

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

24 JUIN 2020

afamélanotide
SCENESSE 16 mg, implant

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyrine érythropoïétique (PPE).

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge repose sur les mesures préventives de l'exposition à la lumière (photoprotection par le port de vêtements longs, écrans solaires minéraux etc...), la réduction des taux de protoporphyrine (réduction de l'érythropoïèse par transfusion ou administration de cholestyramine) et la prévention de la progression de l'atteinte hépatique vers une insuffisance hépatique. Il n'existe pas de traitement étiopathogénique de la protoporphyrine érythropoïétique.

L'utilisation de caroténoïdes de synthèse (bêtacarotène) à une dose variant de 60 à 300 mg /j selon l'âge était parfois envisagée mais a été abandonnée du fait d'une efficacité insuffisante et des effets secondaires oculaires possibles. D'autres traitements associant la vitamine C, la N-Acétylcystéine, le Ramipril la dihydroacétone ont été proposés mais leur efficacité n'a pas été démontrée. La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm) montre une certaine efficacité mais son utilisation reste limitée en raison de l'hétérogénéité de la couverture nationale et du risque de cancer cutané.

La maladie hépatique étant un des risques majeurs de la PPE, un suivi régulier de la fonction hépatique est essentiel. Des érythraphèses, l'administration d'hydroxyurée (hors-AMM) pour inhiber la myélopoïèse et la transplantation hépatique peuvent être envisagées dans le traitement des cas sévères avec atteinte hépatique. Devant le risque de récurrence de la maladie qui est d'environ de 60 à 70 % à 10 ans, une greffe de moelle (seul traitement potentiellement curatif) peut être envisagée bien que soit rapport bénéfice/risque ne soit pas démontré à ce jour.

Place du médicament

Prenant en compte dans ce contexte de maladie rare et grave :

- l'absence d'alternative thérapeutique en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE,
- et l'apport de l'afamélanotide dans la prise en charge, notamment en termes de qualité de vie et de maintien sous traitement (jusqu'à 8 ans), objectivés par trois études observationnelles européennes réalisées dans des pays où le produit est disponible,

La Commission considère que SCENESSE (afamélanotide), seul médicament disposant d'une AMM dans le traitement prophylactique des crises phototoxiques liées à la protoporphyririe érythropoïétique (PPE) a une place dans la prise en charge des patients.

La Commission souligne que :

- ce médicament doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes formés à son utilisation et exerçant dans des centres de référence et de compétence de porphyrie,
- le recul en termes d'efficacité et de tolérance reste limité dans les études cliniques, ce médicament n'ayant pas été évalué sur une durée supérieure à 2 ans,
- il est recommandé que chaque patient conserve ses mesures de protection solaire habituelles afin de gérer sa phototoxicité liée à la PPE, et selon son phototype (échelle de Fitzpatrick), tout au long du traitement par ce médicament.
- selon le RCP « l'afamélanotide peut entraîner un noircissement des lésions pigmentaires préexistantes du fait de son effet pharmacologique. Un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau. Si les modifications de la peau relevées sont compatibles avec un cancer de la peau ou un état précancéreux, ou semblent ambiguës pour le spécialiste de la porphyrie, une consultation chez un dermatologue doit être envisagée. L'objectif est de détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV et détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes ».

► Recommandations particulières

Compte tenu du risque de mésusage, la Commission rappelle que SCENESSE (afamélanotide) doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes formés à son utilisation et exerçant dans des centres de référence et de compétence de porphyrie.

La Commission rappelle qu'un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau. L'objectif est de détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV et détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	« SCENESSE est indiqué dans la prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE) »
SMR	Important
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité de SCENESSE (afamélanotide) par rapport au placebo sur la durée d'exposition au soleil sans douleur entre 10h et 18h pendant 6 mois (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet jugée modeste (gain médian d'exposition de 24h sur 6 mois soit environ 8 minutes par jour) dans une étude randomisée, menée en double aveugle chez 94 patients atteints de PPE, - des données en conditions réelles d'utilisation qui, sous réserve des limites inhérentes à ce type d'étude, ont suggéré l'efficacité de l'afamélanotide en termes d'exposition au soleil (gain maximal suggéré de 52 minutes par jour), de qualité de vie et de maintien sous traitement (jusqu'à 8 ans), - de l'absence d'alternatives en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation, et malgré : - l'absence de données robuste d'efficacité et de tolérance à long terme dans les études cliniques, - le caractère exploratoire et non démonstratif des critères de jugements de qualité de vie dans l'étude pivot, ce qui est particulièrement regrettable dans cette maladie, la commission de la Transparence considère que SCENESSE (afamélanotide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE).
ISP	SCENESSE (afamélanotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Prenant en compte dans ce contexte de maladie rare et grave : - l'absence d'alternative thérapeutique en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE, - et l'apport de l'afamélanotide dans la prise en charge, notamment en termes de qualité de vie et de maintien sous traitement (jusqu'à 8 ans), objectivés par trois études observationnelles européennes réalisées dans des pays où le produit est disponible, La Commission considère que SCENESSE (afamélanotide), seul médicament disposant d'une AMM en prophylaxie des crises phototoxiques liées à la protoporphyririe érythropoïétique (PPE) représente le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention dans cette situation. La Commission souligne que : - ce médicament doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes formés à son utilisation et exerçant dans des centres de référence et de compétence de porphyrie, - le recul en termes d'efficacité et de tolérance reste limité dans les études cliniques, ce médicament n'ayant pas été évalué sur une durée supérieure à 2 ans, - il est recommandé que chaque patient conserve ses mesures de protection solaire habituelles afin de gérer sa phototoxicité liée à la PPE, et selon son phototype (échelle de Fitzpatrick), tout au long du traitement par ce médicament. - selon le RCP « l'afamélanotide peut entraîner un noircissement des lésions pigmentaires préexistantes du fait de son effet

	pharmacologique. Un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau. Si les modifications de la peau relevées sont compatibles avec un cancer de la peau ou un état précancéreux, ou semblent ambiguës pour le spécialiste de la porphyrie, une consultation chez un dermatologue doit être envisagée. L'objectif est de détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV et détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes ».
Population cible	La population cible prévalente de SCENESSE (afamélanotide) serait d'environ 240 patients adultes.
Recommandations	► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge Compte tenu du risque de mésusage, notamment lié à son mécanisme d'action, la Commission rappelle que SCENESE (afamélanotide) doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes formés à son utilisation et exerçant dans des centres de référence et de compétence de porphyrie. ► Autres demandes La Commission rappelle qu'un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau. L'objectif est de détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV et détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité **SCENESSE (afamélanotide) 16 mg, implant**, dans l'indication « prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE). »

SCENESSE est un **implant sous-cutané** biodégradable contenant de l'afamélanotide, un tridécapéptide synthétique, analogue structural de la mélanocortine, une hormone stimulatrice des mélanocytes de type alpha (α -MSH). L'afamélanotide est un agoniste des récepteurs de la mélanocortine et se lie principalement au récepteur de la mélanocortine-1 (MC1R). Cette liaison provoque la synthèse d'eumélanine qui favorise la photoprotection au travers de différents mécanismes (bande d'absorption large et intense, neutralisation des radicaux libres, inactivation de l'anion superoxyde etc.)¹.

SCENESSE (afamélanotide) a obtenu le 8 mai 2008, le statut de médicament orphelin dans le traitement de la PPE. Le 22 décembre 2014, une AMM européenne sous circonstances exceptionnelles en prévention de la phototoxicité liée à la PPE lui a été octroyée par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Cette AMM était accompagnée :

- d'une restriction d'utilisation aux médecins spécialistes exerçant dans des centres de porphyrie et formés par le titulaire de l'AMM,
- de mesures additionnelles de minimisation des risques, notamment un programme pour l'information et la formation des médecins prescripteur
- d'une demande d'étude rétrospective post-autorisation associée à la mise en place d'un registre afin d'évaluer d'une part l'efficacité et la sécurité d'utilisation à long terme de SCENESSE (afamélanotide) et d'autre part le respect des recommandations de minimisation des risques par les prescripteurs².

SCENESSE (afamélanotide) est pris en charge dans certains pays européens, notamment en Allemagne, en Autriche, en Italie, au Pays-Bas, [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED]. Il est également disponible dans un cadre dérogatoire en [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED]. Depuis l'obtention de l'AMM en 2014, aucune demande de remboursement n'avait été sollicitée en France jusqu'à ce jour.

A noter enfin que l'utilisation de cette spécialité est associée à des actes professionnels d'implantation et d'ablation actuellement inscrits à la Classification Commune des Actes Médicaux (QZLA004 : Pose d'implant pharmacologique sous-cutané et QZLA002 : Ablation ou changement d'implant pharmacologique sous-cutané).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« SCENESSE est indiqué dans la prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE). »

¹ EMA. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/scenesse-epar-product-information_fr.pdf

² EMA. EMA/CHMP/709396/2014Rev.1. European Public Assessment Report (EPAR). Octobre 2014. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/scenesse-epar-public-assessment-report_en.pdf

03 POSOLOGIE

« SCENESSE ne doit être prescrit que par des médecins spécialistes exerçant dans des centres de porphyrie reconnus et l'administration doit être effectuée par un médecin formé par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour administrer l'implant.

Posologie

Un implant est administré tous les 2 mois avant une exposition prévue et pendant une exposition accrue à la lumière du soleil, par exemple, du printemps au début de l'automne. Trois implants par an sont recommandés, selon la durée de la protection requise. Le nombre maximum recommandé d'implants est de quatre par an. La durée globale de traitement est fixée par le médecin spécialiste (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...]

Mode d'administration

Voie sous-cutanée. »

04 BESOIN MEDICAL

Généralités^{3,4,5,6}

Les porphyries constituent un groupe de maladies métaboliques héréditaires (acquises dans de rares cas), pour la plupart monogéniques, de transmission généralement autosomique et dominante, avec une pénétrance faible. A noter que la transmission peut être récessive dans certains cas (pénétrance complète) et qu'une hérédité liée à l'X est observée dans l'une d'entre d'elle.

Les porphyries résultent généralement d'un déficit partiel de l'une des huit enzymes impliquées dans la voie de synthèse de l'hème⁷, causé par la mutation du gène correspondant. Il en résulte une accumulation toxique de métabolites, les porphyrines, et/ou de leurs précurseurs, l'acide delta-aminolévulinique (ALA) et le porphobilinogène (PBG).

En règle générale, l'accumulation des précurseurs neurotoxiques ALA et PBG provoque une symptomatologie neurologique (crises neuro-viscérales aiguës), tandis que l'excès de porphyrines, qui s'accumulent au niveau sous-cutané, entraîne une atteinte dermatologique au niveau des zones exposées aux sources lumineuses (manifestations bulleuses ou photo-algiques). A noter que certaines porphyries présentent un tableau clinique mixte avec une combinaison de ces symptômes et que des symptômes hématologiques (notamment anémie) ont également été décrits.

Classification des porphyries^{3,4,5}

Les porphyries peuvent être classées en fonction de la carence enzymatique en cause, du tissu producteur des précurseurs (porphyries hépatiques ou porphyries érythropoïétiques) ou en fonction de la symptomatologie (porphyries chroniques ou aiguës).

³ Peoc'h K. et al. Mise au point. Les porphyries héréditaires : anomalies du métabolisme de l'hème. La revue de médecine interne. 2016 ; 37 ; 173-185.

⁴ Centre de Référence Maladies Rares Porphyries - Centre Français des Porphyries. Les porphyries : définitions. Disponible sur : <https://www.porphyrisme.net/les-porphyrines-definitions/>

⁵ Martin-Schmitt C. Porphyrines et porphyries. EMC. Biologie clinique. 2011. 90-10-0745.

⁶ Puy H. et al. Porphyrins. Lancet. 2010 ; 375 : 924-937.

⁷ L'hème est une molécule plane et cyclique de protoporphyrine IX constituée d'un atome de fer. La plupart des cellules de l'organisme nécessitent de l'hème, notamment pour les réactions de respiration et d'oxydo-réduction. La plus grande partie de l'hème est synthétisée dans les cellules érythropoïétiques (80%) pour la synthèse de l'hémoglobine et dans les cellules parenchymateuses du foie (15 %) pour la synthèse des cytochromes et des hémoprotéines.

Les porphyries aiguës, à manifestation principalement neurologique, sont toutes d'origine hépatique (d'où leur nom de porphyries hépatiques aiguës = PHA). On distingue 4 types de PHA :

- Porphyrie Aiguë Intermittente (PAI)
- Coproporphyrine Héritaire (CH),
- Porphyrie Variegata (PV),
- Porphyrie de Doss ou déficit en acide delta-aminolévulinique déhydratase (DALAD).

Les porphyries chroniques, qui se manifestent principalement par des symptômes cutanés, peuvent être d'origine hépatique (présence de lésions cutanées bulleuses) ou érythropoïétique (lésions photo-algiques des zones exposées). On distingue 5 types de porphyries cutanées chroniques :

- Les porphyries bulleuses d'origine hépatiques :
 - o Porphyries Cutanée Tardives (PCT), familiale (PCTf) ou sporadique (PCTs),
 - o *Porphyrie Hépat-Erythropoïétique (PHE)*⁸.
- Les porphyries photo-algiques d'origines érythropoïétiques :
 - o Protoporphyrine Erythropoïétique (PPE),
 - o Protoporphyrine Liée à l'X (PPLX),
 - o Maladie de Günther ou Porphyrie Erythropoïétique Congénitale (PEC) (très rare)

Etiologie et épidémiologie de la PPE^{9,10,11}

La protoporphyrine érythropoïétique (PPE) est due à un déficit partiel en ferrochélatase, dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème qui catalyse la protoporphyrine-IX (PPIX). La transmission de la PPE est autosomique dominante dans 90 % des cas. Mais alors que les manifestations cliniques n'apparaissent qu'en cas de faible activité de la ferrochélatase (10 à 30 % de l'activité normale), la mutation d'un seul allèle ne diminue que de 50 % son activité. L'expression clinique de la maladie est donc modulée par la présence d'un allèle hypomorphe ou « faible » (transmission pseudo-dominante). Cet allèle est présent dans environ 10 % de la population caucasienne, ce qui explique la faible pénétrance de la maladie. A noter que dans < 5 % des cas, la transmission est autosomique récessive et que dans de rares cas la PPE est liée à des mutations somatiques acquises, notamment lors de myélodysplasies ou de syndrome myéloprolifératif.

La prévalence de la PPE dans le monde est estimée entre 1/75 000 et 1/200 000 personnes et à 0,92/100 000 en Europe. L'incidence serait quant à elle de 0,12 nouveaux cas pour 100 000 personnes en Europe et d'environ 0,06 nouveau cas par millions d'habitants en France.

Tableau clinique et pronostic de la PPE^{12,13,14}

La maladie est caractérisée par une accumulation de protoporphyrine IX (produite par la moelle osseuse) dans le sang, les érythrocytes et les tissus. Les manifestations cliniques débutent habituellement tôt dans l'enfance, dès les premières expositions aux sources lumineuses (cela concerne donc principalement le visage et les mains), par l'apparition d'une réaction phototoxique extrêmement douloureuse après une exposition à la lumière visible (le spectre d'absorption de la PPIX se situe en effet aux alentours de 402 - 405 nm), le plus souvent la lumière solaire directe,

⁸ La PHE est une forme rare de porphyrie qui résulte du même déficit enzymatique que la PCT mais qui ressemble cliniquement à la PEC avec des lésions précoces débutant dans l'enfance.

⁹ Orphanet. Protoporphyrine érythropoïétique autosomique. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=79278

¹⁰ Les cahiers d'Orphanet. Prévalence des maladies rares. Données bibliographiques, Classement par prévalence ou incidence décroissante ou par nombre publié de cas. Janvier 2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

¹¹ Elder G et al. The incidence of inherited porphyrias in Europe. J Inher Metab Dis. 2013;36(5):849-57.

¹² Pallure V., Dereure O. La protoporphyrine érythropoïétique. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2011;132:62-64.

¹³ Balwani M, et al. Porphyrias Consortium of the NIH-Sponsored Rare Diseases Clinical Research Network. Erythropoietic Protoporphyrinemia, Autosomal Recessive. 2012 ; 1993-2020.

¹⁴ Cuny JF. Porphyries cutanées. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2019 ; 146 : 143-159.

mais aussi des lumières indirectes et même des lumières artificielles. Cette phototoxicité se caractérise par un érythème et un œdème, parfois des pétéchies, s'accompagnant de sensations de piqure et de brûlure, sans phlyctènes.

Ces épisodes cutanés sont de sévérité variable selon la durée d'exposition et peuvent laisser des lésions séquellaires chroniques sur la peau exposée (épaississements licheniformes au niveau des articulations métacarpo-phalangiennes et des rhagades péribuccales). La phototoxicité retentit également fortement sur la qualité de vie des patients. En effet, en plus de la douleur, les patients mettent en place des mesures d'évitement qui limitent la survenue des crises phototoxiques mais au prix de conséquences majeures sociales, familiales et professionnelles. L'accumulation de protoporphyrine IX (molécule lipophile excrétée par le foie) dans les hépatocytes peut également entraîner des complications hépatiques (risque de lithiase biliaire avec épisodes d'occlusion et de maladie hépatique chronique pouvant évoluer vers l'insuffisance hépatique aiguë). Celles-ci se produisent dans moins de 2% des cas mais peuvent être d'évolution fatale en l'absence de transplantation.

Prise en charge diagnostique de la PPE⁹

Le diagnostic est confirmé par la découverte de concentrations élevées de protoporphyrine érythrocytaire et plasmatique (qui contraste avec l'absence d'anomalie des porphyrines urinaires) ainsi que par la mise en évidence de la mutation lors du séquençage du gène et par la faible activité de FECH.

Prise en charge thérapeutique de la PPE^{12,13,15}

La prise en charge repose sur les mesures préventives de l'exposition à la lumière (photoprotection par le port de vêtements longs, écrans solaires minéraux etc...), la réduction des taux de protoporphyrine (réduction de l'érythropoïèse par transfusion ou administration de cholestyramine) et la prévention de la progression de l'atteinte hépatique vers une insuffisance hépatique. Il n'existe pas de traitement étiopathogénique de la protoporphyrémie érythropoïétique.

L'utilisation de caroténoïdes de synthèse (bêta-carotène) à une dose variant de 60 à 300 mg /j selon l'âge était parfois envisagée mais a été abandonnée du fait d'une efficacité insuffisante et des effets secondaires oculaires possibles. D'autres traitements associant la vitamine C, la N-Acétylcystéine, le Ramipril la dihydroacétone ont été proposés mais leur efficacité n'a pas été démontrée. La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm) montre une certaine efficacité mais son utilisation reste limitée en raison de l'hétérogénéité de la couverture nationale et du risque de cancer cutané.

La maladie hépatique étant un des risques majeurs de la PPE, un suivi régulier de la fonction hépatique est essentiel. Des érythraphérèses, l'administration d'hydroxyurée (hors-AMM) pour inhiber la myélopoïèse et la transplantation hépatique peuvent être envisagées dans le traitement des cas sévères avec atteinte hépatique. Devant le risque de récurrence de la maladie qui est d'environ de 60 à 70 % à 10 ans, une greffe de moelle (seul traitement potentiellement curatif) peut être envisagée bien que soit rapport bénéfice/risque ne soit pas démontré à ce jour.

Besoin médical

Compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de PPE et donc du besoin médical non couvert dans cette situation, ainsi que de l'impact majeur de la PPE sur la qualité de vie des patients (objectivé notamment par les contributions des patients), il existe un besoin important à disposer de traitements efficaces et bien tolérés en prévention des crises phototoxiques cutanées dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients.

¹⁵ Centre de Référence Maladies Rares Porphyrries - Centre Français des Porphyrries. Traitements. Disponible sur : <https://www.porphyrrie.net/traitements/>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de SCENESSE (afamélanotide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement préventif de la phototoxicité chez les patients atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE).

05.1 Médicaments

Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans la prévention de la phototoxicité associée à la PPE.

Le bêta-carotène à forte dose ainsi que d'autres molécules (N-acétylcystéine, vitamine C, dihydroacetone, canthaxanthin etc...) ont parfois été utilisés hors-AMM pour augmenter la tolérance au soleil. Néanmoins en l'absence de recommandations sur leur utilisation et de preuve de leur efficacité, ils ne constituent pas des comparateurs cliniquement pertinents de SCENESSE.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

L'utilisation d'UVB 311 nm (longueur d'onde qui n'est pas absorbée par la PPIX) pourrait s'avérer efficace pour prévenir les crises phototoxiques mais son utilisation reste néanmoins limitée en raison de sa disponibilité hétérogène sur le territoire et du risque de cancer cutané. Elle n'est donc pas considérée comme un comparateur cliniquement pertinent de SCENESSE.

Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent de SCENESSE (afamélanotide) dans la prévention de la phototoxicité associée à la PPE.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
EUROPE		
Allemagne	Oui	AMM
Autriche	Oui (assurances privées)	AMM
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
Italie	Oui (régionale)	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
[Pays masqué]	[Réponse masquée]	[AMM ou non]
HORS EUROPE / ETATS-UNIS		
Suisse	Oui (<i>Special access Scheme</i>)	Patients pour lesquels un bénéfice important du traitement est attendu
Etats-Unis	AMM obtenue 08/10/2019	The drug is indicated to "increase pain free light exposure in adult patients with a history of phototoxic reactions from erythropoietic protoporphyria (EPP)"

Données communiquées par le laboratoire

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de SCENESSE (afamélanotide) repose principalement sur les résultats de l'étude clinique pivot de phase III CUV039 réalisée aux Etats-Unis dont l'objectif était de comparer la capacité de l'afamélanotide par rapport au placebo de permettre aux patients atteints de PPE de s'exposer à la lumière du soleil sans douleur ni réaction phototoxique pendant 6 mois (n = 94). Les résultats de cette étude sont décrits ci-après.

Des données en conditions réelles d'utilisation étaient également disponibles à la date de l'évaluation et sont décrites au paragraphe 07.4 du présent avis. Il s'agit des résultats de l'étude observationnelle CUV-PASS, associée à un registre, demandée par l'EMA dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles et d'études observationnelles menées en Italie et en Suisse (usage dérogatoire avant l'AMM) ainsi qu'au Pays-Bas (post-AMM).

Le plan de développement de SCENESSE (afamélanotide) comprenait également d'autres études dont les résultats d'efficacité ne seront pas détaillés dans le présent avis :

- Deux études de phase III :
 - o L'étude CUV017, randomisée, en cross-over versus placebo, qui a eu pour objectif principal d'évaluer, sur une période d'1 an, l'effet des implants d'afamélanotide sur la réduction du nombre et de la sévérité des crises phototoxiques (n = 100). Compte tenu du schéma d'étude en cross over, cette étude ne permet pas de déterminer l'efficacité intrinsèque de SCENESSE (afamélanotide).
 - o L'étude CUV029, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle en Europe qui a eu pour objectif principal d'évaluer sur une période de 9 mois la capacité de l'afamélanotide à permettre aux patients atteints de PPE de s'exposer à la lumière directe du soleil pendant les périodes les plus ensoleillées de la journée (n = 74). Les résultats de cette étude (similaire à l'étude pivot CUV039) ne sont pas détaillés compte tenu des manquements aux bonnes pratiques cliniques (BPC) relevés lors d'une inspection réalisée par le CHMP qui n'a pas considéré les résultats pour l'AMM (défauts importants de remplissage des carnets patients, changements dans les plans d'analyses statistiques dont certains post-hoc, imprécisions sur le calcul des effectifs etc.)². Les résultats de tolérance sont néanmoins présentés à titre informatif.
- Deux études de phase II dont les résultats n'ont pas été fournis par le laboratoire à l'appui de sa demande et dont les résultats n'ont pas fait de l'objet de publication :
 - o L'étude CUV010, étude pilote non-contrôlée, qui a évalué l'efficacité de l'afamélanotide sur la diminution de la sensibilité à la photo-provocation (n = 5),
 - o L'étude CUV030, étude américaine, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle et dont l'objectif principal était d'évaluer, sur une période de 4 mois, la capacité de l'afamélanotide à permettre aux patients atteints de PPE de s'exposer à la lumière directe du soleil pendant les périodes les plus ensoleillées de la journée (n = 77). Cette étude, identique à l'étude CUV029 (à l'exception de la durée de suivi et du lieu de réalisation), a également été rejetée par le CHMP au motif qu'elle ne remplissait pas les BPC.

07.1 Efficacité clinique

7.1.1 Etude CUV039

7.1.1.1 Méthode

Etude CUV039 <i>Langendonk J.G. et al. Afamélanotide for Erythropoietic Protoporphyrria. N Engl J Med 2015 ; 373 : 48-59.</i>	
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01605136
Type d'étude	Etude clinique de phase III, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle et en deux groupes parallèles, multicentrique.
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de l'afamélanotide pour permettre aux patients atteints de PPE de s'exposer à la lumière du soleil sans douleur ni réactions phototoxiques.
Dates et durée de l'étude	<u>Début de l'étude</u> (1 ^{er} patient inclus) : 23/05/2012 <u>Durée de traitement</u> : 6 mois <u>Dernière visite du dernier patient</u> : 31/07/2013 <u>Extraction pour l'analyse principale</u> : 11/10/2013
Cadre de l'étude	L'étude a été conduite dans 7 centres de référence aux Etats-Unis.
Schéma de l'étude	Les patients qui remplissaient les critères de sélection ci-dessous sont entrés dans une période d'éligibilité de 14 jours avant d'être randomisés pour recevoir l'afamélanotide ou le placebo. Les patients randomisés ont été traités pendant 6 mois et ont reçu 3 implants (à J0 puis aux mois 2 et 4). L'inclusion des patients était limitée à la période printemps-été. Des visites de suivi étaient prévues à 2, 4 et 6 mois (ou avant en cas d'arrêt prématuré du traitement). Le nombre et la sévérité des crises, le type et la durée d'exposition au soleil, les événements indésirables et les traitements concomitants devaient être répertoriés par les patients dans un carnet de suivi. La qualité de vie a été évaluée à chaque visite. La réaction à une photoprovocation contrôlée sur le dos de la main et le bas du dos a été étudiée dans un sous-groupe de patients (n=20) à J0 puis aux mois 1, 2, 3 et 4. Enfin, 6 mois après la dernière visite de suivi (soit 1 an après la première administration) une visite était prévue pour une évaluation complète de la tolérance
Principaux critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 ans ou plus, - Avec un diagnostic de PPE confirmé biochimiquement, - Et présentant des symptômes de phototoxicité caractéristiques de la PPE.
Principaux critères de non-inclusion	- Allergie à l'afamélanotide, au polymère contenu dans l'implant ou à tout anesthésique local utilisé pour l'administration du médicament. - Atteinte hépatique importante - Maladie de Bowen, carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde ou autre lésion cutanée maligne ou précancéreuse. - Antécédents personnels de mélanome ou de syndrome du naevus dysplasique. - Toute autre photodermatose (éruption légère polymorphe, prurigo actinique, lupus érythémateux discoïde, dermatite actinique chronique ou urticaire solaire) - Antécédent de traitement par des médicaments qui auraient pu interférer avec les objectifs de l'étude, y compris les médicaments photosensibilisant ou la pigmentation de la peau.
Méthode de randomisation	Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir l'afamélanotide ou le placebo. La randomisation était centralisée et non stratifiée. Pour tenir compte des différences de conditions climatiques entre les sites et de l'impact potentiel sur la phototoxicité, une liste de randomisation générée par ordinateur a été utilisée pour la randomisation (méthode de randomisation par blocs de 4).
Traitements étudiés	<u>Groupe afamélanotide</u> : 1 implant d'afamélanotide 16 mg SC à J0, J60 et J120 <u>Groupe placebo</u> : 1 implant de placebo SC à J0, J60 et J120 L'implantation était réalisée par voie sous-cutanée au niveau de la graisse de la portion antérieure de la crête iliaque via un cathéter 14G et après application d'un anesthésique local. A noter qu'en cas d'événement indésirable sévère considéré comme lié au traitement et persistant plus de 24h, il était proposé au patient de procéder à l'ablation de l'implant.
Traitements concomitants	Les écrans solaires (y compris ceux contenant du dioxyde de titane ou de l'oxyde de zinc) étaient autorisés. En cas de prise d'un médicament, celui-ci devait être répertorié dans le carnet de suivi patient. La décision de poursuivre ou d'interrompre le traitement était prise l'investigateur en fonction de la possibilité que ce médicament interfère avec les objectifs de l'étude
Critère de	Durée totale d'exposition directe au soleil entre 10h et 18h sans douleur , définie comme le nombre

jugement principal	d'heures (sur les 6 mois de traitement) pendant lesquelles le patient s'est exposé à la lumière du soleil de 10h à 18h sans ressentir de douleur (score de Lickert ¹⁶ = 0) et recueillie par les patients par intervalles de 15 minutes au moyen d'un carnet journalier
Principaux critères de jugement secondaires d'efficacité exploratoires	- Durée d'exposition directe au soleil entre 10h et 18h sans douleur ou avec une douleur légère (score de Likert entre 0 et 3). - Durée d'exposition directe au soleil entre 10 heures et 18 heures. - Durée d'exposition directe au soleil entre 10 heures et 15 heures sans douleur (score de Likert égal à 0). - Qualité de vie, mesurée au moyen des questionnaires DLQI¹⁷ et EPP-QOL¹⁸ - Nombre de crises phototoxiques, définies comme une ou plusieurs journées consécutives au cours desquelles le patient ressent de la douleur (score de Likert ≥ 4) - Sévérité des crises phototoxiques, définie par le score de Likert maximum et total - Dose minimale de symptômes (DMS), correspondant à la dose d'irradiation minimale entraînant le 1^{er} symptôme prodromal (mesurée dans un sous-groupe de patients).
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Aucun calcul du nombre de sujets nécessaires n'a été effectué. Le rapport d'étude précise seulement que l'analyse des données de 2 études précédentes (CUV029 et CUV030) a montré qu'une différence significative dans le critère d'évaluation principal de l'étude pouvait être détectée avec un échantillon d'environ 75 à 100 patients.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Analyses des données</u> Le protocole ne précise pas le nombre, la nature et le calendrier des analyses prévues. <u>Populations d'analyses</u> - L'analyse des critères de jugement d'efficacité a été conduite sur la population en intention de traiter (ITT) définie comme l'ensemble des patients randomisés et traités et ayant effectué au moins une visite de suivi, ce qui correspond à une ITT modifiée). Des sous-populations ont été définies selon le suivi : population d'analyse du carnet journalier (ITT CJ) ; sous-groupe photoprovocation (ITT PP) ; population d'analyse de la qualité de vie (ITT QOL). Parmi ces sous population, la population de patients ayant terminé l'étude définie comme les patients ayant reçu les 3 doses de traitement, ayant renseigné les carnets journaliers et rempli les questionnaires de qualité de vie - Les analyses de tolérance ont été menées sur la population de tolérance définie comme l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement (selon le traitement effectivement reçu) <u>Méthode d'analyse des critères de jugement</u> L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée en calculant le nombre total d'heures d'exposition au soleil sans douleur entre 10h et 18h pour chaque patient sur les 6 mois de traitement. Les médianes par groupe du nombre total d'heure d'exposition sans douleur ont été calculées et comparées à l'aide d'un test non paramétrique de Kruskal-Wallis au seuil de significativité de 5%. La différence a été calculée à l'aide de l'estimation de Hodges-Lehmann avec un intervalle de confiance de 95%. Une analyse exploratoire complémentaire a été réalisée concernant le nombre de jours avec au moins une exposition entre 10h et 18h sans douleur. Les analyses de tolérance ont été effectuées de façon descriptive sans test statistique <u>Contrôle du risque alpha</u> L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée au risque d'erreur alpha 0,05. Aucune séquence hiérarchique ni aucun contrôle du risque alpha dû à la multiplicité des tests n'ont été prévues concernant l'analyse des critères de jugements secondaires. Ceux-ci sont donc considérés comme exploratoires. <u>Principaux amendements au protocole</u> Au total, le protocole initial du 16 mars 2012 a été amendé 3 fois. Parmi les principales modifications du protocole, on note l'extension de la période de suivi post traitement, passant de 3 à 6 mois, des

¹⁶ Le score de Lickert est une échelle comprenant 11 items permettant d'évaluer l'intensité de la douleur selon un score variant de 0 à 10, 0 correspondant à "aucune douleur" et 10 correspondant à "la pire douleur imaginable".

¹⁷ Le questionnaire DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) est un questionnaire à 10 items permettant d'évaluer l'impact d'une maladie dermatologique sur la qualité de vie des patients par rapport aux symptômes recueillis au cours des 7 derniers jours. Les scores mesurés varient de 0 à 30 (plus le score est faible plus la qualité de vie est grande). Signification des scores : 0-1 = aucun effet ; 2-5 = faible effet sur la qualité de vie ; 6-10 = effet modéré ; 11-20 = effet important ; 21-30 = effet extrêmement important. [Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Dermatology* 1994 ; 19: 210-216]

¹⁸ Le questionnaire EPP-QOL a été développé en 2012 par CLINUVEL pour mesurer la qualité de vie des patients souffrant de PPE dans les études cliniques de SCENESSE. Le questionnaire EPP-QOL comprenait initialement 15 items, avec un score total variant de -10 (meilleur état possible) à 35 (état le pire). Le nombre d'items a été réduits à 12 items (parmi les 15) lors de la validation psychométrique de l'outil et l'algorithme de calcul du score a été modifié (méthode de calcul d'Oxford) pour tenir compte de ce changement et ramené à un score total variant de 0 (état le pire) à 100 (meilleur état possible). La validation clinique ? de ce score est toujours en cours.

précisions concernant le nombre de patients à inclure, la méthode de randomisation, le calcul des scores de qualité de vie (amendement n°1 du 17/07/2012) ainsi que l'inclusion d'un critère secondaire additionnel : durée d'exposition (en heures) à la lumière directe du soleil entre 10 heures et 15 heures sans douleur (amendement n°3 du 17/06/2013)

A noter également que l'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de l'afamélanotide pour permettre aux patients atteints de PPE de s'exposer au soleil sans douleur ou réaction phototoxique. Selon le protocole initial, le critère de jugement principal était donc la durée moyenne quotidienne d'exposition au soleil entre 10h et 18h sans douleur ou réaction phototoxique (calculée pour chaque patient comme le nombre d'heure d'exposition au soleil sur le nombre de jour sans douleur). Néanmoins, le calcul de la durée moyenne journalière d'exposition sans douleur était une interprétation erronée de l'objectif principal de l'étude puisque ne permettant pas de refléter une différence dans le nombre effectif de jour sans douleur (car utilisé comme dénominateur dans le calcul précédent) alors qu'il s'agit pourtant d'un des effets attendus d'un traitement prophylactique dans cette situation². Cette ambiguïté sur l'objectif principal de l'étude a donc été levée en modifiant le critère de jugement principal qui est devenu : le nombre total (sur 6 mois) d'heures d'exposition au soleil entre 10h et 18h sans ressentir de douleur ou de réaction phototoxique. Les résultats sur le premier critère de jugement principal seront néanmoins présentés à titre descriptif dans un objectif de transparence.

7.1.1.2 Résultats

► Effectifs

Au total, 94 patients ont été randomisés (48 patients dans le groupe afamélanotide et 46 patients dans le groupe placebo) dont 93 ont reçu au moins une dose de traitement correspondant à la population de tolérance (1 patient du groupe placebo n'a pas reçu le traitement car inclus à tort, il avait un critère de non-inclusion).

Parmi les 93 patients randomisés et traités, 89 patients (46 dans le groupe afamélanotide et 43 dans le groupe placebo) avaient des données évaluables dans le carnet de suivi journalier. Ceux-ci ont donc constitué la population ITT CJ (2 patients du groupe placebo et 2 patients du groupe afamélanotide n'ont pas retourné leur carnet de suivi journalier)

Parmi les 93 patients randomisés et traités, 90 (47 dans le groupe afamélanotide et 43 dans le groupe placebo) avaient des données de qualité de vie évaluables constituant la population ITT QOL.

Enfin, le sous-groupe de patients pour l'analyse de la photoprovocation était constitué de 21 patients (11 dans le groupe afamélanotide et 10 dans le groupe placebo).

Tableau 1. Populations d'analyse (étude CUV039)

Populations d'analyse	Groupe afamélanotide	Groupe placebo	Total
Patients randomisés	48	46	94
Population de tolérance*	48	45	93
Population ITT CJ[§]	46	43	89
ITT CJ SC [°]	43	39	82
Population ITT QOL[§]	47	43	90
ITT QOL SC [°]	45	42	87
Population ITT PP[§]	11	10	21
ITT PV SC [°]	11	8	19

ITT : *intention to treat* ; CJ : carnet journalier ; SC : *study completers* ; QOL : *Quality of Life* ; PP : photoprovocation

* patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement

[§] patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant des données disponibles pour l'analyse des carnets journaliers (CJ), de la qualité de vie (QOL) et de la photoprovocation (PV)

[°] sous-populations de patients ayant terminé l'étude.

► Principales caractéristiques à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes à l'inclusion. Il s'agissait principalement de patients caucasiens (97 %) âgés d'environ 40 ans en moyenne et dont une petite majorité étaient des hommes (53 %). A noter qu'il y avait plus d'hommes dans le groupe afamélanotide que dans le groupe placebo (58 % vs 47 %). Les patients étaient en majorité de phototype I à III (coups de soleils et difficulté de bronzage) selon la classification de Fitzpatrick dans 92 % des cas. Peu de patients étaient atteints de phototype IV, c'est-à-dire capables de bronzer rapidement sans prendre de coups de soleil. Concernant les caractéristiques de la maladie, la majorité des patients avaient une maladie de sévérité modérée à

sévère (76 %). Les symptômes habituels en cas d'exposition au soleil étaient des brûlures (56 %) et un prurit (15 %).

L'histoire de la maladie (diagnostic, nombre de crises...) de même que les antécédents de traitement (préventifs ou symptomatiques) n'ont pas été documentés avec précision. Il est précisé qu'une majorité de patients (n = 80 ; 89%) avaient utilisé du bêta-carotène avant l'inclusion dans l'étude dont 56 (70%) n'avaient pas répondu au traitement et 24 (30%) avaient obtenu une réponse partielle.

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (étude CUV039 ; population de tolérance)

Caractéristiques	Groupe afamélanotide (N = 48)	Groupe placebo (N = 45)	Total (N = 93)
Âge			
Moyenne - ans (ET)	40,4 (12,0)	39,1 (16,2)	39,8 (14,2)
Médiane – ans (min - max)	38,5 (20,0 – 65,0)	35,0 (18,0 – 74,0)	37,0 (18,0 – 74,0)
Sexe – n (%)			
Masculin	28 (58)	21 (47)	49 (53)
Féminin	20 (42)	24 (53)	44 (47)
Indice de Masse Corporelle			
Moyenne – kg (ET)	26,0 (4,8)	26,7 (5,4)	24,3 (5,1)
Groupe phénotypique – n (%)			
Caucasien	47 (98)	43 (96)	90 (97)
Asiatique	0	1 (2)	1 (1)
Africain/afro-américain	0	1 (2)	1 (1)
Hispanique	1 (2)	0	1 (1)
Phototype (classification de Fitzpatrick*) – n (%)			
(I) ne bronze pas, coups de soleil systématiques	13 (27)	10 (22)	23 (25)
(II) bronze difficilement, coups de soleil fréquents	20 (42)	15 (33)	35 (38)
(III) quelques coups de soleil, bronze progressivement	12 (25)	16 (36)	28 (30)
(IV) peu de coups de soleil, bronze rapidement	3 (6)	4 (9)	7 (8)
Sévérité de la maladie – n (%)			
Léger	11 (23)	9 (20)	20 (21)
Modéré	17 (35)	18 (40)	35 (39)
Sévère	19 (40)	15 (33)	34 (37)
Le pire imaginable	1 (2)	3 (7)	4 (4)
Type de crise habituelle après exposition au soleil – n (%)			
Brûlure	26 (54)	26 (58)	52 (56)
Prurit	8 (17)	6 (13)	14 (15)
Souffrance	4 (8)	3 (7)	7 (8)
Erythème	0	0	0
Autre	10 (21)	10 (22)	20 (21)

ET : écart-type ; * La classification de Fitzpatrick ou phototype est une échelle permettant de classer les individus selon la réaction cutanée lors d'une exposition solaire en termes de capacité de bronzage et de susceptibilité aux coups de soleils. Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun - reactive skin types I through VI. Arch Dermatol 1988 ; 124:869 – 71.

► Exposition au traitement

L'exposition au traitement a été similaire entre les groupes. Au total parmi les 93 patients ayant reçu au moins une dose de traitement, 95 % des patients (n = 88 ; 46/48 dans le groupe afamélanotide et 42/45 dans le groupe placebo) ont reçu les 3 implants d'afamélanotide, à l'inclusion au 2^{ème} et au 4^{ème} mois.

Un patient de chaque groupe n'a reçu que 2 doses et 3 patients (1 du groupe afamélanotide et 2 du groupe placebo n'ont reçu qu'une dose de traitement).

► Critère de jugement principal : durée totale (sur 6 mois de traitement) d'exposition au soleil entre 10h et 18h sans douleur

Lors de l'analyse principale, la durée médiane (en heures) d'exposition au soleil entre 10h et 18h (pendant la période de traitement de 6 mois) sans ressentir de douleur a été de 69,4 heures (min – max : 0 – 650,4) dans le groupe afamélanotide et de 40,8 heures (min – max : 0 – 224,0) dans le groupe placebo. La différence d'exposition entre les groupes de 24,0 heures (IC_{95%} [0,3 – 50,3] ; p = 0,044) en faveur du groupe afamélanotide était statistiquement significative au risque d'erreur

alpha 5 %. Cette analyse a porté sur la population ITT CJ qui correspond à 95% (89/94) de la population initialement randomisée dans l'étude.

Tableau 3. Résultat sur le critère de jugement principal = durée d'exposition totale (6 mois) par patient entre 10 heures et 18 heures sans douleur (étude CUV039 ; population ITT CJ ; analyse principale)

Critère de jugement principal	Groupe afamélanotide (N=46)	Groupe placebo (n = 43)
Moyenne - heures (ET)	115,6 (140,6)	60,6 (60,6)
Médiane – heures (min – max)	69,4 (0 - 650,5)	40,8 (0 - 224,0)
Différence inter-groupe (estimation d'Hodges-Lehman) ; [IC _{95%}]	24,0 [0,3 ; 50,3]	
Degré de significativité (test de Kruskal-Wallis)	0,044	

ET : écart type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; ITT : *intention to treat* ; CJ : carnet journalier

A titre descriptif, la médiane de la durée quotidienne moyenne d'exposition au soleil entre 10h et 18h sans ressentir de douleur (critère de jugement principal lors du protocole initial) a été de 25,9 minutes (journalières) dans le groupe afamélanotide versus 18,1 minutes. Cette différence n'était pas statistiquement significative ($\Delta = 8,8$ minutes ; IC_{95%} [-0,8 ; 18,5]).

➤ Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été menée sur le critère de jugement principal en prenant en compte la sous-population de patients ayant terminé l'étude (population ITT CJ SC). Les résultats ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale. La médiane d'exposition totale sans douleur était de 72,75 heures dans le groupe afamélanotide versus 42,50 heures dans le groupe placebo, soit une différence estimée de 27,25 heures (IC_{95%} [0,25 ; 54,50]).

➤ Analyses post-hoc

A noter que deux analyses exploratoires, non prévues au protocole ont été réalisées sur le nombre total (sur 6 mois) par patient de jour sans douleur avec une exposition au soleil, et sur la moyenne hebdomadaire de la médiane de durée d'exposition total sans douleur. Les résultats ne sont pas présentés en raison de leur caractère purement descriptif.

■ Critères de jugement secondaires exploratoires

En l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests, les critères secondaires d'efficacité ne peuvent être considérés autrement que de manière exploratoire. Les résultats (hors qualité de vie) sont néanmoins présentés dans le tableau 4 ci-dessous à titre descriptif.

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires hors qualité de vie (étude CUV039 ; populations ITT ; analyse principale)

Critères de jugement secondaires	Groupe afamélanotide	Groupe placebo
Durée totale d'exposition directe au soleil (10h - 18h) sans douleur ou douleur légère (score de Likert : 0 à 3)		
N (population ITT CJ)	46	43
Moyenne - heures (ET)	141,1 (165,1)	74,6 (67,5)
Médiane – heures (min – max)	80,0 (0,5 – 825,0)	51,0 (1,25 – 251,0)
Différence inter-groupe (estimation d'Hodges-Lehman) ; [IC _{95%}]	26,8 [- 0,3 ; 57,5]	
Durée totale d'exposition directe au soleil (10h – 18h)		
N (population ITT CJ)	46	43
Moyenne - heures (ET)	145,0 (164,1)	81,8 (71,2)
Médiane – heures (min – max)	83,5 (0,5 – 825,0)	65,3 (3,5 – 278,5)
Différence inter-groupe (estimation d'Hodges-Lehman) ; [IC _{95%}]	26,1 [- 2,3 ; 57,3]	
Durée totale d'exposition directe au soleil (10 h - 15h) sans douleur (score de Likert = 0) ^{\$}		
N (population ITT CJ)	46	43
Moyenne - heures (ET)	71,2 (89,2)	41,6 (45,3)
Médiane – heures (min – max)	39,6 (0 – 419,0)	31,8 (0 – 198,8)
Différence inter-groupe (estimation d'Hodges-Lehman) ; [IC _{95%}]	13,1 [- 1,3 ; 28,0]	
Nombre et sévérité des crises phototoxiques par patient		
N (population ITT CJ)	46	43
Nombre de patient avec au moins une crise – n (%)	25 (54,3)	24 (55,8)
Nombre total de crises		

Moyenne (ET)	2,0 (3,3)	3,3 (6,8)
Médiane (min – max)	1,0 (0 – 15)	1,0 (0 – 35)
Nombre total de jours en crise		
Moyenne (ET)	3,2 (6,0)	6,6 (16,8)
Médiane (min – max)	1,0 (0 – 34)	1,0 (0 – 98)
Sévérité totale des crises (score de Likert)		
Moyenne (ET)	16,3 (33,2)	34,1 (86,7)
Médiane (min – max)	4,0 (0 – 196)	6,0 (0 – 507)
Sévérité maximale des crises (score de Likert)		
Moyenne (ET)	3,5 (3,1)	3,9 (3,3)
Médiane (min – max)	4,0 (0 – 8)	5,0 (0 – 9)
Dose minimale de symptômes (DMS) sur le bas du dos* – J/cm²		
N (population ITT PV)	11	10
Visite 1 (J0)		
Moyenne (ET)	40,1 (43,2)	72,2 (81,4)
Médiane (min-max)	32,0 (2,1 – 157)	24,1 (3,7 – 200)
N censuré ^a (à 200 J/cm ²)	0	1
Visite 2 (J60)		
Moyenne (ET)	78,9 (112,1)	-2,9 (85,9)
Médiane (min-max)	50,7 (- 56,4 – 285)	4,3 (- 132,7 – 124)
N censuré ^a (à 300 J/cm ²)	1	1
Différence [IC95%]	61,5 [- 22,7 ; 180,9]	-
Visite 3 (J120)		
Moyenne (ET)	112,3 (100,6)	15,3 (61,4)
Médiane (min-max)	82,5 (10,0 – 271)	12,1 (-87,4 – 124)
N censuré ^a (à 300 J/cm ²)	3	1
Différence [IC95%]	79,9 [7,8 ; 188,6]	-

ET : écart type ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ; ITT : *intention to treat* ; CJ : carnet journalier ; PP : photoprovocation ; *seuls les résultats de la photoprovocation sur le bas du dos sont présentés. Celle-ci a également été testée sur le dos de la main dans la même sous population avec des résultats similaires ; [§]critère de jugement ajouté lors de l'amendement n° 3 au protocole et correspondant au critère de jugement principal des études CUV029 et CUV030 ; [°]Les patients censurés sont les patients qui n'ont pas développé de symptômes à la dose maximale testée (200 ou 300 J/cm²). La DMS retenue était donc la dose maximale testée.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Peu d'informations sont disponibles concernant les traitements concomitants utilisés pendant l'étude. Des anesthésiques locaux et des antalgiques (AINS et paracétamol) pour la douleur liée à l'implantation ainsi que des compléments alimentaires, notamment la vitamine D, ont été utilisés de façon courante.

Le pourcentage de patient ayant utilisé des filtres solaires, ainsi que le type de filtre utilisé (notamment les écrans minéraux) ne sont pas connus.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients traités par SCENESSE (afamélanotide) a été évaluée dans l'étude CUV039 à l'inclusion, à J60, J120, J180 et J360, à l'aide du questionnaire générique DLQI (utilisé pour les affections dermatologiques) et du questionnaire EPP-QOL (spécifique à la protoporphyririe érythropoïétique) en tant que critères de jugement secondaires d'efficacité non hiérarchisés.

Bien que s'agissant d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, les résultats sont considérés comme exploratoire compte tenu :

- des doutes sur le maintien du double aveugle considérant l'hyperpigmentation fréquente sous afamélanotide,
- de l'unique validation psychométrique du questionnaire EPP-QOL,
- de l'absence d'objectifs pré-spécifiés au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats et en particulier par le fait que les différences minimales importantes cliniquement pertinentes n'ont pas été discutées a priori,
- et du caractère exploratoire de cette analyse en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests.

Les résultats de qualité de vie relatifs à ces deux questionnaires sont néanmoins décrits ci-dessous à titre informatif.

Questionnaire DLQI¹⁷

La qualité de vie a été mesurée par l'intermédiaire du questionnaire DLQI à l'inclusion, à J60, J120 et J180.

Tableau 5. Résultats exploratoires de qualité de vie issus du questionnaire DLQI (étude CUV039 ; population ITT QOL ; analyse principale)

Score DLQI	Groupe afamélanotide (n = 47)	Groupe placebo (n = 43)
Inclusion - Visite 1 (J0)		
N	47	43
Moyenne (ET)	10,7 (6,3)	10,4 (5,7)
Médiane (min - max)	10,0 (0 - 26)	11,0 (0 - 22)
Visite 2 (J60)		
N	47	43
Moyenne (ET)	4,7 (5,7)	6,4 (6,0)
Médiane (min - max)	2,0 (0 - 21)	4,0 (0 - 21)
Visite 3 (J120)		
N	46	42
Moyenne (ET)	2,8 (4,2)	4,1 (4,8)
Médiane (min - max)	0,5 (0 - 16)	2,5 (0 - 19)
Visite 4 (J180)		
N	46	43
Moyenne (ET)	2,4 (4,2)	3,1 (4,1)
Médiane (min - max)	1,0 (0 - 16)	1,0 (0 - 14)

ET : écart type ; ITT : *intention to treat* ; QOL : qualité de vie ; DLQI : *Dermatology Life Quality Index*

Questionnaire EPP-QOL¹⁸

La qualité de vie a été mesurée par l'intermédiaire du questionnaire EPP-QOL à l'inclusion, à J60, J120 et J180 ainsi que lors d'une analyse post hoc à 6 mois près l'arrêt du traitement (J360). Seuls les résultats issus de la méthode de calcul d'Oxford (correspondant à la modification du nombre d'items lors de la validation psychométrique du test) sont présentés.

Tableau 6. Résultats exploratoires de qualité de vie issus du questionnaire EPP-QOL (étude CUV039 ; population ITT QOL ; analyse principale)

Score EPP-QOL	Groupe afamélanotide (N=47)	Groupe placebo (n = 43)
Inclusion – visite 1 (J0)		
N	47	43
Moyenne (ET)	26,6 (19,9)	26,2 (19,4)
Médiane (min - max)	19,4 (0 - 83)	22,2 (3 - 81)
Visite 2 (J60)		
N	47	43
Moyenne (ET)	44 (25,8)	23,4 (24,6)
Médiane (min - max)	41,7 (-2,8 - 94,4)	25,0 (-11 - 77,8)
Différence* [IC _{95%}]	22,2 [8,3 ; 33,3]	-
Visite 3 (J120)		
N	46	42
Moyenne (ET)	49,8 (26,4)	30,4 (25,4)
Médiane (min - max)	50,0 (-2,8 - 100)	26,4 (-8,3 - 88,9)
Différence* [IC _{95%}]	19,4 [8,3 ; 33,3]	-
Visite 4 (J180)		
N	46	43
Moyenne (ET)	51,1 (29,1)	36,8 (25,7)
Médiane (min - max)	52,8 (2,8 - 100)	38,9 (-5,6 - 88,9)
Différence* [IC _{95%}]	13,9 [2,8 ; 27,8]	-
Visite de suivi (J360)		
N	44	40
Moyenne (ET)	38,4 (27,0)	45,4 (29,69)
Médiane (min - max)	33,3 (0 - 100)	45,8 (0 - 100)

ET : écart type ; IC_{95%} : intervalle de confiance à 95% ; ITT : *intention to treat* ; QOL : qualité de vie ; EPP-QOL : questionnaire de qualité spécifique à la protoporphyririe érythropoïétique

*estimation d'Hodges-Lehman

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude CUV039

► Population de tolérance

La population de tolérance (patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement selon le traitement effectivement reçu) était constituée de 93 patients (48 patients dans le groupe afamélanotide et 45 patients dans le groupe placebo).

► Événements indésirables (EI)

Au total, durant l'étude, le nombre de patient ayant eu au moins un EI a été de 45 (94 %) dans le groupe afamélanotide (pour 272 EI) et de 39 (87 %) dans le groupe placebo (pour 216 EI).

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5 % des patients dans un des deux groupes) sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7. Événements indésirables les plus fréquents (étude CUV039 ; population de tolérance ; analyse principale)

	Groupe afamélanotide (N = 48) n (%)	Groupe placebo (N = 45) n (%)
Céphalée	19 (40%)	13 (29%)
Nausée	9 (19%)	8 (18%)
Dyschromie au site d'implantation	9 (19%)	0
Rhinopharyngite	6 (13%)	10 (22%)
Mal au dos	6 (13%)	6 (13%)
Arthralgie	5 (10%)	2 (4%)
Douleur	4 (8%)	4 (9%)
Migraine	3 (6%)	3 (7%)
Sinusite	3 (6%)	3 (7%)
Dyspepsie	3 (6%)	3 (7%)
Douleur musculo-squelettique	3 (6%)	1 (2%)
Myalgie	3 (6%)	1 (2%)
Fatigue	3 (6%)	0
Grippe	2 (4%)	7 (16%)
Diarrhée	2 (4%)	3 (7%)
Douleur abdominale supérieure	1 (2%)	3 (7%)
Douleur abdominale	1 (2%)	3 (7%)
Gastroentérite virale	0	3 (7%)

Parmi les EI les plus fréquents, ceux qui ont été rapportés à une fréquence plus élevée (différence ≥ 5 %) dans le groupe afamélanotide par rapport au groupe placebo, ont été des céphalées (40 vs 29 %), des dyschromies du site d'implantation (19 % vs 0 %) et des arthralgies (10 % vs 4 %).

Les EI qui ont été rapportés à une fréquence supérieure dans le groupe placebo ont été les rhinopharyngites (22 % vs 13 %), des gripes (16 % vs 4 %) et des douleurs abdominales (7 % vs 2 %) et des gastroentérites virales (7 % vs 0 %).

A noter que le nombre de patients ayant eu au moins un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été de 40 dans le groupe afamélanotide (83 %) et de 32 dans le groupe placebo (71 %).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI sévère (grade ≥ 3 CTCAE) a été de 20 % (n = 10) dans le groupe afamélanotide et de 16 % (n = 7) dans le groupe placebo. Parmi ceux-ci, les EI considérés comme liés à l'afamélanotide par l'investigateur ont été les céphalées et migraines (n = 4).

► Événements indésirables graves (EIG)

Le nombre de patients ayant eu au moins un EIG pendant le traitement a été de 3 (6,2 %) dans le groupe afamélanotide et de 2 (4,4 %) dans le groupe placebo. Il s'agissait dans le groupe placebo d'un mélanome malin et d'une embolie pulmonaire, tous deux considérés comme possiblement liés au traitement. Dans le groupe afamélanotide, il a été noté un naevus associé à une dysplasie légère ainsi qu'une hernie discale et des douleurs cutanées et abdominales considérés comme non liés au traitement.

► Décès

Aucun décès n'a été observé au cours de l'étude.

7.3.1.2 Etude CUV029

Les résultats de tolérance de l'étude CUV029 sont présentés à titre informatif. Pour rappel il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo, menée en double aveugle sur une période de 9 mois chez 74 patients atteints de PPE (38 dans le groupe afamélanotide et 36 dans le groupe placebo).

Dans cette étude, 89 % des patients de chaque groupe ont eu au moins un EI. Parmi les EI les plus fréquents retrouvés dans le groupe afamélanotide, il a été noté des céphalées (34 % vs 39 % des patients du groupe placebo), des rhinopharyngites (21 % vs 22 %), des nausées (18 % vs 17 %) des grippes (16 % vs 8 %), des douleurs oropharyngées (16 % vs 6 %), des douleurs abdominales (11 % vs 3 %) et des dyschromies du site d'implantation (11 % vs 0 %).

L'EI a été considéré comme sévère pour 3 patients (8 %) du groupe afamélanotide (céphalée, migraine et douleurs oropharyngées) et 1 patient (3 %) du groupe placebo (céphalée).

Parmi les EI du groupe afamélanotide considérés comme liés au traitement, il a été principalement noté des céphalées et des désordres de la pigmentation cutanée.

Enfin, un seul patient a eu un EI grave dans le groupe afamélanotide (céphalées récurrentes) et aucun patient n'est décédé dans l'étude.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

SCENESSE (afamélanotide) fait l'objet d'un plan de gestion des (version 8.1) :

Risques importants identifiés	- Evolution des lésions pigmentaires - Réactions au site d'administration
Risques importants potentiels	- Allergie et hypersensibilité - Utilisation hors AMM chez les patients pédiatriques - Utilisation hors AMM chez les adultes - Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement - Erreur d'administration
Informations manquantes	- Utilisation chez les personnes âgées (plus de 70 ans) - Utilisation chez les patients ayant des comorbidités cliniquement significatives telles qu'une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque - Données de sécurité à long terme - Données pharmacocinétique

En plus des mesures de minimisation des risques de routine prévues pour prévenir ou gérer les risques identifiés et potentiels ainsi que les informations manquantes identifiées ci-dessus, le PGR prévoit :

- Des mesures additionnelles de minimisation des risques qui comprennent :
 - un programme d'accès contrôlé pour assurer la distribution de SCENESSE uniquement aux centres où les médecins ont reçu les matériels éducatifs et ont été formés,
 - ainsi qu'un programme pour l'information et la formation des médecins via la diffusion d'un kit de formation contenant RCP, matériel de formation en face/face, vidéo didactique et formulaire d'informations relatives au registre.
- L'obligation de mise en place de mesures post-autorisation :

- Étude rétrospective, basée sur le recueil de données issues de dossiers médicaux dont les objectifs sont de comparer les données de sécurité à long terme et les résultats des critères d'évaluation chez des patients traités et des patients non traités par SCENESSE, ou ayant interrompu l'utilisation de SCENESSE ainsi que d'évaluer la conformité aux recommandations de minimisation des risques et au programme d'accès contrôlé pour les patients traités par SCENESSE. Le rapport final était attendu 6 ans après l'autorisation initiale (soit courant 2020).
- Ainsi qu'un registre de la maladie afin de recueillir les informations concernant la sécurité à long terme et les résultats des critères d'évaluation chez les patients atteints de PPE (dans le cadre de l'AMM sous circonstances exceptionnelles). Le registre doit recueillir des données provenant des patients, mais aussi des médecins. Les rapports intermédiaires de ce registre devaient être soumis annuellement.

7.3.3 Données issues des PSUR

Les données de tolérance de SCENESSE (afamélanotide) proviennent également des 8 rapports périodiques de pharmacovigilance (PSURs) couvrant la période du 22 décembre 2014 au 22 décembre 2018.

Au cours de cette période de 4 ans :

- 73 patients exposés à l'afamélanotide en injection sous-cutanée aqueuse et 554 patients sous forme d'implant pendant le programme de développement clinique de SCENESSE,
- 2 906 implants distribués dans le cadre des utilisations dérogatoires et de la commercialisation (incluant l'étude PASS), correspondant à une exposition cumulée d'environ 968 patients-années.
- 1 324 EI, dont 4 EI graves, ont été rapportés de façon cumulée, avant et après la date d'AMM, dont 307 nausées, 211 céphalées, 126 événements de fatigue et 2 naevus mélanocytaires,
- 2 signaux de pharmacovigilance ont été identifiés : des anxiétés et événements psychiatriques liés à l'arrêt du traitement ainsi que l'augmentation de la fréquence des douleurs et insomnies durant l'étude CUV-PASS. Ces signaux ont été clos et considérés comme non valides.

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR (23 juin 2019 au 22 décembre 2018) :

- 473 implants ont été distribués, correspondant à 157 patients-années.
- 202 événements indésirables ont été déclarés (aucun EI grave) dont 31 nausées, 30 céphalées et 20 événements de fatigue
- Aucun nouveau signal n'a été identifié ou évalué.

7.3.4 Données issues du RCP

« 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité est basé sur l'ensemble des données issues d'études cliniques menées chez 425 patients.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées rapportées chez approximativement 19 % des sujets ayant reçu un traitement par ce médicament, des céphalées (20 %) et des réactions au site d'implantation (21 %, principalement une dyschromie, une douleur, un hématome ou un érythème). Dans la plupart des cas, ces effets indésirables ont été rapportés comme étant de gravité modérée.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

[...]

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Infections et infestations		Infection des voies respiratoires hautes	Grippe Infection gastro-intestinale Gastro-entérite Folliculite Candidose Nasopharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)			Hémangiome
Affections hématologiques et du système lymphatique			Leucopénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hypercholestérolémie Augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques			Dépression Humeur dépressive Insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Migraine Vertiges Léthargie Somnolence	Syncope Syndrome des jambes sans repos Hyperesthésie Présyncope Céphalées post-traumatiques Sensation de brûlures Sommeil de mauvaise qualité Dysgueusie
Affections oculaires			Oedème palpébral Hyperémie oculaire Sécheresse oculaire Presbytie
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes
Affections cardiaques			Palpitations Tachycardie
Affections vasculaires		Bouffées vasomotrices Bouffées de chaleur	Hématome Hypertension diastolique Hypertension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dysphonie Congestion sinusale Rhinite Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Nausées	Douleur abdominale Douleur abdominale haute Diarrhée Vomissements	Oedème des lèvres Gonflement des lèvres Reflux gastro-oesophagien Gastrite Dyspepsie Chéilite Distension abdominale Douleur gingivale Gêne abdominale Douleur dentaire Symptômes abdominaux Irrégularité des selles Flatulence Décoloration des gencives Hypoesthésie orale Décoloration des lèvres Décoloration de la langue
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Érythème Nævus mélanocytaires Modification de la pigmentation Décoloration de la peau Hyperpigmentation cutanée Éphélides Prurit	Lichen plan Éruption vésiculeuse Prurit généralisé Éruption cutanée Éruption érythémateuse Éruption papuleuse Éruption prurigineuse Irritation cutanée Vitiligo Acné Eczéma Pigmentation des lèvres Hyperpigmentation inflammatoire Séborrhée Exfoliation cutanée Hypopigmentation cutanée Changements de la couleur des cheveux Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale	Arthralgie Myalgie Douleur dans les extrémités Spasmes musculaires

			Douleur musculo-squelettique Raideur musculo-squelettique Raideur articulaire Douleur à l'aîne Sensation de lourdeur
Affections du rein et des voies urinaires			Cystite
Affections des organes de reproduction et du sein			Ménorragie Dysménorrhée Hypersensibilité mammaire Menstruation irrégulière Pertes vaginales Diminution de la libido
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Hypersensibilité au site d'implantation Réaction au site d'implantation Douleur au site d'implantation Hématome au site d'implantation Érythème au site d'implantation Irritation au site d'implantation Asthénie Fatigue Décoloration au site d'implantation Sensation de chaleur	Oedème périphérique Oedème des muqueuses Douleur Oedème au site d'implantation Pyrexie Frissons Hématome au site d'injection Irritation au site d'injection Hypertrophie au site d'implantation Prurit au site d'implantation Expulsion du dispositif Décoloration au site d'application Gueule de bois Maladie pseudo-grippale
Investigations		Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	Augmentation de l'ALAT Augmentation de l'ASAT Anomalie de la fonction hépatique Augmentation des transaminases Diminution du coefficient de saturation de la transferrine Hypercholestérolémie Hyperglycémie Hyposidérémie Hypertension artérielle diastolique Hématurie Biopsie cutanée
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures			Complication des plaies plaie ouverte Chute Nausées liées aux procédures »

07.4 Données d'utilisation

7.4.1 Données d'utilisation issues de l'étude post-autorisation CUV-PASS

Pour rappel, l'EMA a accordé en décembre 2014 à SCENESSE (afamélanotide) une AMM sous circonstances exceptionnelles, accompagnée de l'obligation de réaliser une étude rétrospective post-autorisation, associée à la mise en place d'un registre, afin d'une part, de comparer les données de sécurité à long terme et les résultats d'efficacité chez les patients atteints de PPE, traités, non traités ou ayant interrompu le traitement par SCENESSE, et d'autre part, d'évaluer le respect des recommandations de minimisation des risques et du programme d'accès contrôlé.

7.4.1.1 Méthode

Le laboratoire a donc mis en place l'étude post-autorisation CUV-PASS, une étude observationnelle, multicentrique, menée en ouvert, rétrospective, associée à un registre de patients atteints de PPE et éligibles à un traitement par SCENESSE. Les objectifs principaux de l'étude étaient de recueillir les données relatives à la tolérance à long-terme de SCENESSE et d'évaluer le respect des mesures de minimisation des risques par les prescripteurs.

L'étude a débuté le 22 juin 2016 et est toujours en cours. Elle est réalisée dans 10 centres experts dans la prise en charge de la PPE en Allemagne, Autriche, Italie et aux Pays-Bas. A noter que l'étude CUV-PASS regroupe deux sous-études distinctes ; l'étude CUV-PASS-001 qui a inclus les

patients traités en Autriche, en Italie et aux Pays-Bas et l'étude CUVPASS-002 permettant de suivre les patients traités hors-AMM et ne pouvant pas être inclus dans le registre (notamment en Allemagne).

L'étude a inclus tous les patients adultes éligibles à un traitement par SCENESSE c'est à dire avec un diagnostic de PPE et en l'absence de contre-indication à son utilisation telle que définie dans le RCP. Les patients éligibles mais non traités par SCENESSE ainsi que ceux ayant arrêté le traitement par SCENESSE étaient également suivis à long terme et servaient de groupe contrôle.

Les critères de jugement principaux étaient la tolérance au traitement (en termes d'événements indésirables, notamment d'allergies et hypersensibilités, de changements dans l'efflorescence cutanée et de manifestations pigmentaires, ainsi que de réactions au site d'administration) et les mesures de minimisation des risques (utilisation hors-AMM chez l'adulte et utilisation chez l'enfant, utilisation au cours de la grossesse et/ou l'allaitement, réalisation d'un examen dermatologique et photographique du corps entier, examen complet de la surface corporelle et erreurs d'administration). L'efficacité a également été évaluée par l'intermédiaire de l'adhérence au traitement et des motifs d'arrêt et de reprise du traitement, de la qualité de vie (questionnaire EPP-QOL¹⁸), des durées d'expositions quotidiennes, des mesures de protection solaire utilisées et de la phototoxicité en termes de la durée d'exposition et des crises phototoxiques

7.4.1.2 Résultats

► Effectifs

A la date de l'analyse du rapport intermédiaire (30 juin 2018), 270 patients atteints de PPE et éligibles à un traitement par SCENESSE ont été inclus dans le registre. Tous ont reçu au moins une dose d'afamélanotide (aucun patient n'a pas été traité).

Les patients ont été traités principalement en Allemagne (123 patients ; 45,6 %), aux Pays-Bas (111 patients ; 41,1 %), en Italie (31 patients ; 11,5 %) et en Autriche (5 patients, 1,9%).

► Caractéristiques des patients

Parmi les 270 patients inclus dans le registre et traités par SCENESSE, 137 (50,7 %) étaient des hommes, d'âge moyen 40,8 ans. Seuls 18 patients étaient âgés de 65 ans ou plus, dont un patient de plus de 75 ans.

La majorité des patients (179 patients, soit 66,3 %) n'avaient jamais été traités par SCENESSE (patients naïfs), alors que 91 patients (33,7 %) l'avaient déjà reçu (essai clinique, usage compassionnel etc.). Enfin, 80 % des patients (216 / 270) ont débuté le traitement au printemps ou en été.

► Tolérance

Au total, parmi les 270 patients inclus, 174 (64,4 %) ont eu au moins un événement indésirable (EI) pour un total de 904 EI. Parmi les EI les plus fréquemment rapportés, il a été noté des nausées (21,1 %), des céphalées (18,1 %) et de la fatigue (12,6 %).

A titre informatif, pour 143 patients (53,0 %) cet EI a été considéré comme lié au traitement par le laboratoire ou le déclarant.

Quatorze patients (5,2%) ont déclaré au moins un EI grave (EIG). Parmi ceux-ci, seul 2 patients ont eu au moins un EIG considéré comme lié au traitement. Il s'agissait d'une pneumonie grippale et d'un érythème.

Un patient a eu un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement et aucun décès n'est survenu pendant l'étude.

Enfin, parmi les événements d'intérêt particulier, il a été noté :

- 44 EI de changements pigmentaires (dyschromie du site d'implantation, trouble de la pigmentation, pigmentation des lèvres, naevus mélanocytaire, hyperpigmentation et dépigmentation de la peau, changement de pigmentation post inflammatoire et dychromie cutanée) chez 32 patients (12 %) correspondant à 3,4 % des administrations.

- 56 réactions au site d'administration (4,3% des administrations de SCENESSE) dont 53 étaient d'intensité légères. Une réaction au site d'administration a été considérée comme grave.
- 21 réactions d'allergie et d'hypersensibilité (1,6%), ont été signalées dont une a nécessité une hospitalisation pour érythème.

► **Respect des mesures de minimisation des risques**

Tous les patients inclus dans le registre ont eu un examen physique complet par un dermatologue avant le traitement par SCENESSE.

Aucun cas d'utilisation hors-AMM chez l'enfant ou chez l'adulte n'a été signalé.

Aucun cas d'utilisation de SCENESSE pendant la grossesse ou l'allaitement n'a été signalé chez aucune patiente

Au total, 4 erreurs d'administration ont été signalées (0,3%) dont 3 correspondaient à l'administration de SCENESSE au niveau d'un site incorrect par un seul médecin. Les erreurs d'administration représentaient 0,3% des administrations de SCENESSE. Aucune n'était associée à des EIG.

► **Efficacité**

Pour rappel, selon le protocole, les résultats devaient être présentés en fonction des groupes de traitement (traité ou non traité). Cependant, aucun patient non traité n'ayant été inclus dans le Registre au 30 juin 2018, les résultats présentés ne portent que sur les patients traités.

A la date de l'analyse (30 juin 2018), environ 2/3 des patients (172/210 ; 63,7 %) ont reçu entre 3 et 4 doses dans une année calendaire et 37 % (100/270) ont reçu entre 3 et 4 doses commençant au printemps (1^{er} mars – 1^{er} mai) conformément aux recommandations d'utilisation de SCENESSE.

Le nombre moyen de doses par patient était de 4,8 doses à la date d'analyse. (min – max : 0 – 10). Le nombre moyen de doses administrés par patient et par année a été de 2,2 (min – max : 0 – 6) lors de l'année 1, 2,7 (min – max : 0- 4) lors de l'année 2 et 2,1 (min – max : 0 – 3) lors de l'année 3.

La qualité de vie a été relevée dans l'étude par l'intermédiaire du questionnaire spécifique EPP-QOL développé par CLINUVEL¹⁸.

Le score total moyen de qualité de vie mesuré à chaque visite (tous les 2 mois) au cours de chaque année de traitement était plus élevé que le score initial à l'inclusion dans le registre, quelle que soit la visite. En année 1, l'amélioration du score moyen EPP-QOL par rapport à l'inclusion variait de +3,3 points (ET : 25,66) en mars-avril à +51,6 points (ET : 22,11) en novembre-décembre. En année 2, l'amélioration du score moyen EPP-QOL par rapport à l'inclusion variait de +29,6 points (ET : 28,33) en mai-juin à +46,1 points (ET : 24,81) en janvier-février. Enfin, en année 3, l'amélioration du score moyen EPP-QOL par rapport à l'inclusion variait de +32,2 points (ET : 23,28) en mai-juin à +45,3 points (ET : 22,94) en janvier-février.

Le score EPP-QOL total moyen des patients traités par SCENESSE a été comparé entre l'inclusion et chaque fenêtre de remplissage au cours de l'étude pour chaque patient. A la date de l'analyse, les résultats ont montré un score total moyen supérieur au score rapporté par les mêmes patients avant traitement, pour chaque intervalle de temps.

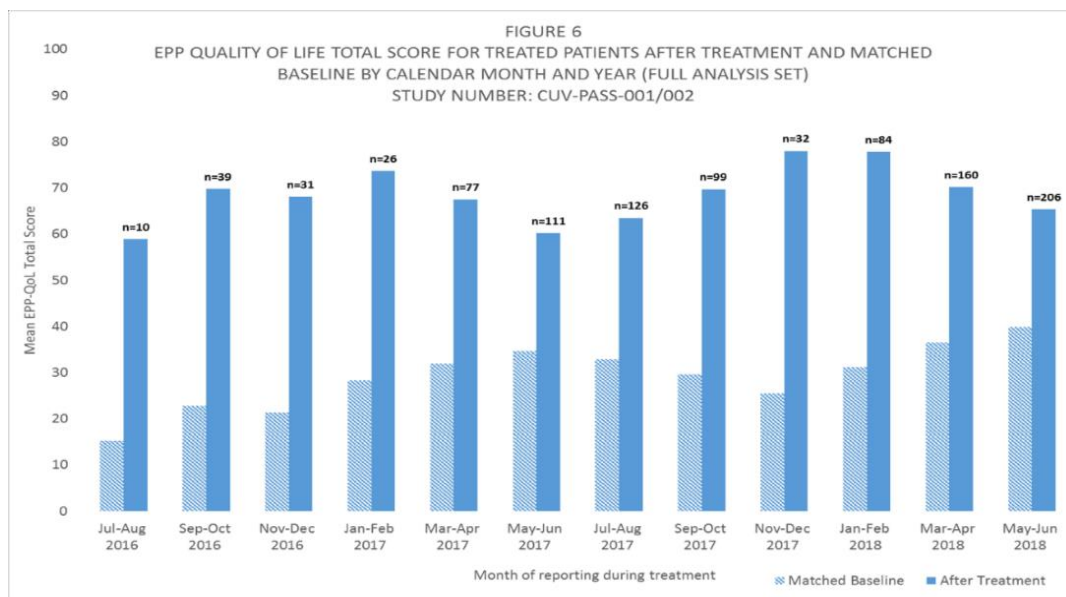


Figure 1 : Variation intra-individuelle du score EPP-QOL total moyen par patient avant/pendant traitement par fenêtre calendaires (étude CUV-PASS ; 30 juin 2018)

Enfin, concernant les mesures de protection solaires, 84,4 % (n = 228) des patients ont déclaré avoir utilisé des vêtements de protection, 50,0 % des écrans solaires et 42,2 % des filtres environnementaux.

7.4.2 Données d'utilisation issues d'usages compassionnels

► Etude rétrospective menée en Suisse et en Italie

Une étude observationnelle rétrospective¹⁹ a été réalisée en 2014 sur une cohorte prospective de patients atteints de PPE et traités par SCENESSE en Suisse (1 centre à Zurich) et en Italie (1 centre à Rome) entre 2006 et 2014.

L'objectif principal de cette étude rétrospective était d'évaluer l'efficacité de l'afamélanotide chez des patients traités en Italie et en Suisse sur une longue durée. Les critères de jugement étaient l'adhérence au traitement, le taux d'abandon, la qualité de vie (questionnaire EPP-QOL¹⁸), la densité de mélanine et la tolérance au traitement. Les patients étaient atteints de PPE diagnostiquée sur des crises cutanées phototoxiques sévères depuis l'enfance et sur un taux élevé (> 5xLSN) de protoporphyrine érythrocytaires. Ils ont été traités soit dans le cadre d'un usage compassionnel pour ceux ayant participé aux études cliniques de SCENESSE (afamélanotide) ou dans un programme d'accès élargi (*Expanded Access Program*) à tous les patients atteints de PPE à partir de 2009 en Italie et 2012 en Suisse.

Au total, 115 patients ont été traités par SCENESSE (afamélanotide) entre 2006 et 2014, 72 en Italie, 42 en Suisse et 1 patient dans les deux pays.

Parmi ceux-ci, 32 patients suisses (74 %), ont été traités pendant plus de 8 ans (en comptabilisant la durée de traitement dans les études cliniques) et 54 patients italiens (74%), ont été traités pendant 6 ans. Le nombre d'implants administrés par patient et par année était en moyenne de 4,4 (ET = 1,6) dans le centre Suisse et de 2,6 (ET = 1,6), dans le centre Italien.

Parmi les 73 patients Italiens, à la date d'analyse, 18 patients (25 %) avaient arrêté le traitement par afamélanotide dont 2 pour cause d'inefficacité. Parmi les 43 patients Suisses, 9 (21 %) dont 1 en raison d'inefficacité du traitement.

¹⁹ Biolcati et al. Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. Br J Dermatol. 2015;172(6):1601-1612.

Concernant la qualité de vie, en suisse 161 questionnaires ont été remplis dont seulement 19 avant la mise en place du premier implant. En Italie, un questionnaire révisé a été utilisé ne comprenant que 3 questions parmi les 18 questions du questionnaire EPP-QOL.

La densité de mélanine a été mesurée uniquement en Suisse. Le détail des scores n'étant pas connu et les scores étant soumis à de nombreuses variations (arrêt du traitement pendant l'hiver, augmentation de l'exposition, différents phototypes etc.) les résultats ne sont pas décrits.

Concernant la tolérance, 680 événements indésirables ont été rapportés dont 401 (59 %) ont été considéré comme liés au traitement par afamélanotide. Les événements les plus fréquents étaient des nausées (n=156) des céphalées (n = 125), la fatigue (n = 59) et des réactions au point d'administration (n = 107). A noter que 2 patients ont développé un nævus mélanocytaire, apparaissant 2,5 et 5 ans après la première dose d'afamélanotide.

► Etude de cohorte prospective menée au Pays-Bas

Une seconde étude de cohorte prospective observationnelle²⁰ a été menée au Pays Bas entre juin 2016 et septembre 2018 afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SCENESSE (afamélanotide). Tous les patients adultes avec un diagnostic confirmé de PPE et recevant SCENESSE en ambulatoire dans un centre médical de Rotterdam pendant cette période ont été inclus.

Le traitement était donné à la dose de 16 mg par implant tous les deux mois par voie sous cutanée conformément à l'AMM.

Les critères de jugements étaient la durée d'exposition à la lumière extérieure, la qualité de vie (questionnaire EPP-QOL¹⁸), le nombre et la sévérité des crises phototoxiques, le score de protection solaire (non défini), la douleur (score de Likert) et la tolérance du traitement.

Un modèle mixte linéaire a été utilisé pour mesurer l'association de l'afamélanotide avec les critères de jugement et déterminer l'effet du traitement en excluant de potentiels facteurs de confusions.

Au total, sur la période, 117 patients ont reçu l'afamélanotide et ont été inclus. Il s'agissait de femmes dans 50,4 % des cas, d'âge moyen 43 ans avec un taux médian de PPIX sanguin de 40,0 µmol/L.

Durant la période, les patients ont reçu 8 implants en médiane (Q1 – Q3 : 5,5 – 10). Le suivi médian a été de 2 ans (Q1 – Q3 : 5,5 – 10) et 98,3 % des patients (115/117) ont poursuivi le traitement pendant l'étude.

Concernant la durée passée à l'extérieur, elle était de 7,4 heures en médiane par semaine à l'inclusion. Cette durée a été augmentée de 1,85 heures lors de la semaine 1 (IC_{95%} [-0,07 ; 3,78]) et de 6,14 heures lors de la semaine 5 (IC_{95%} [3,6 ; 16,6]).

La qualité de vie mesurée par le questionnaire EPP-QOL était de 30,6 % en médiane à l'inclusion. Le pourcentage médian d'augmentation du score de qualité de vie a été de 14,01 % (IC_{95%} [4,53 ; 23,50]) et selon les auteurs, cet effet du traitement a augmenté avec l'âge (β = 0,38 ; IC_{95%} [0,17 ; 0,59]).

Concernant les réactions phototoxiques, le nombre médian était de 2,0 réactions à l'inclusion. Le nombre de réactions phototoxiques a augmenté de 0,62 points pendant le traitement ([0,13 – 1,10] et une association positive avec l'intensité lumineuse a été retrouvée (β = -0,01 ; IC_{95%} [0,17 ; 0,59]). La durée médiane des réactions phototoxiques était de 56,0 heures à l'inclusion (Q1 – Q3 : 48,0 – 72,0) et ne semblait pas impactée par le traitement par afamélanotide (β = -0,67 ; IC_{95%} [-11,33 ; 9,98]).

Enfin le score médian de douleur était de 6,0 (sur une échelle de 0 à 10). La diminution médiane de ce score a été de 0,85 points (IC_{95%} [-1,43 ; -0,26]) et la diminution du score était associée négativement à la l'âge (β = -0,04 ; IC_{95%} [-0,06 ; -0,02]).

Les données de tolérance rapportent que 88,9 % des patients (104/117) ont eu au moins un événement indésirable. Les plus fréquents étaient les nausées (11,4 %), l'asthénie (9,7 %) et les céphalées (8,4 %). Un manque d'efficacité a été rapporté pour 7,2 % des patients. Aucun

²⁰ Wensink D. et al. Association of Afamelanotide With Improved Outcomes in Patients With Erythropoietic Protoporphyrria in Clinical Practice. JAMA Dermatology. Brief report. Published online March 18, 2020

événement indésirable graves n'a été considéré comme lié au traitement et aucun naevus mélanocytaire n'a été rapporté.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription aux collectivités de la spécialité **SCENESSE (afamélanotide) 16 mg, implant**, dans son AMM obtenue en décembre 2014 en prévention de la phototoxicité chez les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE), repose principalement sur les résultats de l'étude pivot CUV039, une étude menée aux Etats-Unis, qui a comparé SCENESSE (afamélanotide) au placebo, ainsi que sur des données en conditions réelles d'utilisation issues d'une étude post-autorisation (CUV-PASS) et d'études observationnelles menées en Suisse et en Italie dans le cadre d'un usage dérogatoire avant l'AMM ainsi qu'au Pays-Bas en post-AMM.

Pour rappel, le développement de SCENESSE (afamélanotide) a été marqué par la difficulté de mettre en place des études cliniques permettant de démontrer le bénéfice du traitement compte tenu principalement de conduites d'évitement solaires développées par les patients (ce qui limite le nombre d'évènements phototoxiques) mais également des particularités de la maladie en termes de rareté et de variations saisonnières et géographiques des symptômes. Des manquements aux bonnes pratiques cliniques - BPC (défauts importants de remplissage du carnet patient, changements dans les plans d'analyses statistiques dont certains post-hoc, imprécisions sur le calcul des effectifs à inclure etc.) ont également été relevés par l'EMA lors d'une inspection dans le cadre de la procédure d'AMM concernant les études CUV029 et CUV030 initialement soumises ce qui a conduit à ne pas considérer les résultats. Compte tenu de l'ensemble de ses difficultés, l'EMA a octroyé à cette spécialité une AMM sous circonstances exceptionnelles accompagnée de plusieurs mesures additionnelles de minimisation des risques et de l'obligation de réaliser une étude rétrospective post-autorisation associée à un registre afin notamment de caractériser son profil de tolérance à long terme. A ce jour, le traitement par SCENESSE (afamélanotide) est pris en charge de manière classique ou dérogatoire dans certains pays européens. Depuis l'octroi de l'AMM en décembre 2014, aucune demande de remboursement n'ayant été sollicitée en France, les patients français n'ont ni pu bénéficier du traitement ni pu participer à l'étude post-autorisation.

■ Etude pivot CUV039

L'étude CUV039 est une étude clinique de phase III, de supériorité, randomisée, contrôlée versus placebo, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'afamélanotide pour permettre aux patients atteints de PPE de s'exposer à la lumière du soleil sans douleur ni réaction phototoxique pendant 6 mois.

Au total, 94 patients ont été randomisés. Parmi eux, 93 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de traitement (48 patients dans le groupe afamélanotide et 46 patients dans le groupe placebo). Enfin, 89 patients (46 dans le groupe afamélanotide et 43 dans le groupe placebo) avaient des données évaluables dans le carnet de suivi journalier, correspondant à la population ITT pour l'analyse de l'exposition au soleil et de la phototoxicité soit 95% de l'effectif initial randomisé. Concernant l'évaluation de la qualité de vie, 90 patients (47 dans le groupe afamélanotide et 43 dans le groupe placebo) avaient des données évaluables constituant la population ITT pour l'analyse de la qualité de vie.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables entre les groupes à l'inclusion. Il s'agissait principalement de patients caucasiens (97 %) âgés d'environ 40 ans en moyenne. La majorité des patients avaient une maladie de sévérité modérée à sévère (76 %) avec comme symptômes habituels en cas d'exposition au soleil des brûlures (56 %) et un prurit (15 %). A noter qu'une majorité de patients (n = 80 ; 89%) avaient utilisé du bêta-carotène avant l'inclusion dans l'étude dont 56 (70%) n'avaient pas répondu au traitement. Toutefois, il est à noter que l'histoire de la maladie (diagnostic, nombre de crises...) de même que les antécédents de traitement (préventifs ou symptomatiques) n'ont pas été documentés avec précision.

L'afamélanotide, dosé à 16 mg par implant, était administré par voie sous cutanée à l'inclusion puis tous les deux mois (J60 et J120), conformément à la posologie validée par son AMM.

➤ **Efficacité**

Le critère de jugement principal d'efficacité était la durée totale (pendant la période de traitement de 6 mois), par patient, d'exposition au soleil entre 10h et 18h sans ressentir de douleur. Cette durée a été de 69,4 heures en médiane (min – max : 0 – 650,4) dans le groupe afamélanotide et de 40,8 heures (min – max : 0 – 224,0) dans le groupe placebo. La différence de durée d'exposition médiane de 24,0 heures en faveur du groupe afamélanotide était statistiquement significative au risque d'erreur alpha 5 % (IC_{95%} [0,3 ; 50,3] ; p = 0,044).

Les critères de jugements secondaires en termes de durées totales médianes d'exposition au soleil entre 10h et 18h avec une douleur absente ou modérée, entre 10h et 15h sans douleur ou entre 10h et 18h indépendamment de la douleur ressentie ainsi que sur le nombre et la sévérité des crises phototoxiques sont considérés comme exploratoires en l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha due à la multiplicité des tests. Aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ces critères.

En termes de qualité de vie, les résultats ont suggéré la supériorité du groupe afamélanotide sur la qualité de vie objectivée par le questionnaire spécifique EPP-QOL développé par le laboratoire, toutefois ce questionnaire n'est pas validé à ce jour et ces résultats sont également exploratoires.

➤ **Tolérance**

Les données de tolérance issues des études cliniques ont mis en évidence comme principaux événements indésirables associés à l'afamélanotide : des céphalées et des nausées comme EI fréquents ainsi que des douleurs abdominales et dorsales, des réactions au site d'injection (douleur, hématome, érythème...), des modifications de la pigmentation cutanée (hyperpigmentation, dyschromie du site d'administration...). Peu de ces EI étaient sévères ou graves. Aucun EI n'a entraîné la sortie des études ou le décès du patient. Quelques naevus dysplasiques ont été rapportés. Le risque de mélanome n'a pas été retrouvé dans les études mais devrait être suivi dans le cadre du plan de gestion des risques compte tenu du manque de données à long terme.

► **Données d'utilisation**

L'étude post-autorisation CUV-PASS demandée par l'EMA dans le cadre de l'octroi de l'AMM sous circonstances exceptionnelles est une étude observationnelle, multicentrique, menée en ouvert, rétrospective, associée à un registre de patients atteints de PPE et éligibles à un traitement par SCENESSE. L'étude a débuté en juin 2016 et est toujours en cours. Elle est réalisée dans 10 centres experts dans la prise en charge de la PPE en Allemagne, Autriche, Italie et aux Pays-Bas.

Les objectifs principaux sont de recueillir les données relatives à la tolérance à long-terme de SCENESSE et d'évaluer le respect des mesures de minimisation des risques par les prescripteurs. Au total, 270 patients inclus dans le registre et traités par SCENESSE, dont 91 patients (33,7 %) l'avaient déjà reçu dans le cadre d'un essai clinique ou d'un usage compassionnel.

Les résultats de tolérance sont en ligne avec ceux retrouvés dans les études cliniques retrouvant principalement des céphalées, des nausées et de la fatigue ainsi que des changements pigmentaires et des réactions au site d'administration.

Les résultats d'efficacité ont rapporté qu'une majorité des patients (63,7 %) a reçu entre 3 et 4 doses dans une année calendaire. La qualité de vie, objectivée par le questionnaire EPP-QOL a été augmentée par rapport à l'inclusion.

Concernant les mesures de minimisation des risques, elles ont semblé être respectées dans l'ensemble (pas d'utilisation hors AMM, pas d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante, examen physique et dermatologique complet pour tous les patients avant l'instauration du traitement et seulement 4 erreurs d'administration).

Une étude observationnelle rétrospective a également été réalisée en 2014 sur une cohorte prospective de patients atteints de PPE et traités par SCENESSE en Suisse (1 centre à Zurich) et en Italie (1 centre à Rome) dans le cadre d'un usage compassionnel entre 2006 et 2014. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'afamélanotide chez des patients traités en Italie et en Suisse sur une longue durée.

Au total, 115 patients ont été traités par SCENESSE (afamélanotide) dont 72 en Italie, 42 en Suisse et 1 patient dans les deux pays. Parmi ceux-ci, 32 patients suisses (74 %), ont été traités pendant plus de 8 ans (en comptabilisant la durée de traitement dans les études cliniques) et 54

patients italiens (74%), ont été traités pendant 6 ans. Le nombre d'implants administrés par patient et par année était en moyenne de 4,4 (ET = 1,6) dans le centre Suisse et de 2,6 (ET = 1,6), dans le centre Italien.

Parmi les 73 patients Italiens et les 43 patients suisses, à la date d'analyse, respectivement 18 patients (25 %) et 9 (21 %) avaient arrêté le traitement par afamélanotide dont seulement 2 et 1 pour cause d'inefficacité.

Les principaux EI rapportés étaient des nausées, des céphalées, une asthénie et des réactions au site d'administration. A noter que 2 patients ont développé un naevus mélanocytaire, apparaissant 2,5 et 5 ans après la première dose d'afamélanotide.

Enfin, une seconde étude observationnelle longitudinale prospective a été menée aux pays Bas après l'AMM de SCENESSE entre juin 2016 et septembre 2028.

Au total, 117 patients ont reçu l'afamélanotide et ont été inclus. Il s'agissait de femmes dans 50,4 % des cas, d'âge moyen 43 ans.

Les résultats d'efficacité suggèrent une bonne adhérence au traitement (les patients ont reçu 8 implants en médiane sur une durée de suivi médian de 2 ans et 98,3 % d'entre eux ont poursuivi le traitement pendant toute la durée de l'étude), une durée passée à l'extérieur augmentée de 6,14 heures par semaine (IC_{95%} [3,6 ; 16,6 ; soit un gain d'environ 52 minutes par jour) et une qualité de vie améliorée (questionnaire EPP-QOL ; + 14 % ; IC_{95%} [4,53 ; 23,50]) à la semaine 5.

Les événements indésirables les plus fréquents étaient les nausées (11,4 %), l'asthénie (9,7 %) et les céphalées (8,4 %). Aucun événement indésirable graves n'a été considéré comme lié au traitement et aucun naevus mélanocytaire n'a été rapporté.

■ Discussion

Au total, compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de SCENESSE (afamélanotide) par rapport au placebo sur la durée d'exposition au soleil sans douleur entre 10h et 18h pendant 6 mois (critère de jugement principal) dans une étude randomisée, menée en double aveugle chez 94 patients atteints de PPE,
- de la quantité d'effet jugée modeste ($\Delta = 24h$, IC_{95%} [0,3 – 50,3] ; $p = 0,044$), équivalent à un gain médian journalier d'exposition au soleil de 8 minutes sur les 6 mois de traitement,
- de l'absence de démonstration de la supériorité de SCENESSE par rapport au placebo sur les autres critères de jugement secondaires cliniques d'efficacité (durée d'exposition avec douleur mineure ou indépendamment de la douleur, nombre et sévérité des crises phototoxiques) considérés comme exploratoires en l'absence de contrôle du risque alpha lié à la multiplicité des tests,
- de l'absence de données d'efficacité sur les complications hépatiques (calculs biliaires, cholestase, cirrhose) qui surviennent toutefois chez une faible proportion de patients atteints de PPE,
- des limites méthodologiques de l'étude pivot limitant la robustesse des résultats notamment les doutes concernant le maintien de l'aveugle considérant l'hyperpigmentation cutanée pour les patients sous afamélanotide, l'absence de données sur l'exposition à la lumière extérieure indirecte ou à la lumière artificielle et sur le recours aux filtres solaires ainsi que le manque d'informations sur les antécédents de traitements et l'histoire de la maladie,
- des données de qualité de vie exploratoires, objectivées par le questionnaire EPP-QOL développé spécifiquement par CLINUVEL pour les études cliniques de SCENESSE (afamélanotide) et non validé à ce jour, mais qui suggèrent néanmoins une amélioration durant les 6 mois de traitement,
- des données de tolérance, marquées principalement par des céphalées et des nausées fréquentes, par des réactions au site d'administration et des modifications de la pigmentation cutanée ainsi que par l'apparition de quelques naevus mélanocytaires,
- de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme dans les études cliniques,
- et des données en conditions réelles d'utilisation issues de l'étude post-autorisation CUV-PASS et de deux autres études observationnelles menées en Europe, qui, malgré les limites méthodologiques inhérentes à ce type d'étude, confirment la bonne de SCENESSE

(afamélanotide) ainsi que son efficacité, notamment en termes d'adhérence au traitement et de qualité de vie, avec un recul pouvant aller jusqu'à 8 ans, il est attendu un impact supplémentaire de SCENESSE (afamélanotide) sur la qualité de vie des patients atteints de protoporphyrine érythropoïétique (PPE). En conséquence, SCENESSE (afamélanotide) apporte une réponse partielle au besoin médical non couvert identifié.

A noter que la Commission s'étonne que le risque de mélanome ne soit pas intégré au PGR en tant que risque important potentiel compte tenu de son mécanisme d'action et de l'absence de données de tolérance à long terme.

07.6 Programme d'études

A la date de l'évaluation, aucune étude susceptible de donner lieu à une extension d'indication ou une modification de la population de SCENESSE (afamélanotide) n'est en cours dans l'indication de la protoporphyrine érythropoïétique (PPE) ou dans toute autre indication.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE^{12,13,15}

La prise en charge repose sur les mesures préventives de l'exposition à la lumière (photoprotection par le port de vêtements longs, écrans solaires minéraux etc...), la réduction des taux de protoporphyrine (réduction de l'érythropoïèse par transfusion ou administration de cholestyramine) et la prévention de la progression de l'atteinte hépatique vers une insuffisance hépatique. Il n'existe pas de traitement étiopathogénique de la protoporphyrine érythropoïétique.

L'utilisation de caroténoïdes de synthèse (bêta-carotène) à une dose variant de 60 à 300 mg /j selon l'âge était parfois envisagée mais a été abandonnée du fait d'une efficacité insuffisante et des effets secondaires oculaires possibles. D'autres traitements associant la vitamine C, la N-Acétylcystéine, le Ramipril la dihydroacétone ont été proposés mais leur efficacité n'a pas été démontrée. La photothérapie UVB à spectre étroit (311 nm) montre une certaine efficacité mais son utilisation reste limitée en raison de l'hétérogénéité de la couverture nationale et du risque de cancer cutané.

La maladie hépatique étant un des risques majeurs de la PPE, un suivi régulier de la fonction hépatique est essentiel. Des érythraphères, l'administration d'hydroxyurée (hors-AMM) pour inhiber la myélopoïèse et la transplantation hépatique peuvent être envisagées dans le traitement des cas sévères avec atteinte hépatique. Devant le risque de récurrence de la maladie qui est d'environ de 60 à 70 % à 10 ans, une greffe de moelle (seul traitement potentiellement curatif) peut être envisagée bien que soit rapport bénéfice/risque ne soit pas démontré à ce jour.

Place de SCENESSE (afamélanotide) dans la stratégie thérapeutique :

Prenant en compte dans ce contexte de maladie rare et grave :

- l'absence d'alternative thérapeutique en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE,
- et l'apport de l'afamélanotide dans la prise en charge, notamment en termes de qualité de vie et de maintien sous traitement (jusqu'à 8 ans), objectivés par trois études observationnelles européennes réalisées dans des pays où le produit est disponible,

La Commission considère que SCENESSE (afamélanotide), seul médicament disposant d'une AMM en prophylaxie des crises phototoxiques liées à la protoporphyrine érythropoïétique (PPE) représente le traitement médicamenteux de 1^{ère} intention dans cette situation.

La Commission souligne que :

- ce médicament doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes formés à son utilisation et exerçant dans des centres de référence et de compétence de porphyrie,
- le recul en termes d'efficacité et de tolérance reste limité dans les études cliniques, ce médicament n'ayant pas été évalué sur une durée supérieure à 2 ans,
- il est recommandé que chaque patient conserve ses mesures de protection solaire habituelles afin de gérer sa phototoxicité liée à la PPE, et selon son phototype (échelle de Fitzpatrick), tout au long du traitement par ce médicament.
- selon le RCP « l'afamélanotide peut entraîner un noircissement des lésions pigmentaires préexistantes du fait de son effet pharmacologique. Un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau. Si les modifications de la peau relevées sont compatibles avec un cancer de la peau ou un état précancéreux, ou semblent ambiguës pour le spécialiste de la porphyrie, une consultation chez un dermatologue doit être envisagée. L'objectif est de détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV et détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes ».

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

► La protoporphyrie érythropoïétique (PPE) est responsable de douleurs intenses liées à la phototoxicité, de lésions séquellaires cutanées et de mesures d'évitement solaires impactant fortement la qualité de vie de patients. L'impact sur la qualité de vie associée à la phototoxicité a été fortement relayé par les associations de patient.

► SCENESSE (afamélanotide) entre dans le cadre d'un traitement préventif des crises phototoxiques liées à la protoporphyrie érythropoïétique (PPE).

► Bien que l'efficacité ait été jugée modeste dans l'étude pivot, le rapport efficacité/effets indésirables est important au regard des données en conditions réelles d'utilisation suggérant une amélioration de la qualité de vie et un recul important de maintien sous traitement,

► Il n'existe pas d'alternative à SCENESSE (afamélanotide) en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE (cf. paragraphe 05 du présent avis).

► En l'absence d'alternative thérapeutique et malgré les faiblesses de la démonstration de son efficacité, SCENESSE (afamélanotide) représente le traitement médicamenteux prophylactique de 1^{ère} intention des crises de phototoxicité liées à la PPE (cf. paragraphe 08 du présent avis).

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'impact significatif de la PPE sur la qualité de vie des patients,
- de sa très faible prévalence,
- de l'absence d'alternative thérapeutique en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation,
- de la démonstration de la supériorité de SCENESSE (afamélanotide) par rapport au placebo sur la durée d'exposition au soleil sans douleur entre 10h et 18h pendant 6 mois (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet jugée modeste,

- d'un impact potentiel sur le parcours de soins/et ou de vie sur la base des données observationnelles européennes (données de qualité de vie et recul en termes de maintien sous traitement jusqu'à 8 ans) mais non démontré faute de donnée à valeur démonstrative,
 - des modalités d'administration de SCENESSE (afamélanotide), impliquant une visite au centre de référence tous les 2 mois,
 - et de la réponse partielle au besoin médical non couvert identifié,
- SCENESSE (afamélanotide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SCENESSE (afamélanotide) est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de SCENESSE (afamélanotide) par rapport au placebo sur la durée d'exposition au soleil sans douleur entre 10h et 18h pendant 6 mois (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet jugée modeste (gain médian d'exposition de 24h sur 6 mois soit environ 8 minutes par jour) dans une étude randomisée, menée en double aveugle chez 94 patients atteints de PPE,
- des données en conditions réelles d'utilisation qui, sous réserve des limites inhérentes à ce type d'étude, ont suggéré l'efficacité de l'afamélanotide en termes d'exposition au soleil (gain maximal suggéré de 52 minutes par jour), de qualité de vie et de maintien sous traitement (jusqu'à 8 ans),
- de l'absence d'alternatives en prévention des crises phototoxiques liées à la PPE et donc du besoin médical considéré comme non couvert dans cette situation,

et malgré :

- l'absence de données robuste d'efficacité et de tolérance à long terme dans les études cliniques,
- le caractère exploratoire et non démonstratif des critères de jugements de qualité de vie dans l'étude pivot, ce qui est particulièrement regrettable dans cette maladie,

la commission de la Transparence considère que SCENESSE (afamélanotide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique des patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE).

09.3 Population cible

La population cible de SCENESSE (afamélanotide) est représentée par les patients adultes atteints de protoporphyririe érythropoïétique (PPE).

Selon les estimations nationales les plus récentes²¹, la prévalence et l'incidence de la PPE en France sont estimées à 0,46 /100 000 personnes et 0,006/100 000 personnes.

Après extrapolation à la population adulte française²¹ (52 641 954 personnes âgés de 18 ans ou plus en France au 1er janvier 2020), 242 patients seraient atteints de protoporphyririe érythropoïétique en France. Le nombre de nouveaux patients serait quant à lui estimé entre 3 et 6 nouveaux patients chaque année.

²¹ INSEE. Population totale par sexe et âge au 1er janvier 2020, France. Bilan démographique 2019. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926>

La population cible prévalente de SCENESSE (afamélanotide) serait donc d'environ 240 patients adultes.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu du risque de mésusage, notamment lié à son mécanisme d'action, la Commission rappelle que SCENESSE (afamélanotide) doit être prescrit uniquement par des médecins spécialistes formés à son utilisation et exerçant dans des centres de référence et de compétence de porphyrie.

► Autres demandes

La Commission rappelle qu'un examen régulier de la peau de l'ensemble du corps (tous les 6 mois) est recommandé pour surveiller toutes les lésions pigmentaires et autres anomalies de peau. L'objectif est de détecter précocement tout cancer de la peau et états précancéreux induits par une exposition aux UV et détecter et surveiller les modifications des lésions pigmentaires, pour permettre ainsi une détection précoce des mélanomes.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 27 mai 2020 Date d'adoption : 3 juin 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes	Oui (AFMAP - Association Française des Malades Atteints de Porphyries)
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>SCENESSE 16 mg, implant</u> Boîte de 1 flacon en verre (34009 550 588 1 6)
Demandeur	CLINUVEL EUROPE LIMITED
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 décembre 2014 AMM sous circonstances exceptionnelles accompagnée : - d'une restriction d'utilisation aux médecins spécialistes exerçant dans des centres de porphyrie et formés par le titulaire de l'AMM, - de mesures additionnelles de minimisation des risques (information et formation des médecins prescripteurs) - d'une demande d'étude rétrospective post-autorisation associée à la mise en place d'un registre afin d'évaluer d'une part l'efficacité et la sécurité d'utilisation à long terme de SCENESSE (afamélanotide) et d'autre part le respect des recommandations de minimisation des risques par les prescripteurs. PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date d'octroi : 8 mai 2008) Médicament orphelin (08/05/2008) Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Code ATC	D02BB2