux, les narines, les oreilles et la bouche n'étaient pas prises en compte. - Les lésions cibles de type KA devaient être distinctes et quantifiables ; les lésions adjacentes de type KA devaient être à une distance minimum de 1,0 cm l'une de l'autre. - Biopsie confirmant la KA à l'inclusion. - Pas de bain de soleil ou d'utilisation de solarium durant l'étude. Principaux critères de non inclusion : - Présence de photodermatose. - Prise de traitement phototoxique ou photoallergique dans les 8 semaines avant l'inclusion. - Traitement actuel comprenant une thérapie immunosuppressive.
Cadre et lieu de l'étude	Patients ambulatoires.
Produits étudiés	Groupe « AMELUZ » : gel de nanoémulsion à 10% ⁸ d'acide 5-aminolévulinique hydrochloride (5-ALA) (nanoémulsion de lécithine, benzoate de sodium et gomme

⁷ Commercialisé en France sous la dénomination METVIXIA contenant 168 mg/g d'aminolévulinate de méthyle.

	xanthane). Placebo : gel nanoémulsion (véhicule) sans 5-ALA (principe actif). METVIX : crème d'aminolévulinate de méthyle 160 mg/g (soit 210 mg/g de chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle). Application 3 heures $\pm$ 10 minutes l'illumination par lampe à spectre étroit (Omnilux ou Aklite) ou à large spectre (Waldmann ou Hydrosun PhotoDyn).
Critère principal de jugement	Réponse complète globale (disparition de toutes les lésions traitées) à 12 semaines après la dernière thérapie photodynamique (1 ^{ère} ou 2 ^e TPD). Les lésions de KA étaient évaluées 12 semaines après la 1 ^{ère} TPD. Toutes les lésions n'ayant pas complètement disparues (patients répondeurs partiels ou non-répondeurs) étaient traitées une 2 ^{ème} fois par TPD, avec une évaluation 12 semaines après la 2 ^{ème} TPD.
Critères secondaires de jugement	A chaque évaluation : Patients répondeurs complets (élimination complète de toutes les lésions traitées). Patients répondeurs partiels (élimination complète d'au moins 75% des lésions traitées). Réponse complète de la lésion (élimination complète de la lésion individuelle). Réduction de la zone de lésion (somme des tailles de toutes les lésions) par patient. Évaluation des modifications de la qualité de la peau par rapport à l'inclusion 12 semaines après la 1^{ère} et 12 semaines après la dernière thérapie photodynamique.
Taille de l'échantillon	Un échantillon de 210 patients par groupe de traitement permettrait d'établir la non-infériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX, sur la base d'un taux de réponse de 70% pour AMELUZ et METVIX (dans la littérature, le taux de réponse varie entre 60 et 90%), avec une puissance d'au moins 90%. Sur la base d'un taux d'abandon de 20%, 264 patients par groupe de traitement actif étaient nécessaires pour obtenir 210 patients évaluable par groupe (population PP). Un échantillon de 264 patients par groupe (AMELUZ ou METVIX) et 88 patients placebo permettaient d'avoir une puissance > 90% et d'établir la supériorité d'AMELUZ par rapport au placebo, avec des taux de réponse estimés à 65% pour le groupe AMELUZ et à 40 % pour le groupe placebo en utilisant le test du Chi² avec correction de continuité et un niveau de significativité bilatéral de 0,05. Un total de 490 patients ayant terminé l'étude était attendu. La borne inférieure de l'IC 97,5% de la différence de taux de réponse complète 12 semaines après la dernière thérapie photodynamique a été comparée à la marge de non-infériorité pré-spécifiée de - 15%.
Méthode de randomisation	Randomisation 3 : 3 : 1 pour recevoir AMELUZ, METVIX ou le placebo.

Résultats

Sur les 616 patients prévus initialement pour la randomisation, 600 ont été sélectionnés (Arrêt du recrutement en raison d'un taux d'abandon inférieur au taux prévu de 20%).

Tableau 2 : Populations de l'étude

	AMELUZ N (%)	Placebo N (%)	METVIX N (%)	Total
Patients sélectionnés				600
Patients randomisés	248 (100)	76 (100)	247 (100)	571 (100)
Population en Intention de traiter (ITT)	248 (100)	76 (100)	246 (99,6)	570 (99,8)
Population Tolérance	248 (100)	76 (100)	246 (99,6)	570 (99,8)
Population Per Protocole	238 (96,0)	65 (85,5)	236 (95,5)	539 (94,4)
Étude complétée	241 (97,2)	68 (89,5)	240 (97,2)	549 (96,1)
Sortie prématurée de l'étude	7 (2,8%)	8 (10,5)	7 (2,8)	22 (3,9)

⁸ Un gramme de gel AMELUZ contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques démographiques et les données de références étaient homogènes entre les 3 groupes (cf Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Population		Nombre de patients (%)			
		Placebo (N=76)	AMELUZ (N=248)	METVIX (N=246)	Total (N=570)
Age (années)	Moyenne ± ET	71,5 ± 6,68	70,2 ± 7,18	71,0 ± 6,93	70,7 ± 7,01
	Rang	51 - 84	39 - 87	44 - 85	39 - 87
Genre, n (%)	Hommes	60 (78,9)	214 (86,3)	205 (83,3)	479 (84,0)
	Femmes	16 (21,1)	34 (13,7)	41 (16,7)	91 (16,0)
Antécédent familial du cancer de la peau, n (%)					
Aucun antécédent familial		71 (93,4)	234 (94,4)	231 (93,9)	536 (94,0)
Carcinome basocellulaire		4 (5,3)	8 (3,2)	3 (1,2)	15 (2,6)
Cancer de la peau (non spécifié)		0	1 (0,4)	4 (1,6)	5 (0,9)
Mélanome		0	4 (1,6)	4 (1,6)	8 (1,4)
Autre		1 (1,3)	2 (0,8)	4 (1,6)	7 (1,2)
Type de peau Fitzpatrick, n (%)					
I (0 - 7)		2 (2,6)	3 (1,2)	6 (2,4)	11 (1,9)
II (8-16)		27 (35,5)	90 (36,3)	82 (33,3)	199 (34,9)
III (17 - 24)		43 (56,6)	118 (47,6)	133 (54,1)	294 (51,6)
IV (25 - 30)		4 (5,3)	35 (14,1)	23 (9,3)	62 (10,9)
V à VI (> 30)		0	2 (0,8)	2 (0,8)	4 (0,7)
Grade de sévérité OLSEN, n (%)					
Légère		14 (18,4)	39 (15,7)	41 (16,7)	94 (16,5)
Modéré		62 (81,6)	209 (84,3)	204 (82,9)	275 (83,3)
Sévère		-	-	1 (0,4)	1 (0,2)

Le nombre moyen de lésions par patient était de 6,2 [2-13]. Un total de 66,8% des patients avaient déjà reçu un traitement antérieur (38,6% non chirurgical, 12,1% chirurgical et 16,1% chirurgical et non chirurgical).

Résultat sur le critère principal de jugement :

La proportion de patients avec réponse complète à 12 semaines après la dernière thérapie photodynamique a été plus élevée dans le groupe AMELUZ que dans le groupe placebo (78,2% versus 17,1%, différence 61,1 points de %, $p < 0,0001$ (population ITT)).

AMELUZ s'est montré non inférieur à METVIX (79,4% versus 65,3%). La borne inférieure unilatérale de l'IC à 97,5% était $> -15\%$, démontrant la non-infériorité d'AMELUZ (population PP). Ce résultat a été confirmé sur la population ITT.

Tableau 4 : Réponse complète globale évaluée à 12 semaines après la dernière TPD

Population de l'étude	Nombre de patients (%)			Différence par rapport à AMELUZ	
	Placebo	AMELUZ	METVIX	Placebo	METVIX
ITT	13/76 (17,1%)	194/248 (78,2%)	158/246 (64,2%)	61,1% IC 95% [51,2 ; 71,0] $p < 0,0001$	14,0 % IC 97,5% [5,9 ; ∞]
PP	13/65 (20,0%)	189/238 (79,4%)	154/236 (65,3%)	59,4% IC 95% [48,4 ; 70,4] $p < 0,0001$	14,2 % IC 97,5% [6,0 ; ∞]

La supériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX a été démontrée dans la population PP, car l'IC à 97,5 % de la différence entre les traitements n'incluait pas 0%.

Le laboratoire a procédé à différentes analyses en sous-groupe selon la localisation des lésions (visage ou cuir chevelu alopécique), la type de lampe, l'âge ou le sexe des patients, la

gravité des lésions, le type de peau dont les résultats à caractère exploratoire ne sont pas détaillés dans le présent avis.

Résultat sur les critères secondaires de jugement :

- Réponse complète (élimination complète de toutes les lésions traitées) à chaque évaluation⁹.

La non-infériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX a été démontrée à chacune des 5 évaluations⁹, en considérant la différence des taux de réponse avec un IC inférieur à 97,5 %, unilatéral et supérieur à - 15 %. La supériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX a été démontrée chez les patients évalués à 3-4 semaines et à 12 semaines après la TPD1, à 12 semaines après la TPD2 et à 3-4 semaines et 12 semaines après la dernière TPD (une différence de 0 % n'était pas incluse dans l'IC à 97,5%).

Tableau 5 : Taux de répondeurs complets avec AMELUZ et METVIX (population PP)

Taux de réponse complète à chaque évaluation	Nombre de patients (%)		Différence (point de %) entre AMELUZ et METVIX	
	AMELUZ	METVIX	%	IC 97,5 % (unilatéral)
TPD1	238	236		
3-4 semaines après TPD1	83 (34,9)	57 (24,2)	10,7	2,3 – infini
12 semaines après TPD1	117 (49,2)	89 (37,7)	11,4	2,4 – infini
TPD2	121	147		
3-4 semaines après TPD2	61 (50,4)	67 (45,6)	4,8	-7,6 – infini
12 semaines après TPD2	72 (59,5)	65 (44,2)	15,3	3,0 – infini
Dernière TPD*	238	236		
3-4 semaines après la dernière TPD	130 (54,6)	105 (44,5)	10,1	0,9 - infini

*TPD1 ou TPD2

- Patients répondeurs partiels (élimination complète d'au moins 75% des lésions traitées) à chaque évaluation¹⁰.

Le taux de répondeurs partiels dans le groupe AMELUZ a été plus élevé que dans le groupe METVIX à chacune des 6 évaluations¹⁰. La non-infériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX a été démontrée pour chacune des 6 évaluations, en considérant la différence des taux de réponse avec un IC inférieur à 97,5%, unilatéral et supérieur à - 15%. La supériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX a été démontrée 12 semaines après la dernière TPD (IC à 97,5% : 1,3 – infini).

Tableau 6 : Taux de répondeurs partiels dans la population PP

Taux de réponse partiel à chaque évaluation	Nombre de patients (%)		Différence (point de %) entre AMELUZ et METVIX	
	AMELUZ	METVIX	%	IC 97,5 % (unilatéral)
TPD1	238	236		
3-4 semaines après TPD1	120 (50,4)	109 (46,2)	4,2	-5,0 – infini
12 semaines après TPD1	142 (59,7)	128 (54,2)	5,4	-3,7 – infini
TPD2	121	147		
3-4 semaines après TPD2	86 (71,1)	95 (64,6)	6,4	-5,2 – infini
12 semaines après TPD2	91 (75,2)	99 (67,3)	7,9	-3,4 – infini
Dernière TPD*	238	236		
3-4 semaines après la dernière TPD	170 (71,4)	155 (65,7)	5,8	-2,8 – infini
12 semaines après la dernière TPD	209 (87,8)	188 (79,7)	8,2	1,3 – infini

*TPD 1 ou TPD2

⁹ 3-4 semaines après TPD1, 12 semaines après TPD1, 3-4 semaines après TPD2, 12 semaines après TPD2, 3-4 semaines après la dernière TPD1 ou TPD2.

¹⁰ 3-4 semaines après TPD1, 12 semaines après TPD1, 3-4 semaines après TPD2, 12 semaines après TPD2, 3-4 semaines après la dernière TPD1 ou TPD2, 12 semaines après la dernière TPD1 ou TPD2.

- **Réponse complète de la lésion (élimination complète de la lésion individuelle) à chaque évaluation¹⁰.**

A chacune des 6 évaluations¹⁰, le taux de réponse complète de la lésion a été plus élevé dans le groupe AMELUZ que dans le groupe METVIX (différences de 5,1 à 11,2 points de %).

- **Réduction de la zone de lésion (somme des tailles de toutes les lésions) par patient à chaque évaluation¹⁰.**

La réduction de la zone de lésion à chacune des 6 évaluations¹⁰ par rapport à l'inclusion était plus importante dans le groupe AMELUZ (-78,9% à -95,0%) par rapport au placebo (-26,9 à -50,1%) et à METVIX (-75,7% à -92,0%).

- **L'évaluation des modifications de la qualité de la peau par rapport à l'inclusion, évalué 12 semaines après la dernière TPD.**

Des améliorations de la qualité de la peau (évaluée selon 6 sous-critères) ont été observées entre le moment de l'inclusion et 12 semaines après la dernière TPD, dans les 3 groupes de traitement. L'aspect de la peau était le sous-critère le plus amélioré (amélioration chez 27,3% des patients du groupe AMELUZ, 29,6% du groupe METVIX et 17,6% du groupe placebo). L'hyperpigmentation a été améliorée chez un nombre de patients plus important dans les groupes AMELUZ et METVIX que dans le groupe placebo (14,0% et 17,9% versus 8,8%). Les 4 autres sous-critères étaient davantage améliorés dans le groupe placebo par rapport aux groupes AMELUZ et METVIX.

Etude de suivi à 6 et 12 mois afin d'évaluer les récurrences de la KA sur les zones traitées

Sur les 570 patients de la population ITT, 549 ont terminé la phase de traitement clinique de l'étude. Parmi eux, 78,2% ont eu une réponse complète dans le groupe AMELUZ, 64,2% dans le groupe METVIX et 17,1% dans le groupe placebo. Au total, 241 patients ont participé à l'étude de suivi dans le groupe AMELUZ, 240 dans le groupe METVIX et 68 dans le groupe placebo. Parmi les 549 patients appartenant à la population ITT, 540 ont été évalués à 6 mois (respectivement 238 ; 236 et 66) et 532 à 12 mois (respectivement 236 ; 232 et 64). Au total, 21 patients ont quitté l'étude de suivi prématurément et 528 patients ont terminé la phase de suivi (233 dans le groupe AMELUZ, 213 dans le groupe METVIX et 64 dans le groupe placebo).

Les caractéristiques démographiques des 3 groupes de la population ITT étaient comparables.

L'efficacité a été mesurée sur le critère du taux de récurrences de lésions de la KA (population ITT).

Tableau 7 : Patients avec récurrences de la KA dans l'étude de suivi (population ITT)

	Nombre de patients (%)		
	Placebo	AMELUZ	METVIX
Répondeurs complets 12 semaines après la dernière TPD :			
- entrants dans l'étude de suivi	13	194	158
- à 6 mois de suivi	13	192	157
Récidive de la KA	2 (15,4%)	36 (19,1%)	28 (18,2%)
Pas de récidive de la KA	11 (84,6%)	152 (80,9%)	126 (81,8%)
Perdu de vue	0	4	3
- à 12 mois de suivi	13	185	154
Récidive de la KA à 6 et/ou 12 mois de suivi	3 (23,1%)	77 (41,6%)	69 (44,8%)
Récidive de la KA depuis l'évaluation à 6 mois de suivi	1 (7,7%)	41 (22,2%)	41 (26,6%)
Pas de récidive de la KA	10 (76,9%)	108 (58,4%)	85 (55,2%)
Perdu de vue	0	7	3

A 6 mois de suivi, 19,1% des patients répondeurs complets 12 semaines après la dernière TPD ont eu des récurrences de lésions dans le groupe AMELUZ, 18,2% dans le groupe METVIX et 15,4% dans le groupe placebo. Le nombre moyen de récurrences de lésions par patient était de 0,4 ; 0,4 et 0,2 respectivement.

A 6 et/ou 12 mois de suivi, 41,6% des patients du groupe AMELUZ, 44,8% dans le groupe METVIX et 23,1% dans le groupe placebo ont eu des récurrences de lésions. Le nombre moyen de récurrences de lésions par patient était de 0,9 ; 1,1 et 0,7 respectivement.

Dans cette analyse, seuls les patients dont les lésions avaient complètement disparu 12 semaines après la dernière TPD ont été pris en compte dans l'évaluation des récurrences, d'où le très faible effectif du groupe placebo (13 patients), ce qui limite les conclusions de ce groupe sur les récurrences de lésions.

Ces résultats ont été influencés par la source lumineuse utilisée. Les résultats de l'évaluation de la qualité de la peau n'ont montré aucune différence entre les groupes de traitement.

8.1.2 Etude versus placebo¹¹

Type de l'étude	Etude randomisée, en double aveugle.
Objectif de l'étude	Comparer l'efficacité de la thérapie photodynamique (TPD) associée à un gel de nanoémulsion d'acide 5-aminolévulinique hydrochloride (AMELUZ) dans le traitement de la kératose actinique (KA) par rapport au placebo.
METHODE	
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : - Hommes et femmes âgés de 18 à 85 ans. - Patients ayant entre 4 et 8 lésions ciblées de la KA, d'intensité faible à modérée, localisées sur le visage ou sur le cuir chevelu chauve (excluant les paupières, les lèvres et les muqueuses), de grade Olsen I et II. - Diagnostic des lésions confirmé par l'investigateur via des photographies des lésions et une biopsie. - Lésions cibles de type KA distinctes et quantifiables ; les lésions adjacentes de type KA devaient être à une distance minimum de 1,0 cm l'une de l'autre. - Lésion de type KA de 0,5 à 1,5 cm de diamètre. Principaux critères d'exclusion : - Traitement actuel comprenant une thérapie immunosuppressive. - Présence de photodermatose.
Produits étudiés	AMELUZ : acide 5-aminolévulinique hydrochloride 10% en gel nanoémulsion¹² Placebo : gel nanoémulsion (véhicule) sans ALA (principe actif).
Critère de jugement principal	Taux d'élimination des lésions de la KA (nombre de patients avec rémission complète de toutes les lésions dans la zone de traitement 12 semaines après la dernière TPD).
Critères secondaires de jugement	Proportion de lésions KA ayant une rémission complète Réduction des zones de lésion par patient (visage et cuir chevelu) Réduction du nombre et de la taille des lésions par patient (visage et cuir chevelu) Proportion de patients avec élimination complète ou partielle des lésions Evaluation de la qualité de la peau par rapport à l'inclusion pour toutes les lésions ciblées, localisée dans la zone de traitement. Résultat cosmétique global évalué par l'investigateur. Biopsie de fin d'étude. Fréquence et ampleur des EI durant la période d'irradiation et durant l'étude. Réactions locales de la peau au niveau de la zone traitée évaluée par l'investigateur. Nombre de jours avec gêne pendant et après la TPD.
Taille de l'échantillon	Dans une étude précédente (ALA-AK-CT001), réalisée dans des conditions quasi identiques, mais avec une préparation des lésions moins intense, la TPD avec AMELUZ avait conduit à un taux d'élimination des lésions de 25,9% (7 patients sur 27), 12 semaines après la TPD alors que le taux d'élimination calculé chez les patients sous placebo était de 3,7% (1 patient sur 27). En supposant des taux d'élimination de 35% et 10%, respectivement, un total de 67 + 34 patients était suffisant pour atteindre une puissance de 80%, permettant de montrer une supériorité statistiquement significative par rapport au placebo, avec un test unilatéral et une erreur de type I de 2,5%. Afin de se préparer à d'éventuels abandons, un total de 120 patients devaient être inclus dans cette étude.

¹¹ Etude réalisée dans 8 centres en Allemagne.

¹² Un gramme de gel AMELUZ contient 78 mg d'acide 5-aminolévulinique (sous forme de chlorhydrate).

Méthode de randomisation	Randomisation selon un ratio 2 : 1 dans un des 2 groupes : AMELUZ ou placebo.
Méthode d'analyse des résultats	Taux d'élimination des lésions estimé par une fréquence relative pour AMELUZ et pour le placebo. Evaluation statistique effectuée sur tous les patients, indépendamment du nombre de TPD reçu (1 ou 2). Utilisation d'un test Cochran-Mantel-Haenszel bilatéral avec un risque $\alpha = 0,05$ afin de stratifier les différents centres. L'IC de 95% a été calculé selon la méthode de Pearson-Clopper. Taux d'élimination des lésions (pourcentage de lésions éliminés) estimé avec un IC de 95%, donnant le même poids à chaque lésion. De plus, le taux de lésion a été calculé en utilisant la méthode de pondération binaire décrite par Jung et Ahn. Réduction totale de la zone de lésion comparée entre les traitements via une analyse de covariance, utilisant les mesures à l'inclusion comme covariable. Proportion de patients avec élimination totale (complète vs. incomplète) et partielle (au moins 75% vs. < 75%) comparée entre les traitements par le test Cochran-Mantel-Haenszel. Modifications de la qualité de la peau (par catégorie) et résultat cosmétique global 12 semaines après le traitement évalués par un test du Chi², indépendamment des centres. Evaluation des autres critères secondaires de jugement : utilisation des statistiques descriptives. Population d'analyse complète : tous les patients ayant reçu le traitement et ayant été évalué au moins une fois sur le paramètre de l'élimination des lésions KA dans la zone de traitement. Population Per Protocole (PP) : tous les patients qui n'avaient pas violé le protocole de manière significative et pour qui, l'élimination de toutes les lésions présentes à l'inclusion pouvait être évaluée 12 semaines après le traitement. Population de tolérance : tous les patients ayant reçu un traitement (AMELUZ ou placebo).

Résultats

Nombre de patients analysés (cf tableau 8)

Tableau 8 : Populations de l'étude

	Groupe de traitement		
	AMELUZ N (%)	Placebo N (%)	Global N (%)
Patients traités à la 1 ^{ère} TPD	81	41	122
Population de tolérance	81 (100)	41 (100)	122 (100)
Population d'analyse complète	80 (98,8)	40 (97,6)	120 (98,4)
Population Per Protocole (PP)	77 (95,1)	37 (90,2)	114 (93,4)
Nombre de patients terminant l'évaluation à la semaine 12 après la 1 ^{ère} TPD	80 (98,8)	40 (97,6)	120 (98,4)
Nombre de patients traités à la 2 ^{ème} TPD	39 (48,1)	34 (82,9)	73 (59,8)
Nombre de patients terminant l'évaluation à la semaine 12 après la 2 ^{ème} TPD	39 (48,1)	33 (80,5)	72 (59,0)
Nombre de patients terminant l'étude	77 (95,1)	37 (90,2)	114 (93,4)
Nombre de patients exclus de l'étude	4 (4,9)	4 (9,8)	8 (6,6)

Les patients ont reçu une thérapie photodynamique (TPD) avec AMELUZ ou avec le placebo au jour 0. Une seconde TPD a été réalisée soit avec AMELUZ, soit avec le placebo, si les lésions n'avaient pas disparues 12 semaines après la première TPD.

Les principales caractéristiques démographiques des patients sont détaillées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population complète d'analyse)

Population		Groupes de traitement		
		AMELUZ (N=80)	Placebo (N=40)	Total (N=120)
Age (années)	Moyenne +/- (ET)	70,4 (5,2)	70,8 (6,7)	70,5 (5,7)
	Rang	58 - 82	57 - 85	57 - 85
Hommes	N (%)	72 (90,0%)	31 (77,5%)	103 (85,8%)
Femmes	N (%)	8 (10,0%)	9 (22,5%)	17 (14,2%)
Nombre de lésions		463	225	688
Face et front (n (%))		291 (62,9%)	149 (66,2%)	440 (64,0%)
Cuir chevelu (n (%))		172 (37,1%)	76 (33,8%)	248 (36,0%)
Zone de lésion totale [mm²] moyenne (ET)		406,5 (176,8)	393,8 (192,4)	402,2 (181,5)
Grade de sévérité (n (%))				
Légère palpabilité, Grade I		247 (53,3%)	127 (56,4%)	374 (54,4%)
Epaisseur moyenne, Grade II		216 (46,7%)	98 (43,6%)	314 (45,6%)
Type de peau Fitzpatrick, n (%)				
I (0 - 7)		5 (6,2)	1 (2,4)	6 (4,9)
II (8-16)		42 (51,9)	29 (70,7)	71 (58,2)
III (17 - 24)		32 (39,5)	11 (26,8)	43 (35,2)
IV (25 - 30)		2 (2,5)		2 (1,6)
Grade de sévérité OLSEN, n (%)				
Légère		126 (56,0)	245 (55,9)	371 (53,9)
Modéré		99 (44,0)	218 (47,1)	317 (46,1)

Le nombre moyen de lésions par patient était de 5,6. Un taux de 59,0% des patients avaient reçu précédemment un traitement non chirurgical et 25,4% un traitement chirurgical.

Résultat sur le critère principal de jugement :

Douze semaines après le traitement (soit 1 ou 2 TPD effectuées au total), il a été mis en évidence une élimination complète des lésions chez 5 patients (12,5 %, [4,2%, 26,8%]) du groupe placebo et 53 patients (66,3 %, [54,8%, 76,4%]) du groupe AMELUZ ($p < 0,0001$).

Le laboratoire a procédé à des analyses en sous-groupe en fonction de la localisation des lésions, du type de lampe, de l'historique des lésions KA, du nombre de lésions traitées, du sexe (résultats exploratoires non détaillés dans le présent avis).

Résultats sur les critères secondaires de jugement :

Les résultats sur les différents critères secondaires de jugement étaient en faveur d'AMELUZ par rapport au placebo.

8.1.3 Méta-analyse en réseau

Une méta-analyse en réseau réalisée dans le cadre d'une extension d'une revue Cochrane¹³ avait pour objectif de comparer les différents traitements de la KA légère à modérée du visage et du cuir chevelu disponibles dans la pratique clinique en Europe. Le critère de jugement principal utilisé était « les patients avec élimination complète » (soit l'élimination totale de toutes les lésions du patient). Au total, 11 modalités de traitements ont été incluses dans l'analyse :

- 3 TPD à base d'acide 5-aminolévulinique (ALA-PDT), 1 gel (AMELUZ) ou patch
- 1 TPD avec le méthyl-aminolévulinate
- 3 traitements avec l'imiquimod 5 % appliqué pendant 4 semaines ou pendant 16 semaines et l'imiquimod 3,75 % appliqué pendant 2 à 3 semaines
- 1 traitement avec la cryothérapie
- 1 traitement avec le diclofénac 3 %
- 1 traitement avec le 5 fluoro-uracile
- 1 traitement avec le mébutate d'ingénol

Les données d'efficacité des 2 principes actifs utilisant la TPD (l'acide 5-aminolévulinique et le méthyl-aminolévulinate) correspondaient à celles utilisant une source lumineuse à spectre étroit.

L'analyse statistique a été réalisée selon 2 modèles : analyse bayésienne et SUCRA (surface under the cumulative ranking curve). Un intervalle de confiance à 95 % a été calculé. Le nombre moyen de lésions par patient était compris entre 5,6 et 15,5.

Cette méta-analyse a inclut 24 études.

Tableau 10 : Nombre de patients par traitement et taux d'élimination moyen

	Nombre d'études	Nombre de patients	Taux d'élimination	
			Méta-analyse naïve	Méta-analyse en réseau
Placebo	23	2250	6,9 % (5,9-8,0)	6,9 % (5,5-8,3)
MAL-PDT	3	232	65,9 % (59,9-72,0)	54,8 % (33,6-76,0)
AMELUZ	2	156	85,3 % (79,5-90,4)	75,8 % (55,4-96,2)
Patch d'ALA-PDT	2	205	62,0 % (55,1-68,3)	56,8 % (30,5-83,1)
Cryothérapie	2	169	49,1 % (41,4-56,8)	38,2 % (12,1-64,3)
Imiquimod 5 % (16 sem.)	5	966	45,1 % (42,0-48,2)	63,3 % (45,5-81,1)
Imiquimod 5 % (4 sem.)	3	278	57,2 % (51,4-62,9)	56,3 % (33,8-78,8)
Diclofénac 3 %	5	413	35,4 % (30,8-40,0)	24,7 % (12,4-37,0)
5-FU 0,5 %	3	262	54,6 % (48,5-60,7)	59,9 % (38,9-80,9)
Mébutate d'ingénol	2	309	43,0 % (37,5-48,5)	54,5 % (27,8-81,2)
Imiquimod 3,75 % (4 sem.)	2	322	34,8 % (29,5-40,1)	39,9 % (15,6-64,2)

Selon cette méta-analyse, AMELUZ aurait la probabilité la plus élevée d'être le traitement le plus efficace (64,8%), suivi de l'imiquimod 16 semaines (10,1%) et du 5 F-U 0,5 % (7,2%). Toutefois, ce résultat est exploratoire compte tenu des biais de cette étude (études retenues dans le « flow chart » plus nombreuses que celles analysées, sans explication de cette différence, la méta-analyse ne porte pas sur les valeurs individuelles et n'inclut pas les études non publiées).

¹³ Aditya K Gupta, Maryse Paquet, Elmer Villanueva, William Brintnell. Interventions for actinic keratosis. Editorial Group: Cochrane Skin Group. Published Online: 12 Dec 2012. Assessed as up-to-date: 23 Mar 2011. DOI: 10.1002/14651858.CD004415.pub2

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Données issues des études cliniques

Dans l'étude versus METVIX et placebo, le taux d'événements indésirables (EI) rapportés avec AMELUZ était de 96,4% (239/248 patients), de 98,0% (241/246 patients) avec METVIX et 72,4% (55/76 patients) avec le placebo.

L'incidence des **EI émergents au traitement** était comparable dans les groupes AMELUZ et METVIX (respectivement 96,4% et 98,0%) et plus faible dans le groupe placebo (72,4%).

Les EI émergents au traitement les plus fréquemment observés dans tous les groupes étaient en rapport avec le site d'application :

- l'irritation (88,3% AMELUZ; 90,2% METVIX et 32,9% placebo),
- l'érythème (79,8% AMELUZ ; 80,9% METVIX et 40,8% placebo),
- la douleur (70,6% AMELUZ ; 72,8% METVIX et 25,0% placebo).

L'incidence des **EI liés au traitement** était comparable dans les groupes AMELUZ et METVIX (respectivement 95,2% et 97,6%) et plus faible dans le groupe placebo (65,8%).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment observés dans tous les groupes étaient en rapport avec le site d'application :

- l'irritation (88,3% AMELUZ; 90,2% METVIX et 32,9% placebo),
- l'érythème (79,8% AMELUZ ; 80,9% METVIX et 40,8% placebo),
- la douleur (70,6% AMELUZ ; 72,8% METVIX et 25,0% placebo).

L'incidence globale des **EI d'intensité sévère** était comparable dans les groupes AMELUZ et METVIX (respectivement 41,9% et 41,5% des patients) et plus faible dans le groupe placebo (6,6% des patients). Les **EI d'intensité sévère émergents au traitement** les plus fréquents (chez plus de 20% des patients dans un des groupes de traitement) étaient les irritations (29,4% des patients du groupe AMELUZ ; 30,5% des patients du groupe METVIX et aucun patient du groupe placebo) ; les érythèmes ([20,6%] ; [15,9%] et [1,3%] des patients respectivement) et la douleur au site d'application ([26,2%] ; [28,9%] et [0%] des patients respectivement).

Durant la phase de suivi, des EI ont été rapportés chez 28 (11,6%) patients du groupe AMELUZ, 27 (11,3%) patients du groupe METVIX et 6 (8,8%) patients du groupe placebo.

Les cancers de la peau au niveau de la zone de traitement étaient de même ampleur chez les patients des groupes AMELUZ et METVIX et d'une ampleur légèrement supérieure dans le groupe placebo à 6 mois de suivi (1,3% et 0,8% vs. 4,5%) et à 6 et/ou 12 mois de suivi (3,4% et 3,5% vs. 6,3%).

Dans l'étude versus placebo, les EI plus fréquents avec AMELUZ qu'avec le placebo, étaient du même type, à savoir érythème, irritation, douleur au site d'application.

Les EI étaient plus intenses et plus nombreux avec l'utilisation de lampes à spectre étroit, également corrélées avec une meilleure efficacité.

8.2.2 Données issues du RCP

« Dans les études cliniques menées avec AMELUZ, des réactions cutanées locales au niveau du site d'application ont été observées chez environ 90% des sujets. De telles réactions sont à attendre du fait que le principe thérapeutique de la thérapie photodynamique est fondé sur les effets phototoxiques de la protoporphyrine IX, qui est synthétisée à partir du principe actif acide 5-aminolévulinique.

Les signes et symptômes les plus fréquents sont une irritation au niveau du site d'application, un érythème, de la douleur et un œdème. L'intensité de ces effets dépend du type d'illumination utilisé pour la thérapie photodynamique. Les effets amplifiés sont corrélés aux taux de suppression des lésions plus élevés des lampes à spectre étroit. La plupart des réactions indésirables surviennent pendant l'illumination ou peu de temps après. Les symptômes sont en général d'intensité légère ou modérée (évaluation par les investigateurs sur une échelle à 4 points) et durent entre 1 et 4 jours dans la majorité des cas; cependant, ils peuvent parfois persister pendant 1 à 2 semaines, voire plus longtemps. Dans de rares cas, les réactions indésirables peuvent nécessiter l'interruption ou l'arrêt de l'illumination. »

08.3 Données de prescription

A titre informatif, METVIXIA a fait l'objet de 1 326 prescriptions en cumul mobile annuel (données du panel IMS - Hiver 2014). EFFALA (non remboursable) ne figure pas dans ce panel.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité d'AMELUZ dans la kératose actinique d'intensité légère à modérée (grade Olsen 1 et 2) du visage et du cuir chevelu alopécique a été évaluée dans 2 études randomisées comparatives :

- 1 étude en simple aveugle (observateur) versus placebo et une crème d'aminolévulinate de méthyle dosé à 160 mg/g (METVIX) similaire au comparateur cliniquement pertinent METVIXIA 168 mg/g,
- 1 étude en double aveugle versus placebo d'un intérêt limité dans la mesure où des comparateurs actifs existent.

Dans les 2 études, les patients inclus, âgés de 70 ans en moyenne, étaient de sexe masculin dans environ 85% des cas.

Dans l'étude versus METVIX, l'intensité des lésions était en majorité modérée (83,3%) plutôt que légère (16,5%). Les phototypes des patients n'étaient pas comparables avec une sur-représentativité des phototypes IV et V dans le groupe AMELUZ (14,9%) versus placebo (5,3%) et METVIX (10,1%). Or, le phototype est un élément important de la technique de thérapie photodynamique. De plus, les caractéristiques des groupes en termes de surface à traiter ou de méthode d'irradiation n'étaient pas précisées, ne permettant pas de juger de leur comparabilité. De plus, la méthode d'irradiation n'était pas standardisée, or celle-ci peut influencer les résultats. A l'inclusion, les lésions étaient de petite taille (entre 0,5 et 1,5 cm de diamètre), ce qui ne relève pas habituellement de la thérapie photodynamique.

AMELUZ a été supérieur au placebo sur la proportion de patients avec réponse complète à 12 semaines après la dernière thérapie photodynamique avec 78,2% groupe AMELUZ versus 17,1% groupe placebo ($p < 0,0001$, population ITT). AMELUZ s'est montré non inférieur à METVIX avec 79,4% groupe AMELUZ versus 65,3% groupe METVIX (borne inférieure unilatérale de l'IC à 97,5% $> -15\%$, démontrant la non-infériorité d'AMELUZ - population PP - résultat confirmé sur la population ITT). La supériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX n'a été démontrée que dans la population PP, car l'IC à 97,5 % de la différence entre les traitements n'incluait pas 0%, la démonstration sur la population ITT aurait été plus pertinente.

A 6 mois de suivi, 19,1% des patients répondeurs complets 12 semaines après la dernière TPD ont eu des récurrences de lésions dans le groupe AMELUZ, 18,2% dans le groupe METVIX et 15,4% dans le groupe placebo. Le nombre moyen de récurrences de lésions par patient était de 0,4 ; 0,4 et 0,2 respectivement.

A 6 et/ou 12 mois de suivi, 41,6% des patients du groupe AMELUZ, 44,8% dans le groupe METVIX et 23,1% dans le groupe placebo ont eu des récurrences de lésions. Le nombre moyen de récurrences de lésions par patient était de 0,9 ; 1,1 et 0,7 respectivement.

Au cours des 2 études, les événements indésirables ont été plus fréquents avec AMELUZ qu'avec le placebo et du même ordre qu'avec METVIX. Il s'agissait principalement de réactions locales de type irritation, érythème, douleur.

En conclusion, les résultats de la comparaison de AMELUZ à la crème METVIX, aminolévulinate de méthyle 160 mg/g, similaire à METVIXIA 168 mg/g, n'ont pas permis de mettre en évidence un avantage clinique en termes d'efficacité ou de tolérance. On ne dispose pas d'éléments de comparaison d'AMELUZ par rapport à la cryothérapie.

08.5 Programme d'études

Deux études de phase III sont en cours : 1 versus placebo pour appuyer la demande d'AMM aux Etats-Unis et 1 versus METVIXIA dans l'indication du carcinome basocellulaire non agressif.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

AMELUZ est un traitement de 1^{ère} intention, en alternative à la cryothérapie, dans le traitement des kératoses actiniques d'intensité moyenne à modérée sur le visage et le cuir chevelu. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de hiérarchiser AMELUZ par rapport à ses comparateurs cliniquement pertinents.

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 modeste.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

▮ AMELUZ est un traitement de 1^{ère} intention, en alternative à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques d'intensité moyenne à modérée sur le visage et le cuir chevelu.

▮ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, bien que ce soient des affections assez fréquentes, le poids 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 une priorité de santé publique (la prudence vis-à-vis du soleil et la photoprotection sont des mesures efficaces dans la prévention de la survenue de carcinome épidermoïdes).

Au vu des données disponibles, notamment une étude en simple aveugle versus METVIX, ayant démontré la non infériorité d'AMELUZ, sans avantage en termes de tolérance, puis sa supériorité, mais sans garantie sur la comparabilité des 2 groupes à l'inclusion en termes de surface des lésions, de méthode d'irradiation, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbidité par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.

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 (relevant habituellement d'une photothérapie thermodynamique) risque de différer de celui des patients de l'étude dont les lésions étaient de petite taille.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité AMELUZ dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AMELUZ est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable 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 et aux posologies de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 30%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Dans la mesure où les données cliniques disponibles versus une crème d'aminolévulinate de méthyle n'ont pas mis en évidence d'avantage en termes d'efficacité ou de tolérance, AMELUZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).

010.3 Population cible

AMELUZ permet de traiter les kératoses actiniques d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu, de grade 1 à 2.

La population atteinte de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de personnes¹⁴. Selon l'étude de Frost¹⁵, les lésions sont localisées sur le visage dans 20 à 60 % des cas, ce qui réduirait la population entre 0,6 et 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)¹⁶.

Estimation

La population cible d'AMELUZ peut être estimée au sein d'une fourchette de **0,54 à 2,7 millions de personnes**.

Cependant, la totalité de cette population n'est pas susceptible d'être traitée par AMELUZ dans la mesure où la cryothérapie reste le traitement de référence et qu'il existe des alternatives. Par ailleurs, les recommandations actuelles réservent plutôt ce traitement aux kératoses actiniques en cas de lésions multiples et siégeant sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Autres demandes

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

- la population traitée par AMELUZ (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.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. PICATO, gel. 26/06/2013.

¹⁵ Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses Br J dermatol 1994; 24:79-82.

¹⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. METVIXIA. 28/03/2007.