

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

4 novembre 2015

**ZYCLARA 3,75 %, crème**

B/28 sachets de 250 mg (CIP : 34009 268 798 1 5)

Laboratoire MEDA PHARMA

DCI	imiquimod
Code ATC (2015)	D06BB10 (Chimiothérapie à usage topique - antiviraux)
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>« Traitement local des kératoses actiniques (KA) 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.»</b>

SMR	Compte-tenu de la quantité d'effet de ZYCLARA versus placebo et du faible recul sur l'efficacité de ce médicament sur les kératoses actiniques, la Commission considère que le service médical rendu par ZYCLARA est faible dans l'indication de l'AMM.
ASMR	En l'absence de données versus comparateur actif, en particulier ALDARA, autre topique à base d'imiquimod dosé à 5 %, ZYCLARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <u>ASMR V</u> ) dans la prise en charge 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYCLARA est un médicament de 2 <sup>ème</sup> intention dans la prise en charge 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. En l'absence de données comparatives, il est impossible de mesurer l'intérêt d'utiliser de l'imiquimod à 3,75 % (ZYCLARA) par rapport à l'imiquimod à 5 % (ALDARA).

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	23 août 2012 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2015	
	D	Médicaments dermatologiques
	D06	Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique
	D06B	Chimiothérapie à usage topique
	D06BB	Antiviraux
	D06BB10	Imiquimod

## 02 CONTEXTE

---

Il s'agit de la demande d'inscription de ZYCLARA, nouvelle formulation à usage dermique d'imiquimod dosée à 3,75 %, sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées à l'usage des collectivités. L'imiquimod bénéficie d'une AMM à un dosage plus élevé (5 %) dans la spécialité ALDARA crème, commercialisée par le même laboratoire.

ZYCLARA et ALDARA diffèrent sur trois points :

- le nombre d'indications thérapeutiques : en plus de la kératose actinique, ALDARA a l'AMM dans les petits carcinomes basocellulaires superficiels et dans les condylomes acuminés ;
- la concentration d'imiquimod : 3,75 % dans ZYCLARA, 5 % dans ALDARA ;
- le schéma posologique et la durée de traitement :
  - ZYCLARA : 1 application par jour (2 sachets au maximum/application) pendant 2 cycles de traitement de 2 semaines séparés par une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, soit une durée totale de traitement de 4 semaines ;
  - ALDARA : 3 applications par semaine (1 sachet au maximum/application) pendant 4 semaines et évaluation de la disparition des lésions 4 semaines après durée maximale de traitement recommandée de 8 semaines.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Traitement local des kératoses actiniques (KA) 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. »

## 04 POSOLOGIE

---

« La crème Zyclara doit être appliquée (jusqu'à 2 sachets de 250 mg de crème par application) une fois par jour avant le coucher sur la peau de la zone de traitement affectée en deux cycles de traitement de 2 semaines séparés d'un cycle de 2 semaines sans traitement, ou suivant les indications du médecin.

La zone de traitement est le visage ou le cuir chevelu dégarni.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'imiquimod pour le traitement de la kératose actinique chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1</sup>

---

Les kératoses actiniques (KA) sont des affections dermatologiques résultant d'une croissance anormale de kératinocytes épidermiques et caractérisées par des lésions squameuses roses, rouges ou marrons. L'apparence clinique des lésions permet de distinguer les KA atrophiques, hyperkératosiques, bowénoïdes, acantholytiques, lichenoïdes et pigmentées.

Principalement liées à l'exposition aux rayons ultra-violet, les KA se développent le plus souvent sur les zones les plus exposées au soleil : tête, cou, dos des mains, avant-bras, et touchent plus fréquemment les personnes à la peau claire. Elles peuvent évoluer vers des carcinomes épidermoïdes.

L'apparition des lésions peut 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. Après le traitement, une surveillance régulière doit être mise en place pour dépister les récives.

Les traitements disponibles sont :

- la cryothérapie, technique rapide ne nécessitant pas de matériel spécifique, mais dont l'efficacité est opérateur dépendante<sup>2</sup>. Il s'agit du traitement de référence, notamment en cas de lésions peu nombreuses,
- les médicaments de photosensibilisation utilisés en thérapie photodynamique : EFFALA (acide-5-amino-lévulinique), METVIXIA (Amino-lévulinate), en alternative à la cryothérapie surtout en cas de lésions multiples de la face et/ou du cuir chevelu (surtout alopécique),
- les médicaments topiques : EFUDIX (5-FU topique), ALDARA (imiquimod), PICATO (mébutate d'ingénol), SOLARAZE (diclofénac – non remboursable dans la KA), et la dermabrasion mécanique, permettant la prise en charge du champ de cancérisation lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone,
- le laser CO<sub>2</sub>, ou le curetage-électrocoagulation, options de traitement possibles.

L'imiquimod topique pour le traitement des kératoses actiniques est disponible dans la spécialité ALDARA (imiquimod topique à 5 %). ZYCLARA est une nouvelle formulation d'imiquimod par voie topique, dosée à 3,75 %.

---

<sup>1</sup> Gupta AK1, Paquet M, Villanueva E et al. Interventions for actinic keratoses. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD004415. DOI: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.

<sup>2</sup> 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.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

Les comparateurs de ZYCLARA (imiquimod topique) sont les médicaments topiques et ceux utilisés pour la photothérapie dynamique, ayant une indication dans le traitement des kératoses actiniques (cf. Tableau 1).

### 06.2 Autres technologies de santé

Les autres technologies de santé pour la prise en charge de la kératose actinique sont la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), le laser CO<sub>2</sub>, le curetage-électrocoagulation et dans le cadre de la photothérapie dynamique, l'irradiation par lumière rouge ou polychromatique (en association à un médicament).

#### ► Conclusion

**Le comparateur le plus pertinent est ALDARA, également à base d'imiquimod topique.**

**Tableau 1 : Médicaments comparateurs de ZYCLARA**

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique oui / non	Indication dans les KA	Date de l'avis	SMR dans les KA	ASMR dans les KA (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ALDARA (imiquimod) <i>Meda Pharma</i>	Oui (immuno-modulateur)	KA 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.	10 mars 2010 (RI)	Important	<u>ASMR V</u> dans le traitement des kératoses actiniques superficielles du visage ou du cuir chevelu de l'adulte, mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.	Oui
EFUDIX (5-FU) <i>Meda Pharma</i>	Non (chimio-thérapie)	Kératoses préépithéliomateuses	22 sept 2010 (Ins.)	Important	-	Oui
PICATO (mébutate d'ingénol) <i>Leo Pharma</i>		Traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes.	26 juin 2013 (Ins.)	Modéré	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge de la kératose actinique discrètes cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, 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.	Oui
SOLARAZE (diclofénac) <i>Allmiral sas</i>		Traitement local des kératoses actiniques.	16 déc 2009 (Ins.)	Insuffisant	-	<b>Non</b>
EFFALA (acide-5-amino-lévulinique) <i>Spirig Pharma</i>	Non (photo-thérapie dynamique)	Dispositifs à usage unique pour le traitement des KA légères du visage et du cuir chevelu (choupe/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.	6 mars 2013 (Ins.)	Important	<u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.	Oui
METVIXIA (Amino-lévulinate) <i>Galderma</i>		Traitement des KA fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.	5 mars 2014 (Rééval.)	Modéré	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.	Oui

CPT : classe pharmaco-thérapeutique ; Ins : inscription ; RI : renouvellement d'inscription ; Rééval : réévaluation

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Europe excepté Autriche et Norvège		AMM
Autriche		« <i>nonhyperkeratotic, nonhypertrophic actinic keratosis of the face or balding scalp (head) with an area &gt;25 cm<sup>2</sup> after dermatological evaluation, if cryotherapy not possible, operative removal contraindicated or not possible, alternative treatment (ATC-Code D11AX18) not sufficient or not suitable</i> »
Norvège	OUI	<p><u>Indication remboursée</u> : "Area of skin greater than 25 cm<sup>2</sup> with more than 10 treatment-emergent clinically typical, nonhyperkeratotic, nonhypertrophic actinic keratoses (AK) on the face and scalp in immunocompetent adults when size or number of lesions limit the efficacy and / or acceptability of cryotherapy."</p> <p><u>Conditions de remboursement</u> : « Reimbursement granted even if the drug is used in less than three months. Treatment should be started by a specialist in skin and venereal diseases or hospital department with corresponding specialty »</p>

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni quatre études cliniques :

- deux études de phase III (GW01-0702 et GW01-0704<sup>3</sup>), comparatives, randomisées, en double aveugle, versus placebo (et versus l'imiquimod 2,75 %) et une étude de suivi (GW01-0803<sup>4</sup>) du maintien de la réponse complète durant les 12 mois suivant ;
- une étude de phase IIIb (GW01-0901<sup>5</sup>), randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo, lorsque le traitement est instauré 2 semaines après la cryothérapie.

Aucune étude comparant l'efficacité et la tolérance de ZYCLARA à ALDARA n'a été réalisée.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Etudes versus placebo au schéma posologique de l'AMM

Les études GW01-0702 et -0704 ont une méthodologie identique.

	Etudes GW01-0702 et GW01-0704
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de dosages à 3,75 % et à 2,5 % d'imiquimod en crème entre eux et versus placebo.
Méthode	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo.
Population étudiée	Patients atteints de kératose actinique ayant des lésions typiques, visibles ou palpables, soit sur le visage soit sur le crâne dégarni mais pas sur les deux à la fois.
Parmi les principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li><li>- Présence de 5 à 20 lésions de KA sur une zone de plus de 25 cm<sup>2</sup></li><li>- Bon état de santé général</li></ul>
Parmi les principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Evènement médical grave au cours des 90 jours précédents (AVC, IDM, etc.)</li><li>- Anomalie instable ou progressive au niveau cardiovasculaire, immunologique (patient immunodéprimé), hématologique, hépatique, neurologique, rénal, endocrine, collagénose vasculaire, gastro-intestinal</li><li>- Affection dermatologique autour de la zone de traitement, susceptible d'être exacerbée par l'imiquimod ou d'empêcher l'examen clinique des lésions</li><li>- Mélanome ou antécédent de mélanome</li><li>- Cancer de la peau, excepté un mélanome, n'ayant pas été traité</li><li>- Kératose atypique (hyperkératosique, hypertrophique &gt; 1 mm de la surface cutanée, lésion &gt; 1 cm<sup>2</sup>)</li><li>- Traitement antérieur par imiquimod, sur la tête au cours de l'année précédente et sur le reste du corps au cours des 30 jours précédents</li><li>- Traitement au cours des 90 jours précédents par : interféron, cytotoxique, immunomodulateur ou immunosuppresseur, corticoïde, stéroïde topique à une dose &gt; 2 mg/jour, procédures ou chirurgie dermatologique sur la zone de traitement, traitement pour KA sur la zone de traitement</li><li>- Traitement topique sur la zone de traitement dans les 30 jours précédents</li></ul>
Groupes de traitement	Randomisation en 3 groupes (ratio 1 :1 :1), pour appliquer une fois par jour pendant 2 cycles de 2 semaines séparés par une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, soit : <ul style="list-style-type: none"><li>- imiquimod en crème à 3,75 % (500 mg, soit 2 sachets maximum/jour)</li><li>- imiquimod en crème à 2,5 %</li><li>- placebo (véhicule)</li></ul>

<sup>3</sup> Swanson N, Abramovits W, Berman B, et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. J Am Acad Dermatol. 2010;62:582-90.

<sup>4</sup> Hanke CW, Swanson N, Bruce S, et al. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. J Drugs Dermatol. 2011;10:165-70.

<sup>5</sup> Jorizzo JL, Markowitz O, Lebwohl MG, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter, efficacy and safety study of 3.75% imiquimod cream following cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. J Drugs Dermatol. 2010;9:1101-8.

Etudes GW01-0702 et GW01-0704	
Déroulement de l'étude	3 périodes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- pré-inclusion : 4 semaines</li> <li>- traitement : 6 semaines (2 cycles de traitement de 2 semaines séparés par une fenêtre thérapeutique de 2 semaines)</li> <li>- suivi après le second cycle de traitement : 8 semaines.</li> </ul>
Critère de jugement principal	Taux de disparition complète des lésions de KA à la semaine 14 (soit 8 semaines après la dernière application du traitement), défini comme la proportion de patients n'ayant plus aucune lésion de KA visible ou palpable.
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taux de disparition partielle des lésions à la semaine 14, défini comme la proportion de patients ayant eu une réduction d'au moins 75 % des lésions par rapport à l'inclusion.</li> <li>- Pourcentage de variation du nombre de lésions à la semaine 14 par rapport à l'inclusion.</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Randomisation de 65 patients par groupe nécessaire pour détecter une différence entre traitement étudié et placebo en considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un taux de disparition complète de 30 % sous imiquimod et de 5 % sous placebo</li> <li>- une puissance de 90 %</li> <li>- un seuil de significativité de 0,025</li> </ul> <p>Randomisation de 80 sujets par groupe prévue pour compenser les arrêts prématurés d'étude.</p>
Analyse statistique	<p>Analyse de l'efficacité sur les populations en ITT et <i>per protocole</i>, utilisation des dernières observations rapportées (LOCF*) en cas de données manquantes.</p> <p>Comparaison de l'efficacité dans les groupes de traitement versus dans le groupe placebo par la procédure de Bonferroni modifiée, au seuil de significativité de 0,025 pour un test et de 0,05 pour les 2 tests.</p> <p>Analyse des taux de disparition complète (critère principal) et de disparition partielle et du pourcentage de variation du nombre de lésions à la semaine 14 par rapport à l'inclusion par le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifié sur le centre.</p> <p>Analyse intergroupe hiérarchisée dans l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. test du taux de disparition complète versus placebo ;</li> <li>2. test du taux de réponse partielle versus placebo ;</li> <li>3. test du taux de variation du nombre de lésions.</li> </ol>

\*LOCF : *last observation carried forward*

## **Résultats :**

Les résultats dans le groupe imiquimod 2,75 % ne sont pas rapportés dans cet avis car ce dosage ne dispose pas d'une AMM.

### **► Effectifs des études et caractéristiques des patients inclus**

Dans l'étude GW-702, 242, patients ont été randomisés, dont 81 dans les groupes imiquimod 2,5 % et 3,75 % et 80 dans le groupe placebo. L'âge moyen était de  $63,7 \pm 10,1$  ans. La majorité des patients était des hommes (81,8 %) et tous les patients avaient la peau claire. Au total, 82,6 % des patients avaient un phototype de Fitzpatrick<sup>6</sup> de I, II ou III. La zone de traitement était le plus fréquemment le visage (77,3 %). La majorité des patients avaient déjà été traitée pour leur KA (65,4 % dans le groupe imiquimod 3,75 % et 68,8 % dans le groupe placebo), le plus fréquemment par cryothérapie (58 % dans le groupe imiquimod 3,75 % et 60 % dans le groupe placebo). Le traitement antérieur était le 5-FU chez 38 patients et l'imiquimod chez 15 patients. Le nombre moyen de lésions de KA a été de  $11,7 \pm 4,77$  (médiane = 10).

Dans l'étude GW-704, 237 patients ont été randomisés, dont 79 dans chaque groupe. L'âge moyen était de  $65,1 \pm 9,9$  ans. La majorité des patients était des hommes (80,6 %). Tous les patients avaient une peau claire excepté un patient indien d'Amérique dans le groupe placebo. Au total, 89,9 % des patients avaient un phototype de Fitzpatrick de I, II ou III. La zone de traitement était le plus fréquemment le visage (71,7 %). La majorité des patients avaient déjà été traitée pour

<sup>6</sup> Classification des types de peau en fonction de la réaction à une exposition solaire.

leur KA (46 %), le plus fréquemment par cryothérapie (39,2 % des patients dans le groupe imiquimod 3,75 % et 48,1 % des patients dans le groupe placebo). Le traitement antérieur était le 5-FU chez 20 patients et l'imiquimod chez 3 patients. Le nombre moyen de lésions de KA a été de  $10,8 \pm 4,6$  (médiane = 10).

### ► Résultats sur le critère de jugement principal : taux de disparition complète à la semaine 14

Dans l'étude GW01-0702 et dans l'étude GW01-0704, les taux de disparition complète à la semaine 14 ont été, respectivement, de 25,9 % et 45,6 % dans le groupe imiquimod 3,75 % et de 2,5 % et 10,1 % dans le groupe placebo. La différence versus placebo est en faveur du groupe imiquimod 3,75 % dans chaque étude ( $p < 0,001$ ) (voir tableau 2).

**Tableau 2 : Taux de disparition complète à la semaine 14 – études GW01-0702 et GW01-0704**

Etude		Imiquimod 3,75%	Placebo
<b>GW01-0702</b>	N (population en ITT)	81	80
	Taux de disparition complète (%)	25,9	2,5
	IC <sub>95%</sub> p versus placebo	[16,8 ; 36,9] < 0,001	[0,3 ; 8,7] -
<b>GW01-0704</b>	N (population en ITT)	79	79
	Taux de disparition complète (%)	45,6	10,1
	IC <sub>95%</sub> p versus placebo	[34,3 ; 57,2] < 0,001	[4,5 ; 19] -

### ► Résultats sur les critères de jugement secondaires

#### ✓ Taux de disparition partielle (≥ 75 %)

Dans les études GW01-0702 et GW01-0704, les taux de disparition partielle à la semaine 14 (> 75 %) ont été, respectivement, de 45,7 % et 73,4 % dans le groupe imiquimod 3,75 % et de 18,8 % et 26,6 % dans le groupe placebo. La différence est en faveur du groupe imiquimod 3,75 % dans chaque étude ( $p < 0,001$ ) (voir tableau 3).

**Tableau 3 : Taux de disparition partielle (≥ 75 %) – études GW01-0702 et GW01-0704**

Etude		Imiquimod 3,75 %	Placebo
<b>GW01-0702</b>	N (population en ITT)	81	80
	Taux de disparition partielle (%)	45,7	18,8
	IC <sub>95%</sub> p versus placebo	[34,6 ; 57,1] < 0,001	[10,9 ; 29,0] -
<b>GW01-0704</b>	N (population en ITT)	79	79
	Taux de disparition partielle (%)	73,4	26,6
	IC <sub>95%</sub> p versus placebo	[62,3 ; 82,7] < 0,001	[17,3 ; 37,7] -

#### ✓ Variation du nombre de lésions par rapport à l'inclusion

Dans les études GW01-0702 et GW01-0704, le nombre de lésions à la 14<sup>ème</sup> semaine de traitement par rapport à l'inclusion a diminué en moyenne, respectivement, de 59,7 % et de 77,9 % dans le groupe imiquimod 3,75 % et de 22,7 % et de 21,1 % dans le groupe placebo. La différence est en faveur du groupe imiquimod 3,75 % dans chaque étude ( $p < 0,001$ ) (voir tableau 4).

**Tableau 4 : Variation du nombre de lésions par rapport à l'inclusion – études GW01-0702 et GW01-0704**

Etude		Imiquimod 3,75 %	Placebo
<b>GW01-0702</b>	N (population en ITT)	81	80
	Variation à la semaine 14 par rapport à l'inclusion (% moyen ± écart-type)	-59,7 ± 44,4	-22,7 ± 55,3
	Médiane p versus placebo	-72,7 < 0,001	-21,1 -
<b>GW01-0704</b>	N (population en ITT)	79	79
	Variation à la semaine 14 par rapport à l'inclusion (% moyen ± écart-type)	-77,9 ± 40,5	-32,5 ± 48,5
	Médiane p versus placebo	-90,9 < 0,001	-30,0 -

### 8.1.2 Etude ouverte de suivi à un an (étude GW01-803)

Il s'agit d'une étude de phase IIIb de suivi, dont l'objectif était d'évaluer le taux de patients ayant conservé une disparition complète des lésions sans nouveau traitement, 12 mois après la fin des études GW01-702 et GW01-704.

Au total, 89 patients ont été inclus dans l'étude, dont 42 précédemment traités par imiquimod 3,75 % et 8 par le placebo<sup>7</sup>.

La disparition complète des lésions a été conservée à 12 mois chez 17/42 (40,5 %) patients précédemment traités par imiquimod 3,75 % et chez 5/8 (62,5 %) patients précédemment sous placebo (voir tableau 5).

**Tableau 5: Maintien des rémissions complètes à 12 mois - étude GW01-803**

Traitement reçu au cours des études GW01-0702 et GW01-0704	Imiquimod 3,75 % (n = 42)	Placebo (n = 8)
<b>Patients ayant conservé la disparition complète des lésions à 12 mois, n (%)</b>	17 (40,5)	5 (62,5)
<b>IC<sub>95%</sub></b>	[25,6 ; 56,7]	[24,5 ; 91,5]
<b>Patients ayant eu une récurrence à 12 mois</b>	23 (54,8)	3 (37,5)
<b>IC<sub>95%</sub></b>	[38,7 ; 70,2]	[8,5 ; 75,5]
<b>Données manquantes</b>	2 (4,8)	0

<sup>7</sup> Et 39 patients dans le groupe précédemment traité par imiquimod 2,75% pour lequel les résultats ne sont pas présentés.

### 8.1.3 Etude versus placebo, après cryothérapie (étude GW-0901)

	Etude GW01-0901
Objectif principal de l'étude	Comparer l'efficacité et la tolérance de l'imiquimod 3,75 % par rapport au placebo, instaurés 2 semaines après la cryothérapie.
Méthode	Etude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo.
Population étudiée	Patients atteints de KA ayant des lésions typiques visibles ou palpables sur le visage, dont : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un minimum de 10 lésions avant cryothérapie</li> <li>- Un minimum de 5 lésions non traitées par cryothérapie et entre 5 et 14 lésions maximum traitées par cryothérapie</li> <li>- Un minimum de 5 lésions, 2 semaines après la cryothérapie</li> </ul>
Parmi les principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age <math>\geq</math> 18 ans</li> <li>- Présence de 10 lésions de KA minimum sur une zone du visage <math>&gt;</math> 25 cm<sup>2</sup></li> <li>- Traitement par cryothérapie de 5 à 14 lésions, suffisamment cicatrisées lors de la visite d'initiation du traitement topique</li> <li>- Présence 2 semaines après la cryothérapie, de 5 lésions de KA minimum sur une zone du visage <math>&gt;</math> 25 cm<sup>2</sup></li> <li>- Bon état de santé général</li> </ul>
Parmi les principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evènement médical grave au cours des 90 jours précédents (AVC, IDM)</li> <li>- Anomalie instable ou progressive au niveau cardiovasculaire, immunologique (patient immunodéprimé), hématologique, hépatique, neurologique, rénal, endocrine, collagénose vasculaire, gastro-intestinal</li> <li>- Affection dermatologique autour de la zone de traitement, susceptible d'être exacerbée par l'imiquimod ou d'empêcher l'examen clinique des lésions</li> <li>- Mélanome ou antécédent de mélanome</li> <li>- Cancer de la peau excepté un mélanome</li> <li>- traitement pour un cancer de la peau, excepté un mélanome : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ sur le visage au cours des 90 jours précédant la randomisation,</li> <li>▪ hors de la zone du visage à traiter, par un traitement non autorisé pendant l'étude</li> </ul> </li> <li>- Kératose atypique (hyperkératosique, hypertrophique <math>&gt;</math> 1 mm de la surface cutanée, lésion <math>&gt;</math> 1 cm<sup>2</sup>)</li> <li>- Traitement antérieur par imiquimod, sur le visage au cours de l'année précédente et sur le reste du corps au cours des 30 jours précédents</li> <li>- Traitement au cours des 90 jours précédents par : interféron, cytotoxique, immunomodulateur ou immunosuppresseur, corticoïde, stéroïde topique à une dose <math>&gt;</math> 2 mg/jour, procédures ou chirurgie dermatologique sur la zone de traitement y compris les lésions de KA</li> <li>- Traitement topique sur la zone de traitement dans les 30 jours précédents</li> <li>- Participation antérieure ou en cours à un essai clinique avec traitement sur le visage au cours de l'année précédente et sur le reste du corps au cours des 30 jours précédents</li> </ul>
Randomisation et groupes de traitement	Deux semaines après la cryothérapie, randomisation en 2 groupes (ratio 1 :1), pour appliquer une fois par jour pendant 2 cycles de 2 semaines séparés par une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, soit : <ul style="list-style-type: none"> <li>- imiquimod en crème à 3,75 % (500 mg, soit 2 sachets maximum/jour)</li> <li>- placebo (véhicule)</li> </ul> Randomisation non stratifiée sur le traitement préalable des lésions par cryothérapie.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cryothérapie : 2 semaines avant la randomisation et l'initiation du traitement</li> <li>- Traitement : 6 semaines (2 cycles de traitement de 2 semaines séparés par une fenêtre thérapeutique de 2 semaines)</li> <li>- Suivi après le second cycle de traitement : 20 semaines.</li> </ul>
Critère de jugement principal	Pourcentage de variation du nombre total de lésions (préalablement traitées et non préalablement traitées par cryothérapie) à la semaine 26 par rapport à l'inclusion

Etude GW01-0901	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Proportion de patients ayant eu une disparition complète des lésions</li> <li>- Proportion de patients ayant eu une disparition partielle des lésions (<math>\geq 75\%</math>)</li> <li>- Variation à la semaine 26 par rapport à l'inclusion du nombre et du pourcentage de lésions ayant préalablement été traitées par cryothérapie</li> </ul>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Randomisation de 120 patients par groupe prévue, en considérant : <ul style="list-style-type: none"> <li>- un pourcentage médian de réduction des lésions de 73 % dans le groupe placebo/cryothérapie et de 90 % dans le groupe imiquimod/cryothérapie et une déviation standard de 37 % ;</li> <li>- une puissance de 90 % ;</li> <li>- un risque alpha bilatéral de 0,05 ;</li> <li>- un taux de sortie d'étude de 15 à 20 %.</li> </ul>
Analyse statistique	Analyse de l'efficacité sur la population en ITT, en utilisant pour les valeurs manquantes la dernière valeur observée (LOCF*) ; analyses complémentaires sur la population <i>per protocole</i> . Comparaison entre les 2 groupes de la variation à la semaine 26 du nombre de lésions, totales (critère principal) et ayant préalablement été traitées par cryothérapie (critère secondaire) par analyse de covariance ANCOVA. Démonstration de la supériorité sur le critère principal au seuil bilatéral de 0,05. Comparaison entre les 2 groupes de la proportion de patients ayant eu une disparition complète et partielle des lésions par le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH).

\*LOCF : *last observation carried forward*

## Résultats

### ► Effectifs de l'étude et caractéristiques des patients

Un total de 247 patients a été randomisé, dont 126 dans le groupe imiquimod/cryothérapie et 121 dans le groupe placebo/cryothérapie. Les patients étaient en majorité des hommes (86,6 %). L'âge moyen était de  $66,7 \pm 9,8$  ans. Le nombre de lésions avant cryothérapie était en moyenne de  $16,1 \pm 5,8$  dans le groupe imiquimod/cryothérapie et de  $15,8 \pm 5,8$  dans le groupe placebo/cryothérapie. Le nombre de lésions traitées par cryothérapie a été en moyenne de  $6,7 \pm 2,5$  dans le groupe imiquimod/cryothérapie et de  $6,6 \pm 2,3$  dans le groupe placebo/cryothérapie.

### ► Résultats sur le critère principal

L'efficacité de l'association imiquimod/cryothérapie a été supérieure à celle de l'association placebo/cryothérapie en termes de réduction des lésions totales à 26 semaines, avec un pourcentage moyen<sup>8</sup> de variation du nombre de lésions totales de -77 % sous imiquimod/cryothérapie versus -43 % sous placebo/cryothérapie, soit une différence de -34 %,  $IC_{95\%} = [-41 ; -27]$ ,  $p < 0,0001$ .

### ► Résultats sur les principaux critères secondaires

Une disparition totale des lésions totales a été obtenue chez 30 %,  $IC_{95\%} = [22 ; 39]$ , des patients du groupe imiquimod/cryothérapie et chez 3 %,  $IC_{95\%} = [0,9 ; 8,2]$  des patients du groupe placebo/cryothérapie ( $p < 0,0001$ ).

Une disparition partielle ( $\geq 75\%$ ) des lésions totales a été obtenue chez 68 %,  $IC_{95\%} = [59 ; 76]$ , des patients du groupe imiquimod/cryothérapie et chez 10 %,  $IC_{95\%} = [5,2 ; 17]$ , des patients du groupe placebo/cryothérapie ( $p < 0,0001$ ).

<sup>8</sup> Moyenne des moindres carrés.

La variation du nombre de lésions préalablement traitées par cryothérapie a été de -84 % dans le groupe imiquimod/cryothérapie et de -73 % dans le groupe placebo/cryothérapie, soit une différence de -11 %, IC<sub>95%</sub> = [-17 ; -5], p = 0,0008.

## 08.2 Tolérance

### 8.2.1 Données des études versus placebo au schéma posologique de l'AMM

Dans l'étude GW01-702, 40/81 patients (49,4 %) dans le groupe imiquimod 3,75 % et 29/80 patients (36,3 %) dans le groupe placebo ont eu au moins un évènement indésirable (EI).

Les EI les plus fréquents ont été :

- infections respiratoires hautes (4,9 % dans le groupe imiquimod versus 6,3 % dans le groupe placebo) ;
- prurit au niveau de la zone traitée (2,5 % versus 1,3 %) ;
- maux de tête (1,2 % versus 3,8 %) ;
- rhinopharyngites (2,5 % versus 2,5 %) ;
- douleurs dorsales (2,5 % versus 3,8 %) ;
- douleurs au niveau de la zone traitée (2,5 % versus 0 %) ;
- fatigue (2,5 % versus 0 %).

Au total, 2 patients (2,5 %) ont eu un EI grave dans chacun des groupes (imiquimod 3,75 % et placebo). Les arrêts de traitement pour EI ont concerné 1 patient (1,2 %) sous imiquimod 3,75 % et 2 patients (2,5 %) sous placebo.

Dans l'étude GW01-704, 37/79 patients (46,8 %) dans le groupe imiquimod 3,75 % et 24/79 patients (30,4 %) dans le groupe placebo ont eu au moins un EI.

Les EI les plus fréquents ont été :

- maux de tête (11,4 % dans le groupe imiquimod 3,75 % versus 2,5 % dans le groupe placebo) ;
- rhinopharyngite (2,5 % versus 7,6 %) ;
- prurit au niveau de la zone d'application (6,3 % versus 0 %) ;
- irritations au site d'application (5,1 % versus 0 %) ;
- arthralgies (2,5 % versus 0 %) ;
- fatigue (6,3 % versus 0 %).

Au total, 3 patients (3,8 %) ont eu un EI grave dans le groupe imiquimod 3,75 %. Les arrêts de traitement pour EI ont concerné 1 patient (1,3 %) dans chacun des groupes.

#### Réactions cutanées

Dans l'étude GW01-702, des réactions cutanées locales ont été rapportées chez 79/80 (98,8 %) patients dans le groupe imiquimod 3,75 % et chez 71/80 (88,8 %) patients du groupe placebo. Les réactions cutanées d'intensité modérée à sévère (de grade 2 et 3), ont concerné 77,2 % des patients du groupe imiquimod 3,75 % et 30,4 % des patients du groupe placebo. Sur une échelle de 0 à 3, l'intensité moyenne des réactions cutanées a été de 2,03 dans le groupe imiquimod 3,75 % et de 1,13 dans le groupe placebo.

Dans l'étude GW01-704, des réactions cutanées locales ont été rapportées chez tous les patients du groupe imiquimod 3,75 % et chez 64/79 (81,0 %) patients du groupe placebo. Les réactions cutanées d'intensité modérée à sévère (de grade 2 et 3), ont concerné 93,8 % des patients du groupe imiquimod 3,75 % et 36,3 % des patients du groupe placebo. Sur une échelle de 0 à 3, l'intensité moyenne des réactions cutanées a été de 2,29 dans le groupe imiquimod 3,75 % et de 1,26 dans le groupe placebo.

Les fréquences de survenue des réactions cutanées dans chaque étude en monothérapie versus placebo sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Fréquence des réactions cutanées dans les études en monothérapie versus placebo

Type de réaction cutanée, n (%)	Etude GW01-0702		Etude GW01-0704	
	Imiquimod (n = 80)	Placebo (n = 80*)	Imiquimod (n =79)	Placebo (n = 79)
Décollements bulleux et croûtes	75 (94)	34 (43)	74 (94)	38 (48)
Ulcérations/érosions	47 (59)	7 (9)	52 (66)	7 (9)
Exsudations	43 (54)	2 (3)	38 (48)	4 (5)
Erythème	78 (98)	65 (81)	76 (96)	59 (75)
Desquamation/sécheresse	74 (93)	65 (81)	73 (92)	58 (73)
Œdème	70 (88)	65 (81)	50 (63)	17 (22)

\* Un des sujets a été exclu de l'analyse de tolérance faute de visite de suivi

### 8.2.2 Données de l'étude après cryothérapie

Au total, 67/126 (53,2 %) patients ont rapporté 164 EI dans le groupe imiquimod et 53/121 patients ont rapporté 84 EI dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été, dans le groupe imiquimod versus dans le groupe placebo :

- au niveau du site d'application, prurit : 12 (9,5 %) patients versus 1 (0,8 %) ; irritations : 7 (5,6 %) patients versus 1 (0,8 %) ; myalgies : 6 (4,8 %) patients versus 1 (0,8 %) ; douleurs : 6 (4,8 %) patients versus aucun,
- fatigue : 5 (4 %) patients versus 1 (0,8 %),
- nausées : 6 (4,8 %) patients versus aucun.

Des EI sévères ont été rapportés chez 8 (6,3 %) patients du groupe imiquimod et 1 (0,8 %) patient du groupe placebo. Un total de 4 (3,2 %) patients dans le groupe imiquimod et 5 (4,1 %) patients dans le groupe placebo ont arrêté le traitement pour EI. Des réactions au site d'application ont été rapportées chez 20 (15,9 %) patients du groupe imiquimod et 2 (1,7 %) patients du groupe placebo.

Les réactions cutanées les plus fréquemment survenues dans le groupe imiquimod ont été les érythèmes (totaux : 99,2 %, sévères : 28,6 %), les desquamations et sécheresses cutanées (totales : 90,5 % ; sévères : 7,1 %), les œdèmes (totaux : 73,8 % ; sévères : 1,6 %), les exsudations (totales : 50,8 % ; sévères : 3,2 %), les érosions (46 %) et les ulcérations (1,6 %).

### 8.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité :

La plupart des patients utilisant la crème Zyclara pour le traitement de la KA présentent des réactions cutanées locales (le plus fréquemment : érythème, croûte et exfoliation/sécheresse) sur le site d'application. Toutefois, seulement 11 % des patients (17/160) inclus dans les essais cliniques sur Zyclara ont dû bénéficier de périodes de repos (interruption du traitement) en raison de réactions indésirables locales. Certaines réactions indésirables systémiques, notamment des céphalées et de la fatigue, ont été rapportées par des patients traités par l'imiquimod.

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Affections hématologiques*

Des diminutions de l'hémoglobine, du nombre de globules blancs, du nombre absolu de granulocytes neutrophiles et des plaquettes ont été observées au cours d'essais cliniques portant sur l'utilisation d'une crème à 5 % d'imiquimod. Ces diminutions ne sont pas jugées cliniquement significatives chez les patients ayant une réserve hématologique normale. Les patients présentant des réserves hématologiques réduites n'ont pas été étudiés dans les essais cliniques. Les rapports de pharmacovigilance ont fait état de diminutions des paramètres hématologiques nécessitant une intervention clinique.

### *Infections de la peau*

Des cas d'infections cutanées au cours du traitement par imiquimod ont été observés. Bien qu'aucune séquelle grave n'ait été observée, la possibilité d'infection sur la peau lésée devra toujours être considérée.

### *Hypopigmentation et hyperpigmentation*

Des cas d'hypopigmentation et d'hyperpigmentations localisées ont été rapportés après utilisation d'une crème à 5 % d'imiquimod. Les données de suivi indiquent que ces modifications de la coloration de la peau pourraient être définitives chez certains patients.

### *Réactions dermatologiques éloignées du site d'application*

De rares cas de réactions dermatologiques éloignées du site d'application, incluant l'érythème multiforme ont été rapportés dans les essais cliniques conduits avec l'imiquimod 5 %, crème.

### *Alopécie*

Les études cliniques examinant l'utilisation de l'imiquimod 5 %, crème dans le traitement de la kératose actinique ont détecté l'apparition d'une alopécie dans 0,4 % des cas (5/1214) au site d'application ou la zone environnante. »

## **08.3 Résumé & discussion**

L'efficacité et la tolérance de l'imiquimod 3,75 % par rapport au placebo ont été évaluées dans :

- deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, chez 242 et 237 patients adultes atteints de kératose actinique ayant de 5 à 20 lésions typiques, visibles ou palpables, sur une zone de plus de 25 cm<sup>2</sup>, soit sur le visage soit sur le crâne dégarni,
- une étude de phase IIIb, randomisée, en double aveugle, dans laquelle le traitement était instauré 2 semaines après cryothérapie, chez 247 patients adultes atteints de kératose actinique ayant des lésions typiques sur une zone du visage de plus de 25 cm<sup>2</sup>, dont au moins 10 lésions avant cryothérapie, et au moins 5 lésions 2 semaines après cryothérapie.

Dans les études pivots, le taux de disparition complète des lésions huit semaines après la fin du second cycle de traitement (critère de jugement principal) a été supérieur dans le groupe imiquimod 3,75 % par rapport au groupe placebo :

- 1<sup>ère</sup> étude (n = 242) : 25,9 % (IC<sub>95%</sub> = [16,8 ; 36,9]) versus 2,5 % (IC<sub>95%</sub> = [0,3 ; 8,7], p < 0,001),
- 2<sup>ème</sup> étude (n = 237) : 45,6 % (IC<sub>95%</sub> = [34,3 ; 57,2]) versus 10,1 % (IC<sub>95%</sub> = [4,5 ; 19], p < 0,001).

Dans l'étude après cryothérapie, le pourcentage de variation du nombre total de lésions dix semaines après la fin du traitement (critère de jugement principal) a été supérieur dans le groupe imiquimod 3,75 % (-77 %) par rapport au groupe placebo (-43 %), avec une différence de -34 % (IC<sub>95%</sub> = [-41 ; -27], p < 0,0001).

Dans les deux études pivots, des réactions cutanées locales d'intensité modérée à sévère (grades 2 et 3) sont survenues chez 77,2 % et 93,8 % des patients traités par imiquimod et chez 30,4 % et 36,3 % des patients sous placebo. Les réactions les plus fréquentes dans le groupe imiquimod 3,75 % versus dans le groupe placebo ont été les décollements bulleux et croûtes (94 % dans les 2 études sous imiquimod versus 43 % et 48% sous placebo), les ulcérations/érosions (59 % et 66 % sous imiquimod versus 9 % dans les 2 études sous placebo), et les exsudations (54 % et 48 % sous imiquimod versus 3 % et 5 % sous placebo).

Dans l'étude après cryothérapie, 53,2% des patients du groupe imiquimod et 43,8 % des patients du groupe placebo, ont eu au moins 1 événement indésirable. Les réactions cutanées les plus fréquemment survenues dans le groupe imiquimod ont été les érythèmes (totaux : 99,2 %, sévères : 28,6 %), les desquamations et sécheresses cutanées (totales : 90,5 % ; sévères : 7,1 %), les œdèmes (totaux : 73,8 % ; sévères : 1,6 %), les exsudations (totales : 50,8 % ; sévères : 3,2 %), les érosions (46 %) et les ulcérations (1,6 %).

Certaines limites doivent être soulignées :

- Choix du comparateur :

Le choix du placebo comme comparateur n'est pas pertinent dans le sens où il ne permet pas d'évaluer l'apport thérapeutique de ZYCLARA, par rapport aux autres traitements disponibles à ce jour. En particulier, bien que ZYCLARA représente une nouvelle formulation d'imiquimod topique à un dosage plus faible et avec une durée de traitement raccourcie par rapport à ALDARA, aucune étude permettant de démontrer la non-infériorité de ZYCLARA par rapport à ALDARA n'a pas été réalisée. A noter que ZYCLARA a été évalué sur une zone > 25 cm<sup>2</sup> tandis que les études cliniques ayant évalué l'efficacité d'ALDARA ont inclus des patients dont la zone à traiter était < 25 cm<sup>2</sup>.

- Transposabilité :

- Les lésions étaient en grande majorité localisées sur le visage (> 75 % des patients dans les études pivots ; la totalité des patients dans l'étude après cryothérapie).
- Aucun patient n'a été inclus en France, les centres se trouvaient soit aux Etats-Unis soit au Canada. Or, il est très probable que l'exposition aux rayons UV, principal facteur de développement des KA, soit différente en France et dans ces pays.
- Dans les études après cryothérapie, aucune stratification n'a été faite sur le traitement préalable des lésions par cryothérapie.

- Durée d'effet :

La disparition complète des lésions a été évaluée 10 semaines après la fin du second cycle de traitement précédé d'une cryothérapie et 8 semaines après la fin du second cycle de traitement dans les études pivots puis après 1 an de suivi. Il serait souhaitable d'obtenir des données à plus long terme afin de mieux évaluer le maintien de l'efficacité à long terme.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>9,10,11</sup>

L'objectif du traitement est la destruction des lésions. Après le traitement, une surveillance régulière doit être mise en place pour dépister les récurrences.

Le traitement de référence est la cryothérapie. Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Cependant son efficacité est opératoire dépendante. En cas de doute diagnostique avec un carcinome spinocellulaire, une biopsie avec examen anatomopathologique doit être réalisée avant la cryothérapie.

En alternative à la cryothérapie, lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone, la photothérapie dynamique avec agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA) ou acide 5-aminolévulinique (EFFALA)), permet de prévenir l'apparition de nouvelles lésions dans la zone traitée.

Il est également possible de traiter par les médicaments topiques (5-FU topique (EFUDIX), imiquimod (ALDARA, ZYCLARA), mébutate d'ingénol (PICATO)) ou éventuellement par dermabrasion mécanique. Le choix du médicament dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre-indications et des habitudes du prescripteur.

<sup>9</sup> European Dermatologic Forum. Guidelines for the Management of actinic keratosis - Update 2011. [http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline\\_Management\\_Actinic\\_Keratosis-update2011.pdf](http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratosis-update2011.pdf)

<sup>10</sup> Avis de la commission de la transparence du 26 juin 2013 relatif à l'inscription de la spécialité PICATO.

<sup>11</sup> Avis de la commission de la transparence du 6 mars 2013 relatif à l'inscription de la spécialité EFFALA

## **Place de ZYCLARA dans la stratégie thérapeutique**

ZYCLARA est un médicament de 2<sup>ème</sup> intention dans la prise en charge 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. En l'absence de données comparatives, il est impossible de mesurer l'intérêt d'utiliser de l'imiquimod à 3,75 % (ZYCLARA) par rapport à l'imiquimod à 5 % (ALDARA).

## **010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

**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/effet indésirables est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ ZYCLARA n'a pas été comparé à d'autres traitements topiques, en particulier ALDARA. Cette spécialité est un traitement de 2<sup>ème</sup> intention dans la prise en charge des kératoses actiniques, lorsque les autres traitements topique sont contre-indiqués ou moins appropriés.

#### **▶ Intérêt de santé publique :**

Bien qu'il s'agisse d'affections assez fréquentes, le poids des kératoses actiniques sur la santé publique est faible dans la mesure où cette affection est de bon pronostic.

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

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

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

**Compte-tenu de la quantité d'effet de ZYCLARA versus placebo et du faible recul sur l'efficacité de ce médicament sur les kératoses actiniques, la Commission considère que le service médical rendu par ZYCLARA est faible 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 « traitement local des kératoses actiniques (KA) 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 » et aux posologies de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 15 %**

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données versus comparateur actif, en particulier ALDARA, autre topique à base d'imiquimod dosé à 5 %, ZYCLARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prise en charge 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.

## 010.3 Population cible

La population cible de ZYCLARA est définie par les patients atteints de kératose actinique 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.

Il existe peu de données épidémiologiques sur la kératose actinique. Des données britanniques<sup>12,13</sup> et irlandaises<sup>14</sup> ont mis en évidence une prévalence de la kératose actinique de l'ordre de 19 à 24 % chez les plus de 60 ans. Dans l'étude irlandaise, la prévalence a été estimée chez les plus de 21 ans, à 13,6 % chez l'homme et à 7,6 % chez la femme. En extrapolant ces valeurs à la population française (données INED 2012), la population des personnes atteintes de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de personnes.

Il n'existe pas de donnée épidémiologique permettant de quantifier la part des patients ne pouvant être traitée par les autres traitements topiques.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

---

<sup>12</sup> Harvey I., Frankel S, Marks R et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratosis. 1. Method and descriptive results of the South Wales skin cancer study. Br J Cancer 1996 ; 74 :1302-7

<sup>13</sup> Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedman PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol 2000 ; 142 :1154-9

<sup>14</sup> O'Beirn SFO, Judge P, Maccon CF. Skin cancer in County Galway, Ireland. In: Proceedings of Sixth National Cancer Conference, sponsored by the American Cancer Society Inc. And the National Cancer Institute, September 1968. Philadelphia : Lippincott, 1970 : 489-500