



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 OCTOBRE 2020

5-fluorouracile
TOLAK 40 mg/g, crème

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à EFUDIX 5 % (5-fluorouracile), crème

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions). Cette technique, agressive et douloureuse, ne peut être utilisée en cas de lésions multiples.

La photothérapie dynamique utilisant un agent sensibilisant est une alternative à la cryothérapie, en particulier si les lésions sont multiples, de sévérité légère à modérée (non-hyperkératosiques) et siègent sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopecique, car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Les agents sensibilisants ayant une

AMM dans cette indication sont le chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA, crème) et l'acide 5-aminolévulinique (EFFALA emplâtre et AMELUZ gel, non commercialisés).

Dans cette situation clinique, METVIXIA est une alternative à la cryothérapie de première intention.

Les autres alternatives à la cryothérapie en cas de lésions multiples sont le 5-fluorouracile (5-FU) en topique (EFUDIX 5 %), l'imiquimod (ALDARA) et la dermabrasion mécanique. Le diclofénac (SOLARAZE) n'est pas recommandé en l'absence de démonstration valide de son efficacité par rapport au 5-FU et à la cryothérapie (Avis du 16/12/2009). Le laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

Lorsque les lésions sont de grande taille la chirurgie est parfois utilisée, éventuellement suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue.

Place du médicament

TOLAK 40 mg/g crème (5-FU, 4 %, 1 application/jour) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de disparition complète des lésions avec une quantité d'effet importante. Toutefois sa non-infériorité par rapport à l'autre spécialité à base du même principe actif actuellement utilisée (EFUDIX 5 % crème, 5-FU 5 %, 2 applications/jour) n'a pas été démontrée. Par ailleurs, il n'a pas été démontré une meilleure tolérance de TOLAK comparée à celle d'EFUDIX.

On ne dispose pas de données ayant comparé TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème aux autres alternatives disponibles.

La Commission de la transparence considère que TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples de kératose actinique, non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte. Toutefois, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles, dont le 5-FU 5 % (faute de démonstration de sa non-infériorité versus ce traitement).

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	TOLAK 4 % est indiqué dans le traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte.
SMR	FAIBLE
ASMR	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - sa supériorité démontrée versus placebo en termes de disparition complète des lésions (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet importante, - l'absence de démonstration de sa non-infériorité par rapport à une autre spécialité à base du même principe actif, le 5-fluorouracile (5-FU) (EFUDIX 5 %, crème) en termes de disparition complète des lésions (critère de jugement principal) dans les conditions de réalisation de l'étude, - l'absence de démonstration robuste d'une meilleure tolérance comparée à celle du 5-FU 5 % alors que celle-ci était attendue compte tenu de la réduction du nombre d'applications quotidiennes (1 avec TOLAK versus 2 avec EFUDIX) et la réduction du dosage de 5-FU (4 % versus 5 %), <p>la Commission de la transparence considère que TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EFUDIX 5 % (5-FU), crème.</p>
ISP	Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TOLAK 40 mg/g crème (5-FU, 4 %, 1 application/jour) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de disparition complète des lésions avec une quantité d'effet importante. Toutefois sa non-infériorité par rapport à l'autre spécialité à base du même principe actif actuellement utilisée (EFUDIX 5 % crème, 5-FU 5 %, 2 applications/jour) n'a pas été démontrée. Par ailleurs, il n'a pas été démontré une meilleure tolérance de TOLAK comparée à celle d'EFUDIX.</p> <p>On ne dispose pas de données ayant comparé TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème aux autres alternatives disponibles.</p> <p>La commission de la Transparence considère que TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples de kératose actinique, non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte. Toutefois, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles, dont le 5-FU 5 % (faute de démonstration de sa non-infériorité versus ce traitement).</p>
Population cible	Entre 0,5 et 2,7 millions de patients. Cette population est probablement surestimée dans la mesure où la totalité de cette population n'est pas susceptible d'être traitée par TOLAK 40 mg/g (5-FU).

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription pour la spécialité TOLAK 40 mg/g (5-fluorouracile ou 5-FU), crème sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

TOLAK 40 mg/g (5-FU 4 %) a obtenu le 12/11/2019 une AMM dans « le traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte ». La demande du laboratoire concerne uniquement les patients ayant moins de 25 lésions. Toutefois, s'agissant d'une première inscription, la Commission doit se prononcer dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

Parmi les alternatives disponibles, on dispose déjà d'une spécialité de 5-FU sous forme de crème dosée à 5 % (EFUDIX) pour laquelle la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) restait important dans le traitement des kératoses actiniques préépithéliomateuses lors de son dernier renouvellement d'inscription (avis du 07/10/2015). Les deux spécialités diffèrent par leur concentration en principe actif mais aussi leur posologie : 1 application par jour pour TOLAK (5-FU) et 1 à 2 applications par jour pour EFUDIX (5-FU).

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TOLAK est indiqué dans le traitement topique des lésions de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte. »

03 POSOLOGIE

« Posologie

TOLAK doit être appliqué une fois par jour en quantité suffisante pour couvrir toute la zone de peau affectée du visage et/ou des oreilles et/ou du cuir chevelu sur laquelle des lésions de kératose actinique (KA) ont été identifiées. Il doit être appliqué en couche fine, en utilisant le bout des doigts pour masser doucement le médicament afin de le faire pénétrer de manière uniforme dans la peau.

Dans le cadre de l'évaluation des options pour le traitement des lésions récurrentes, le médecin doit tenir compte du fait qu'un traitement répété par TOLAK en cas de récurrence n'a pas été formellement évalué. Dans les études cliniques, l'intervalle entre le traitement initial et le retraitement par TOLAK allait de 7 à 13 mois (moyenne : 9,4 mois). Le nombre de retraitements par TOLAK est laissé à la discrétion du médecin responsable du traitement.

Durée de traitement

Appliquer TOLAK pendant une période de 4 semaines selon la tolérance.

Le développement d'une réponse inflammatoire est associé à l'action pharmacologique du 5-FU sur les cellules de KA dysplasiques. La manifestation clinique de la réponse se caractérise par des réactions cutanées locales telles qu'un érythème, une desquamation, une formation de croûtes, un prurit, une sensation de brûlure, un œdème et des érosions (voir rubrique 4.8). Ces réactions locales sont généralement légères à modérées, atteignant un pic d'intensité à la quatrième semaine de traitement. Elles sont passagères et disparaissent en 2 à 4 semaines après la fin du traitement (voir également le schéma normal de réponse à la rubrique 4.4).

En cas de gêne sévère au cours du traitement ou de réactions cutanées durant plus de 4 semaines, un traitement symptomatique (tel qu'un émollient ou des corticoïdes topiques) doit être proposé.

L'effet thérapeutique peut être évalué environ 4 semaines après la fin du traitement.

Mode d'administration

Avant l'application de TOLAK, il convient de laver, rincer puis sécher les zones à traiter. Se laver soigneusement les mains après l'application de TOLAK crème (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de TOLAK dans la population pédiatrique. Aucune donnée n'est disponible concernant la population pédiatrique puisque les enfants ne souffrent pas de kératose actinique.

Population âgée

Aucune étude portant spécifiquement sur des patients âgés n'a été réalisée. D'après les résultats des études cliniques, aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients âgés (65 ans et plus) (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique et rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. »

04 BESOIN MEDICAL

Les kératoses actiniques (KA) sont des lésions précancéreuses cutanées résultant de la prolifération de kératinocytes atypiques. Ces lésions sont principalement liées à l'exposition aux rayons ultra-violet. L'apparition des lésions de KA peut donc être prévenue en évitant l'exposition aux ultra-violet (naturels ou artificiels) ou à d'autres facteurs déclenchant physiques ou chimiques (radiations ionisantes).

La KA est une maladie fréquente, dont la prévalence varie en fonction de facteurs principaux comme l'âge, le phototype ou encore d'autres facteurs de risques comme l'immunodépression, une profession en milieu extérieur. Elle survient le plus souvent chez les personnes de plus de 60 ans¹. Des données britanniques et irlandaises ont mis en évidence une prévalence de la KA de l'ordre de 19 à 24 % chez les plus de 60 ans².

Elle est en constante augmentation du fait du vieillissement de la population et son incidence double tous les 10 ans^{3,1}.

La KA prend la forme de petits méplats rouges, rugueux et squameux, qui sont ressentis comme des plaques de peau sèche. Des symptômes tels que saignements et douleurs peuvent être associés aux KA⁴. Les lésions visibles sont rarement isolées et il s'agit plus fréquemment de lésions multiples, visibles ou seulement palpables^{5,6,7}.

¹ Dermato-Info. Les kératoses actiniques -2019 <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-k%C3%A9ratose-actinique>. [dermato-info.fr https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-k%C3%A9ratose-actinique](https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-k%C3%A9ratose-actinique).

² Chetty, P., Choi, F. and Mitchell, T. Primary Care Review of Actinic Keratosis and Its Therapeutic Options: A Global Perspective. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2015;5:19–35.

³ C. Velter. Épidémiologie des kératoses actiniques-2019.

⁴ Cochrane. Interventions pour les kératoses actiniques- 2012 /fr/CD004415/interventions-pour-les-keratoses-actiniques./fr/CD004415/interventions-pour-les-keratoses-actiniques doi:10.1002/14651858.CD004415.pub2.

⁵ Ceilley, R. I. & Jorizzo, J. L. Current issues in the management of actinic keratosis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 68, S28-38 (2013).

⁶ Werner, R. N. et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2069–2079.

⁷ Stockfleth, E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:8–11.

La KA est un marqueur clinique visible d'un champ cutané endommagé consécutivement à une exposition chronique aux UV. Ce champ de cancérisation inclut également des lésions non visibles dont il faut tenir compte en raison de leur risque de progression vers un cancer cutané, incluant les carcinomes épidermoïdes invasifs (CEC ou SCC).

Le diagnostic est généralement clinique, néanmoins des signes tels qu'une ulcération, une érosion ou une extension rapide doivent faire suspecter la transformation en carcinome épidermoïde invasif et nécessiter la réalisation d'une biopsie.

La classification de Fitzpatrick⁸ définit le type de peau (phototype) en fonction de la couleur des cheveux, de la teinte de la peau, de la fréquence des coups de soleil et du type de réaction au bronzage (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Classification de Fitzpatrick

Phototype	Caractéristiques
I	Brûle très vite Ne bronze pas Peau très claire, souvent avec des taches pigmentées, cheveux roux ou blonds clairs, yeux clairs
II	Brûle vite Bronze très lentement Peau claire, cheveux blonds, yeux clairs, gris, bleus, verts
III	Brûle assez vite Bronze facilement Peau claire, cheveux blond foncé à châains, yeux souvent sombres
IV	Brûle parfois Bronze très bien Peau mate, cheveux et yeux foncés
V	Brûle rarement Bronze de manière intense Peau très mate
VI	Ne brûle jamais Peau très foncée à noire

Les types de peau I, II et III sont les plus sensibles. Les caractéristiques de la peau n'évoluent pas dans le temps malgré des expositions solaires répétées.

La classification d'Olsen⁹ catégorise la sévérité des lésions de KA en fonction de leur aspect à l'examen clinique (voir Tableau 2).

L'appréciation de la sévérité de la KA s'appuie également sur le nombre de lésions :

- faible (5 à 10 lésions)
- modérée (11 à 25 lésions)
- sévère (> 25 lésions).

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

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

⁸ Type de peau et l'index UV | Fondation contre le Cancer. <https://www.cancer.be/pr-vention/soleil-et-uv/type-de-peau/type-de-peau-et-l-index-uv>.

⁹ A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. - PubMed - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28536731>.

Tableau 2 : Classification d'Olsen

Grade	Caractéristiques
I	Lésions peu palpables, plates et roses sans signes d'hyperkératose
II	Lésions palpables moyennement épaisses
III	Lésions très épaisses et hyperkératosiques

La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions). Son efficacité est dépendante de l'opérateur¹⁰. Cette technique, agressive et douloureuse, ne peut être utilisée en cas de lésions multiples.

La photothérapie dynamique utilisant un agent sensibilisant est une alternative à la cryothérapie, en particulier si les lésions sont multiples, de sévérité légère à modérée et siègent sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique, car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Les spécialités à base d'agent sensibilisant sont :

- METVIXIA, crème (chlorhydrate d'aminolévulinique de méthyle)
- EFFALA, emplâtre (acide 5-aminolévulinique)¹¹ et
- AMELUZ, gel (acide 5-aminolévulinique)¹².

Le 5-FU en topique (EFUDIX), l'imiquimod (ALDARA) et la dermabrasion mécanique sont également des alternatives à la cryothérapie en cas de lésions multiples. Le diclofénac dispose d'une AMM dans le traitement local des KA mais il n'est pas recommandé par la Commission qui lui a attribué un SMR insuffisant en l'absence de démonstration valide de son efficacité par rapport au 5-FU et à la cryothérapie (Avis du 16/12/2009). Le laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

Lorsque les lésions sont de grande taille, la chirurgie est parfois utilisée, éventuellement suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue.

Par conséquent, le besoin médical est actuellement couvert par différentes thérapeutiques :

- **cryothérapie en cas de lésions peu nombreuses,**
 - **photothérapie dynamique avec agent sensibilisant, EFFUDIX (5-FU 5 %, crème), ALDARA et ZYCLARA (imiquimod) et dermabrasion en cas de lésions multiples,**
- ainsi que par le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation, le peeling chimique et la chirurgie (lésions de grande taille).**

¹⁰ Société Française de Dermatologie. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Argumentaire - Mai 2009. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2009;136:S189-S242.

¹¹ EFFALA : SMR important mais non remboursable et non commercialisé en France

¹² AMELUZ : SMR modéré mais non remboursable et non commercialisés en France.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de TOLAK 40 mg/g, crème sont les thérapeutiques utilisées dans le traitement des lésions de KA non hyperkératosique et non hypertrophique du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Traitements topiques					
EFUDIX 5 %, crème (5-fluorouracile) <i>Meda Pharma</i>	Kératoses actiniques préépithéliomateuses.	07/10/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
ALDARA 5 %, crème (imiquimod) <i>Meda Pharma</i>	Kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.	19/10/2016 (Modification des conditions d'inscription) 04/11/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui
ZYCLARA 3,75 %, crème (imiquimod) <i>Meda Pharma</i>	Traitement local des kératoses actiniques (KA) cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.	04/11/2015 (Inscription)	Faible	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge des KA cliniquement typiques, non hyperkératosiques, non hypertrophiques, visibles ou palpables, du visage ou du cuir chevelu dégarni chez l'adulte immunocompétent lorsque les autres traitements topique sont contre-indiqués ou moins appropriés.	Non
Photothérapie dynamique					
EFFALA 8 mg, emplâtre médicamenteux (acide 5-aminolévulinique) <i>Spirig Pharma</i>	Dispositifs à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.	06/03/2013 (Inscription)	Important	<u>ASMR IV</u> en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.	Non

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
METVIXIA 168 mg/g , crème (aminolévulinate de méthyle) <i>Galderma</i>	Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.	05/03/2014 (Renouvellement de l'inscription)	Modéré	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu (inscription : 08/02/2017)	Oui
AMELUZ 78 mg/g, gel (acide 5-aminolévulinique) <i>Biofontera</i>	Traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2)	03/02/2016 (Inscription)	Modéré	Dans la mesure où les données cliniques disponibles versus une crème d'aminolévulinate de méthyle n'ont pas mis en évidence d'avantage en termes d'efficacité ou de tolérance, AMELUZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>)	Non

SOLARAZE 3 %, gel (diclofénac, laboratoire ALMIRALL) dispose d'une AMM dans le traitement local des kératoses actiniques, toutefois, la Commission a considéré que son service médical rendu était insuffisant (avis du 16/12/2009). Par conséquent, cette spécialité ne peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres traitements non médicamenteux sont : la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique en cas de lésions peu nombreuses et de petite taille), la chirurgie (en cas de lésions de grande taille), le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation, le peeling chimique (avec de l'acide trichloracétique et/ou des produits similaires appliqués directement sur la peau).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TOLAK 40 mg/g (5-FU) sont :

- en cas de lésions peu nombreuses et de petites tailles : la cryothérapie.
- en cas de lésions nombreuses et/ou étendues : les médicaments cités dans le tableau et la dermabrasion, ainsi que la chirurgie (lésions de grande taille), le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation, le peeling chimique.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de l'évaluation :

Pays	Prise en charge	
	Oui/ Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	En cours
Suède	En cours	En cours
Norvège	En cours	En cours
Finlande	En cours	En cours
Danemark	En cours	En cours
Espagne	En cours	En cours
Italie	En cours	En cours

TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème dispose d'une AMM aux Etats-Unis.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de TOLAK 40 mg/g (5-FU 4 %) repose sur 3 études cliniques (non publiées) réalisées chez des adultes ayant au moins 5 lésions de KA non hypertrophique et non hyperkératosique sur le visage et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu :

- une étude de phase III (**HD-FUP3S-049**) de supériorité en termes de disparition complète des lésions versus placebo (véhicule), randomisée, en double aveugle et multicentrique ;
- une étude de phase III (**HD-FUP3B-048**) de supériorité en termes de disparition complète des lésions versus placebo (véhicule) et de non-infériorité versus EFUDIX (5-FU 5 %, crème), randomisée, en simple aveugle (investigateur masqué) ;
- une étude d'extension ouverte (**HD-FUP4LTS-050**) de 12 mois des études HD-FUP3B-048 et HD-FUP3B-049 ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes de récurrence chez les patients sans lésion à la fin des études initiales et la tolérance à long terme.

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau ayant comparé les différents types de traitement indiqués dans les KA sur des critères d'efficacité et de tolérance.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude HD-FUP3S-049 versus placebo

Référence	Etude HD-FUP3S-049 versus placebo
Clinicaltrials.gov	Etude non enregistrée
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de TOLAK 4 % (5-FU), crème par rapport au placebo (véhicule) en termes de disparition complète des lésions de KA chez des adultes ayant au moins 5 lésions de KA non hypertrophique et non hyperkératosique sur le visage et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu.

Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, versus placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 22 mai 2006 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 Octobre 2006 Etude réalisée dans 6 centres aux Etats-Unis (aucun patient français n'a été inclus)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Age ≥ 18 ans. ▪ Diagnostic clinique de KA ▪ ≥ 5 lésions de KA non traitées avant l'inclusion et identifiables cliniquement (palpables et/ou visibles à l'œil nu) sur le visage, et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu ; et ≥ 5 lésions KA dont le diamètre était supérieur ou égal à 4 mm. Les lésions KA devaient être cliniquement typiques non hypertrophiques et/ou non hyperkératosiques. Aucune des lésions KA ne devait dépasser 1 cm. ▪ Les femmes devaient avoir un test de grossesse négatif et accepter d'utiliser une forme efficace de contraception pendant la durée de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lésions de KA dans les zones de traitement qui étaient hyperkératosiques ou qui étaient cliniquement soupçonnées d'être un carcinome épidermoïde cutané. ▪ Traitement systémique par 5-FU ou tout traitement systémique de cancers dans les deux mois précédant l'inclusion. ▪ Lésions de KA traitées par d'autres traitements médicamenteux ou non (p. ex., cryothérapie ou photothérapie dynamique) dans la ou les zones concernées dans les deux mois précédant l'inclusion. ▪ Traitement par corticostéroïdes, immunosuppresseurs ou immunomodulateurs systémiques dans le mois précédent l'inclusion. ▪ Traitement par rétinoïdes ou corticostéroïdes topiques dans la ou les zones concernées dans le mois précédent l'inclusion. ▪ Traitement par des exfoliants contenant de l'acide glycolique et des exfoliants contenant des acides alpha-hydroxylés dans la ou les zones concernées dans les quatre semaines précédant l'inclusion. ▪ Traitement par des produits chimiques de peeling dans la ou les zones concernées dans les huit semaines précédant l'inclusion. ▪ Antécédents d'allergie à l'un des composants des traitements à l'étude. ▪ Patientes étant enceintes ou allaitantes.
Schéma de l'étude	Pendant 4 semaines, les patients devaient appliquer la crème une fois par jour, à la même heure chaque jour sur le visage et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu. Les patients avaient des visites de suivi après 1, 2 et 4 semaines de traitement. Puis, deux visites de suivi ont été réalisées à 2 et à 4 semaines après la fin de la prise du traitement.
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir pendant 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-FU 4 % en crème (TOLAK 4 %), ▪ Placebo : crème sans principe actif <p><u>Traitements concomitants :</u> Les vitamines et compléments minéraux étaient autorisés. Les traitements chroniques autorisés utilisés depuis l'inclusion ainsi que les traitements prophylactiques (comme les vaccins) étaient également autorisés.</p>
Critère de jugement principal	Pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions de KA 4 semaines après l'arrêt du traitement ¹³ (soit à la semaine 8).
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement exploratoires car non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de disparition partielle des lésions définie par une réduction ≥ 75 % des lésions, 4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude (soit à la semaine 8). ▪ Pourcentage de variation du nombre de lésions, 4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude (soit à la semaine 8).

¹³ Les patients ayant au moins une lésion dans les zones traitées ont été identifiés comme étant en échec du traitement. La période d'évaluation (4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude) a été choisie pour permettre une atténuation des événements indésirables locaux associés à l'application locale de 5-FU. Ainsi, l'évaluation des lésions KA 4 semaines après la fin du traitement permet une évaluation plus précise des lésions résiduelles.

Taille de l'échantillon	<p>En retenant comme hypothèse d'efficacité, un pourcentage de disparition complète des lésions chez 80 % des patients avec le 5-FU 4 % et de 15 % avec son véhicule, un échantillon d'au moins 40 patients dans chaque groupe a été estimé nécessaire pour démontrer la supériorité du 5-FU 4 % au seuil de significativité bilatéral de 0,05 et un niveau minimal de puissance de 95 %.</p> <p>En tenant d'un pourcentage d'arrêt prématuré de l'étude de 20 %, environ 100 patients devaient être inclus dans l'étude, équirépartis entre chaque groupe.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Population ITT</u> (Intention de traiter) : ensemble des patients randomisés dans l'étude, analysés en fonction du traitement pour lequel ils ont été randomisés. ▪ <u>Population PP</u> (Per Protocol) : sous-ensemble de la population ITT : ensemble des patients sans violation majeure de protocole susceptible d'avoir un impact significatif sur les résultats de l'étude. <p>En analyse Per Protocol, les déviations majeures de protocole retenues ont été un défaut d'utilisation du traitement à l'étude et des absences ou retards aux visites de suivi.</p> <p>Méthode d'analyse</p> <p>Les analyses des critères de jugement principal et secondaires ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT). Des analyses secondaires ont été effectuées sur la population PP. Les analyses de la tolérance ont été effectuées sur la population PP. Des tests bilatéraux ont été effectués en utilisant un niveau de signification de 0,05.</p> <p>L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié par centre d'analyse. Concernant les critères de jugement secondaires, le premier d'entre eux relatif au taux de disparition partielle des lésions a été analysé de façon identique au critère principal (i.e. le taux de disparition complète) via un test de CMH. Pour le second relatif au pourcentage de variation du nombre de lésions, deux approches l'une paramétrique, l'autre non-paramétrique ont été appliquées pour tester l'hypothèse de supériorité.</p> <p>La méthode paramétrique comparant les deux groupes de traitement a consisté en une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs : le traitement et le centre d'analyse. L'hypothèse de normalité requise par cette méthode a été testée par le test de Wilk-Shapiro au niveau de signification de 0,01.</p> <p>La méthode non-paramétrique a procédé de même (ANOVA à 2 facteurs) après transformation des données en rangs. En l'absence de normalité, cette méthode doit être privilégiée.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 100 patients ont été inclus dans l'étude, dont 50 dans le groupe 5-FU 4 % et 50 dans le groupe placebo.

Sur les 100 patients inclus, 17 ont arrêté prématurément la phase de traitement, dont 15 étaient issus du groupe 5-FU 4 %. Dans le groupe 5-FU 4 %, la principale raison d'arrêt du traitement a été la survenue d'événements indésirables (n = 11). Dans le groupe placebo, 2 patients ont arrêté le traitement en raison de la survenue d'événements indésirables.

Sur les 50 patients du groupe 5-FU 4 %, 46 patients ont terminé la phase de suivi postérieure à l'arrêt du traitement et 4 l'ont arrêté prématurément.

Parmi les 50 patients du groupe placebo, 47 patients ont poursuivi la phase de suivi postérieure à l'arrêt du traitement parmi lesquels 46 l'ont terminé.

Les effectifs des différentes populations d'analyse sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Populations d'analyses (étude HD-FUP3S-049)

	5-FU 4 %	Placebo	Total
Nombre de patients inclus, n	50	50	100
Population ITT	50	50	100
Population PP	43	44	87
Population Tolérance	49	50	99

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 4)

Les patients étaient majoritairement de phototype II et III selon la classification de Fitzpatrick. Environ la moitié des patients avaient une KA modérée (11 à 25 lésions), les autres patients se répartissant dans les 2 autres catégories, KA faible et KA sévère, dans des proportions similaires.

Tableau 4 : Caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (étude HD-FUP3S-049)

	5-FU 4 % N = 50	Placebo N = 50
Age, années		
Moyenne (ET)	67,9 (11,7)	66,9 (11,7)
Médiane (min ; max)	70,7 (44,7 ; 85,1)	68,7 (33,5 ; 87,8)
Sexe, n (%)		
Homme	39 (78)	46 (92)
Femme	11 (22)	4 (8)
Phototype de peau, n (%)		
I	7 (14)	6 (12)
II	17 (34)	25 (50)
III	25 (50)	17 (34)
IV	1 (2)	1 (2)
V	0 (0)	1 (2)
VI	0 (0)	0 (0)
Nombre total de lésions		
Moyenne (ET)	19,2 (15,0)	23,2 (18,5)
Médiane (min ; max)	14,0 (5,0 ; 83,0)	16,0 (6,0 ; 80,0)
Gravité de la KA, n (%)		
Faible (5 à 10 lésions)	13 (26)	12 (24)
Modérée (11 à 25 lésions)	27 (54)	26 (52)
Sévère (> 25 lésions)	10 (20)	12 (24)

► Critères de jugement principal (ITT)

Le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions évalué 4 semaines après l'arrêt du traitement de 4 semaines de traitement (soit une évaluation à la semaine 8) a été plus important dans le groupe 5-FU 4 % que dans le groupe placebo : 24 % (12/50) versus 4 % (2/50) ($p = 0,004$).

Ces résultats ont été confirmés dans la population PP : 28 % (12/43) versus 5 % (2/44) ($p = 0,004$).

Remarque :

Le pourcentage de disparition complète des lésions obtenu avec le 5-FU 4 % (24 %) est inférieur à celui retenu pour le calcul de la taille de l'échantillon (taux de disparition complète de 80 % basé sur l'étude de phase II HD-FUDR-045) et à celui de l'étude HD-FUP3B-048 (55 %). Il convient de noter que dans l'étude HD-FUP3B-049, les critères d'inclusion prévoyaient de retenir des patients

avec au moins 5 lésions sans limite maximum contrairement à l'étude de phase II où le nombre de lésions était limité à 20.

Une analyse de sensibilité prévue au protocole a été réalisée en fonction de la gravité de la KA à l'inclusion dans l'étude (population non stratifiée sur ce critère) étant considérée comme faible entre 5 et 10 lésions, modérée entre 11 et 25 lésions) et sévère si plus de 25 lésions.

Cette analyse, montre un pourcentage de disparition d'autant plus faible que la sévérité est importante :

- 31 % (4/13 patients) pour les lésions de gravité faible,
- 26 % (7/27 patients) pour les lésions de gravité modérée et,
- 10 % (1/10 patients) pour les lésions de gravité sévère.

Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans la mesure où la population n'était pas stratifiée sur ce critère et qu'aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'était prévue au protocole.

► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Le 5-FU 4 % a été supérieur au placebo sur les 2 critères de jugement secondaires évalués 4 semaines après l'arrêt du traitement (4 semaines de traitement) :

- Pourcentage de disparitions partielles (réduction \geq 75 % des lésions) :
74,0 % (37/50) versus 10,0 % (5/50) ($p < 0,001$).
- Pourcentage de variation du nombre moyen de lésions par rapport à l'inclusion :
A l'inclusion le nombre moyen de lésions étaient de 19,2 dans le groupe 5-FU4 % et de 23,2 dans le groupe placebo.
Le pourcentage de variation du nombre moyen de lésions a été de 54,0 % (\pm 79,3 %) dans le groupe 5-FU 4 % versus 1,4 % (\pm 79,3 %) dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

7.1.1 Etude HD-FUP3S-048 versus placebo et versus EFUDIX (5-FU)

Référence	Etude HD-FUP3S-048 versus placebo et EFUDIX (5-FU à 5 %)
Clinicaltrials.gov	Etude non enregistrée
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du 5-FU à 4 % en crème (TOLAK) par rapport au placebo (véhicule) et sa non-infériorité par rapport au 5-FU à 5 % en crème (EFUDIX) en termes de disparition complète des lésions de KA chez des adultes ayant au moins 5 lésions de KA non hypertrophique et non hyperkératosique sur le visage et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu.
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité versus placebo, et de non-infériorité versus 5-FU 5 % crème, randomisée, en simple aveugle et multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1er patient inclus) : 30 mars 2006 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 29 décembre 2006 Etude réalisée dans 27 centres aux Etats-Unis (aucun patient français n'a été inclus)
Principaux critères d'inclusion	Idem étude HD-FUP3S-048
Principaux critères de non-inclusion	Idem étude HD-FUP3S-048
Schéma de l'étude	Pendant 4 semaines, les patients devaient appliquer la crème, une ou deux fois par jour, à la même heure chaque jour sur le visage et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu. Les patients avaient des visites de suivi après 1, 2 et 4 semaines de traitement. Deux visites de suivi ont été réalisées à 2 et à 4 semaines après la fin de la prise du traitement.

Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 5:5:1:1) pour recevoir pendant 4 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-FU 4 % en crème (TOLAK) : 1 fois/jour pendant 4 semaines ▪ Placebo-TOLAK : 1 fois/jour pendant 4 semaines ▪ 5-FU 5 % en crème (EFUDIX) : 2 fois/jour pendant 4 semaines ▪ Placebo-EFUDIX : 2 fois/jour pendant 4 semaines <p><u>Traitements concomitants</u> :</p> <p>Les vitamines et compléments minéraux étaient autorisés. Les traitements chroniques autorisés utilisés depuis l'inclusion ainsi que les traitements prophylactiques (comme les vaccins) étaient également autorisés.</p>
Critère de jugement principal	<p>Pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions de KA 4 semaines après l'arrêt du traitement d'une durée de 4 semaines (soit une évaluation à la semaine 8) : analyse de non-infériorité versus 5-FU 5 % et analyse de supériorité versus placebo-TOLAK.</p>
Critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement non hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pourcentage de disparition partielle des lésions définie par une réduction ≥ 75 % des lésions, 4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude. ▪ Pourcentage de variation du nombre de lésions, 4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude.
Taille de l'échantillon	<p>Supériorité</p> <p>En se basant sur les résultats de l'étude HD-FUDR-045 (étude de phase II, randomisée, contrôlée, en simple aveugle, de recherche de dos), ayant inclus des patients avec 5 à 20 lésions et en retenant comme hypothèse un taux de disparition complète des lésions KA 4 semaines après l'arrêt du traitement, de 75 à 80 % avec le 5-FU 4 % et de 75 % avec le 5-FU 5 %, le nombre de patients à inclure a été estimé à 840, soit en appliquant le ratio de randomisation 5:5:1:1, 350 patients par groupes de traitement et 70 par groupes placebo. En considérant que 85 % des patients termineraient l'étude, la population Per Protocol serait de 720 patients : 300 par groupe de traitement et 60 par groupe placebo.</p> <p>Non-infériorité</p> <p>En retenant une marge de non-infériorité de 10 % et un seuil de significativité unilatéral de 0,025, un échantillon de 350 patients (population ITT) par groupe de traitement actif a été estimé nécessaire pour obtenir, avec une puissance de 86 à 99 %, un taux de disparition complète des lésions KA compris entre 75 et 80 % avec le 5-FU 4 % et 75 % avec 5-FU 5 %. La taille de l'échantillon pour la population Per-Protocole a été estimée à 300 patients par groupes de traitement pour obtenir les mêmes taux de succès avec une puissance de 80 à 99 %.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Population d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Population ITT</u> (Intention de traiter) : patients randomisés dans l'étude, analysés en fonction du traitement pour lequel ils ont été randomisés. ▪ <u>Population PP</u> (Per Protocol) : ensemble des patients sans violation majeure de protocole susceptible d'avoir un impact significatif sur les résultats de l'étude. Déviations majeures retenues : absence de données sur l'utilisation du traitement à l'étude, absence de données relevées au cours des visites après l'inclusion, utilisation d'un traitement non autorisé, inobservance et absences ou retards aux visites de suivi. <p>Méthode d'analyse</p> <p>Le nombre de patients à inclure a été calculé pour pouvoir démontrer à la fois la non-infériorité du 5-FU 4 % par rapport au 5-FU 5 % et d'autre part la supériorité du 5-FU 4 % par rapport au placebo. L'analyse de non-infériorité versus le 5-FU 5 % et de supériorité versus placebo n'ont pas été hiérarchisées.</p> <p>L'analyse principale de non-infériorité par rapport au 5-FU 5 % et de supériorité par rapport au placebo a été effectuée sur la population en intention de traiter (ITT). Des analyses secondaires de ce critère de non-infériorité et de supériorité ont été effectuées sur la population Per Protocol (PP). L'évaluation de la tolérance a été réalisée sur la population Per Protocol.</p> <p>Les analyses de non-infériorité du pourcentage de disparition complète des lésions</p>

(critère de jugement principal) et du pourcentage de disparition partielle (critère secondaire) 4 semaines après l'arrêt du traitement ont été réalisées en retenant une marge de non-infériorité de 10 % et limitées aux groupes de traitement actifs. Cette non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % (calculé selon la formule de Wald plus la correction de continuité de Yate), de l'efficacité relative du traitement (5-FU 4 % moins 5-FU 5 %) était supérieure à -10%.

L'analyse de non-infériorité du 2^{ème} critère de jugement secondaire (pourcentage de variation du nombre de lésions, 4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude) a été réalisée selon une méthode paramétrique (ANOVA à deux facteurs : traitement et centre d'analyse) dès lors que les conditions d'application de cette méthode étaient rencontrées (cf. hypothèse de normalité testée bilatéralement selon le test de Wilk-Shapiro au niveau de signification de 0,01), sinon une méthode non paramétrique a été retenue (ANOVA à deux facteurs (traitement et centre) sur les données transformées en rangs et après prise en compte d'un delta additionnel au pourcentage de variation du groupe 5-FU 4 % dont la valeur a été itérativement ajustée jusqu'à ce que la p-valeur de l'effet traitement soit égale au niveau de signification souhaité, soit 0,05).

La non-infériorité de ce critère était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % pour la variation par rapport à l'inclusion (5-FU 4 % - 5-FU 5 %) était supérieure à -10 %.

L'analyse de supériorité comparant le 5-FU 4 % à son placebo en termes de pourcentage de disparition complète des lésions (critère principal) et de pourcentage de disparition partielle (critère secondaire), 4 semaines après l'arrêt du d'arrêt du traitement de l'étude, a été établie avec le test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), stratifié par centre d'analyse.

L'analyse de supériorité comparant le 5-FU 4 % à son placebo pour le 2^{ème} critère de jugement secondaire (pourcentage de variation du nombre de lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement par rapport à l'inclusion) a été réalisée selon une méthode paramétrique (ANOVA à deux facteurs : traitement et centre d'analyse) dès lors que les conditions d'application de cette méthode étaient rencontrées (cf. hypothèse de normalité testée bilatéralement avec le test de Wilk-Shapiro au niveau de signification de 0.01). Sinon une méthode non paramétrique a été appliquée (ANOVA à deux facteurs (traitement et centre) sur les données transformées en rangs). Dans ce dernier cas de figure, les analyses paramétriques ont été fournies comme analyse de soutien (i.e. pour confirmer l'approche non-paramétrique).

Résultats :

► Effectifs

Un total de 707 patients a été inclus dont :

- 5-FU 4 % : 353 patients dont 306 ont terminé le traitement et 340 les 4 semaines de suivi
- 5-FU 5 % : 349 patients dont 270 ont terminé le traitement et 329 les 4 semaines de suivi
- Placebo-TOLAK : 70 patients dont 68 ont terminé la phase de traitement et 67 les 4 semaines de suivi
- Placebo-EFUDIX : 69 patients dont 63 ont terminé la phase de traitement et 62 les 4 semaines de suivi.

Au cours de la phase de traitement, les principales raisons d'arrêt de traitement dans les groupes traitement actif ont été la survenue d'événement indésirables (35 patients dans le groupe 5-FU 4 % et 49 patients dans le groupe 5-FU 5 %) et un retrait du consentement (10 patients dans le groupe 5-FU 4 % et 18 patients dans le groupe 5-FU 5 %).

Dans le groupe placebo TOLAK, 2 patients ont arrêté l'étude prématurément en raison d'un événement indésirable Dans le groupe placebo-EFUDIX, 5 patients ont arrêté prématurément l'étude après retrait de leur consentement.

Au cours de la phase de suivi, les principales raisons d'arrêt de l'étude dans tous les groupes ont été un retrait du consentement (9/13 patients dans le groupe 5-FU 4 %, 12/20 patients dans le groupe 5-FU 5 %, 2/3 dans le groupe placebo TOLAK et 6/7 patients dans le groupe placebo-EFUDIX).

Dans le Tableau 5 sont présentés les effectifs dans les différentes populations d'analyse.

Tableau 5 : Effectifs dans les différentes populations d'analyse

	5-FU 4 %	Placebo-TOLAK	5-FU 5 %	Placebo-EFUDIX
Nombre de patients inclus, n	353	70	349	69
Population analyse, n				
Population ITT	353	70	349	69
Population PP	326	63	307	61
Population Tolérance	348	70	342	65

▮ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (voir Tableau 6)

Tableau 6 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

	5-FU 4 % N = 353	5-FU 5 % N = 349	Placebo TOLAK N = 70	Placebo EFUDIX N = 69
Age, années				
Moyenne (ET)	67,7 (9,8)	67,4 (10,0)	68,0 (10,1)	69,1 (12,1)
Médiane (min ; max)	68,0 (36,7 ; 88,9)	67,5 (37,6 ; 94,1)	69,9 (47,7 ; 84,8)	70,9 (37,6 ; 88,4)
Sexe, n (%)				
Homme	287 (81)	282 (81)	58 (83)	55 (80)
Femme	66 (19)	67 (19)	12 (17)	14 (20)
Phototype de peau, n (%)				
I	84 (24)	91 (26)	13 (19)	18 (26)
II	178 (50)	155 (44)	35 (50)	33 (48)
III	75 (21)	80 (23)	19 (27)	15 (22)
IV	13 (4)	21 (6)	3 (4)	3 (4)
V	3 (1)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
VI	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nombre total de lésions				
Moyenne (ET)	14,4 (10,8)	14,8 (10,6)	14,8 (10,6)	14,7 (9,7)
Médiane (min ; max)	11,0 (5,0 ; 82,0)	12,0 (5,0 ; 76,0)	12,0 (5,0 ; 90,0)	11,0 (5,0 ; 49,0)
Gravité de la KA, n %				
Faible (5 à 10 lésions)	171 (48)	154 (44)	31 (44)	30 (43)
Modérée (11 à 25 lésions)	138 (39)	162 (46)	29 (41)	31 (45)
Sévère (> 25 lésions)	44 (12)	33 (9)	10 (14)	8 (12)

Les patients étaient majoritairement de phototype I, II et III selon la classification de Fitzpatrick. Les patients avaient une KA principalement faible (5 à 10 lésions) ou modérée (11 à 25 lésions), et dans des proportions similaires (environ 45 % dans chacune de ces catégories). Les patients ayant > 25 lésions représentaient donc un faible effectif (9 à 14 % en fonction des groupes).

► Critères de jugement principaux

Pourcentage de disparition complète des lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement (4 semaines) :

▪ Analyse de non-infériorité versus EFUDIX 5 % :

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions a été de 54,4 % dans le groupe 5-FU 4 % et de 57,9 % dans le groupe 5-FU 5 % soit une différence de -3,5 % avec une borne inférieure de l'IC_{97,5 %} = -11,11 %, inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -10 %. Par conséquent, il ne peut être conclu à la non-infériorité du 5-FU 4 % (1 application par jour) par rapport au 5-FU 5 % (2 applications par jour).

Un résultat similaire a été observé dans l'analyse de sensibilité réalisée la population PP (population qui devrait faire l'objet de l'analyse principale dans le cadre d'une analyse de non-infériorité) : le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions a été de 55,8 % dans le groupe 5-FU 4 % et de 60,6 % dans le groupe 5-FU 5 % soit une différence de -4,8 % avec une borne inférieure de l'IC_{97,5 %} de la différence entre les traitements étant égale à -12,75 et inférieur au seuil de non-infériorité de -10 %, il ne peut être conclu à la non-infériorité du 5-FU 4 % (1 application par jour) par rapport au 5-FU 5 % (2 applications par jour) dans cette seconde analyse.

▪ Analyse de supériorité versus placebo-TOLAK :

Dans la population ITT, le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement a été plus important dans le groupe 5-FU 4 % que dans le groupe placebo-TOLAK : 54,4 % versus 4,3 % (p < 0,001).

► Critères de jugement secondaires

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque alpha du fait de la multiplicité des tests, les résultats sur les critères de jugement secondaires doivent être considérés à titre exploratoire.

▪ Pourcentage de patients ayant eu une disparition partielle des lésions (> 75 %) 4 semaines après l'arrêt du traitement (ITT) :

- 5-FU 4 % : 80,5 %
- placebo-TOLAK : 7,1 %
- 5-FU 5 % : 80,2 %

▪ Le pourcentage de variation du nombre de lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement (ITT) :

- 5-FU 4 % : 80,1 % dans le groupe versus dans le groupe placebo-TOLAK : 16,9 %
- 5-FU 5 % : 79,0 %

► Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupes ont été prévues au protocole, notamment en termes de sévérité de la KA à l'inclusion. Toutefois, en l'absence de stratification sur ce critère et de mesure de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, ces résultats doivent être considérés à titre exploratoire (voir Tableau 7).

Tableau 7. Résultats sur le critère de jugement principal en fonction de la sévérité de la KA

Patients ayant une disparition complète des lésions en fonction de la sévérité de la KA	5-FU 4 %	5-FU 5 %	Placebo-TOLAK
Faible (5 à 10 lésions), n/N (%)	99/171 (58)	101/154 (66)	3/31 (10)
Modérées (11 à 25 lésions), n/N (%)	79/138 (57)	83/162 (51)	0/29 (0)
Sévère (> 25 lésions), n/N (%)	14/44 (32)	18/33 (55)	0/10 (0)

Ces résultats suggèrent que l'effet du 5-FE 4 % est moindre chez les patients ayant > 25 lésions. Il convient de noter également que :

- la réponse clinique observée dans l'étude HD-FUP3S-049 était plus faible que celle observée dans l'étude HD-FUP3B-048 (24 % versus 54 % dans le groupe 5-FU 4 %) or, d'une part, le nombre moyen de lésions KA à l'inclusion dans l'étude HD-FUP3S-049 (environ 20 lésions) était plus important que dans l'étude HD-FUP3B-048 (environ 15 lésions) et d'autre part, la proportion de patients ayant > 25 lésions dans l'étude HD-FUP3S-049 (20 %) était plus importante que dans l'étude HD-FUP3B-048 (14 %) et
- les patients inclus dans ces deux études avaient une KA plus sévère que chez la plupart des patients vus en pratique clinique [85 % des patients ont ≤ 10 lésions de KA et près de 60 % ont entre 1 et 4 lésions par individu dans une cohorte espagnole d'après l'étude épidémiologique de Ferrandiz C et al. (2016)¹⁴].

Considérant ces données, une analyse *post-hoc* a été réalisée chez les patients ayant au maximum 25 lésions à l'inclusion, soit le retrait de 44 patients dans le groupe 5-FU 4 % et 33 patients dans le groupe 5-FU 5 %.

Ainsi, dans le sous-groupe de patients ayant au maximum 25 lésions à l'inclusion, le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement a été de 57,6 % (178/309) dans le groupe 5-FU 4 % et de 58,2 % (184/316) dans le groupe 5-FU 5 %, soit une différence de 0,6 % avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de -8,68 %.

Chez les patients avec 25 lésions au maximum mis sous placebo, le pourcentage de patients avec disparition complète des lésions a été de 5,0 % (3/60).

7.1.2 Etude d'extension HD-FUP4LTS-050

Référence	Etude d'extension HD-FUP4LTS-050
Clinicaltrials.gov	Etude non enregistrée
Objectif principal de l'étude	Evaluer la tolérance à long terme de TOLAK 4 % crème chez les patients atteints de kératose actinique précédemment traités dans les études pivot HD-FUP3B-048 et HD-FUP3S-049 et d'évaluer le taux de récurrence de KA.
Type de l'étude	Etude ouverte, non comparative, multicentrique.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 10 avril 2007 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 17 décembre 2007 Etude conduite dans 29 centres aux Etats-Unis (aucun patient français n'a été inclus)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patients randomisés avec disparition complètes de lésions après un traitement par TOLAK 4 %, dans les études HD-FUP3B-048 et HD-FUP3S-049. ▪ Les Femmes devait avoir eu un test de grossesse négatif et accepter d'utiliser une forme efficace de contraception pendant la durée de l'étude.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antécédents d'allergie à l'un des composants des traitements à l'étude. ▪ Déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase ▪ Patientes enceinte ou allaitante.
Schéma de l'étude	<p>Les patients qui n'avaient plus aucune lésion à la fin des études précédentes (HD-FUP3B-048 et HD-FUP3S-049) et qui n'avaient aucune nouvelle lésion dans les zones traitées à l'entrée dans l'étude d'extension étaient évalués sur le taux de récurrence de KA et la tolérance et après un suivi de 6 et 12 mois après la dernière évaluation post-traitement des études HD-FUP3B-048 et HD-FUP3S-049.</p> <p><u>Les patients qui avaient une disparition complète des lésions</u> à la visite post-traitement ou après un suivi de 6 mois ou plus dans les études précédentes étaient considérés comme ayant une récurrence de KA s'ils avaient des lésions dans les zones précédemment traitées.</p>

¹⁴ Ferrandiz C, Plazas MJ, Sabaté M, Palomino R; EPIQA Study Group. Prevalence of actinic keratosis among dermatology outpatients in Spain. *Actas Dermosifiliogr.* 2016 Oct;107:674-80.

	<u>Les patients qui avaient une disparition partielle des lésions</u> à l'issue des études précédentes étaient traités à la discrétion de l'investigateur, le traitement pouvant inclure le retraitement par TOLAK 4 % (1 application par jour pendant 4 semaines) à l'inclusion dans la phase d'extension. Les patients retraités par TOLAK 4 % étaient évalués en termes d'efficacité (nombre de lésions) et de tolérance à la fin de la période de traitement. Les patients n'ayant pas obtenu une disparition complète des lésions après leur retraitement ont été maintenus dans l'étude pour l'évaluation de la tolérance.
Traitements étudiés	TOLAK 4 % (5-FU 4 % en crème), appliqué une fois par jour, pendant les 4 premières semaines des études HD-FUP3B-048 et HD-FUP3S-049 (durée totale de 8 semaines). Aucun traitement n'a été donné durant la phase d'extension. <u>Traitements concomitants :</u> Les vitamines et compléments minéraux étaient autorisés. Les traitements chroniques autorisés utilisés depuis l'inclusion ainsi que les traitements prophylactiques (comme les vaccins) étaient également autorisés.
Critère de jugement principal	Pourcentage de récurrence de KA : pourcentage de patients qui ont eu de nouveau des lésions KA entre 0 et 6 mois, 6 et 12 mois et sur l'ensemble de la période d'étude (0-12 mois).
Critères de jugement secondaires	Tolérance
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure environ 400 patients à l'issue des études HD-FUP3B-048 et HD-FUP3S-049
Méthode d'analyse des résultats	Population d'analyse Population de tolérance : ensemble des patients randomisés dans l'étude. Les déviations majeures de protocole retenues ont été des visites non programmées, des absences ou retards aux visites de suivi et un non-respect du protocole d'inclusion. Méthode d'analyse Des analyses de la tolérance ont été effectuées sur la population de tolérance. Aucun test d'inférence n'a été effectué. Des statistiques descriptives ont été fournies pour évaluer la tolérance et le pourcentage de récurrence. Aucune imputation n'a été faite pour les données manquantes.

Résultats :

► Effectifs

Au total, 310 patients ont été inclus dans l'étude d'extension pour un suivi minimum de 6 mois parmi lesquels 3 patients ont arrêté prématurément l'étude (un pour échec du traitement et deux pour des raisons administratives).

Parmi les 310 patients inclus, 104 ont été retraités avec le 5-FU 4 %, crème.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La population incluse était âgée de 68,7 ans en moyenne et comportait une plus grande proportion de patients de sexe masculin (81 %). La plupart des patients avaient un phototype I (23,9 %), II (47,7 %) ou III (24,5 %).

A l'inclusion, le nombre moyen de lésions était de 1,9 lésions (0 ; 47).

La plupart des patients n'avait aucune lésion (54,1 %, n = 166), 42,7 % (n = 131) avaient de 5 à 10 lésions, 2,9 % (n = 9) avaient de 11 à 25 lésions et 0,3 % (n = 1) avait plus de 25 lésions.

► Critères de jugement principal

Le pourcentage de récurrences a été de 41,9 % (70/167 patients) entre 0 et 6 mois, de 45,8 % (70/153 patients) entre 6 et 12 mois et de 54,9 % (101/184 patients) sur l'ensemble de la période.

Remarque : Selon le protocole, seuls les patients ayant une disparition complète des lésions à l'issue des études initiales ont été inclus dans l'analyse du pourcentage de récurrence, soit 166 patients or un total de 184 patients a été évalué sur ce critère.

► Critère de jugement secondaire

Chez les 104 patients retraités par 5-FU 4 %, le nombre moyen de lésions au début du retraitement était de 7,1 lésions. Le nombre moyen de lésions a été de 12,1 lésions (n = 88) après les 4 semaines de retraitement et de 1,9 lésion 4 semaines après la fin du retraitement (n = 102).

7.1.3 Méta-analyse de comparaison directe en réseau

Le laboratoire a réalisé une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau, ayant pour objectif de comparer les différentes alternatives thérapeutiques de la KA sur des critères d'efficacité et de tolérance.

La revue systématique de la littérature a permis d'inclure 31 études cliniques ayant évalué des traitements topiques de la KA, en monothérapie et utilisés conformément à leur AMM, et répondant aux critères de sélection, chez des adultes ayant une KA caractérisée par des lésions sur le visage et/ou les oreilles et/ou le cuir chevelu.

Les traitements concernés par ces études étaient les suivants :

- 5-fluorouracile (5 FU à 0,5 % + SA à 10 % (solution), 5-FU à 0,5 % (crème) ou 5-FU à 5 %) ;
- diclofénac à 3 % (SMR insuffisant) ;
- imiquimod (à 2,5 %, 3,75 % et 5 %) ;
- mébutate d'ingénol 0,015 % (abrogation de l'AMM) ;
- photothérapie dynamique (ALA-PDT ou MAL-PDT) ;
- placebo (avec ou sans PDT).

Les critères de jugement étaient :

- le pourcentage de disparition complète des lésions de KA : proportion de patients n'ayant plus aucune lésion de KA
- le pourcentage de disparition partielle des lésions : proportion de patients ayant eu une réduction d'au moins 75 % des lésions, 4 semaines après l'arrêt du traitement de l'étude.

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon un modèle de régression linéaire généralisé avec vraisemblance binomiale et lien logit, comme décrit par les recommandations du « National Institute for Health and Care Excellence » (NICE) « Decision Support Unit (DSU) guidelines » (Dias 2014).

Les résultats suggèrent une absence de différence significative entre le 5-FU 4 % et le 5-FU 5 %, la photothérapie dynamique (ALA-PDT ou MAL-PDT) et l'imiquimod (à 2,5 %, 3,75 % et 5 %), toutefois, ces résultats doivent être confirmés par des études de comparaison directe.

07.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études décrites dans le présent avis.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude HD-FUP3S-049

La durée moyenne d'exposition au traitement était de 24,9 jours dans le groupe 5-FU 4 % et de 28 jours dans le groupe placebo.

Au total, 21/49 (43 %) des patients du groupe 5-FU 4 % ont rapporté 38 événements indésirables (EI) et 6/50 (12 %) patients du groupe placebo ont rapporté 8 EI.

Parmi les EI rapportés, 14/38 (37 %) dans le groupe 5-FU 4 % et 1/8 (13 %) ont été considérés comme probablement liés au traitement et 15/38 (39 %) dans le groupe 5-FU 4 % ont été considérés comme liés au traitement (aucun dans le groupe placebo).

Les EI (n = 15) considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des réactions au site d'application (11/15 dans le groupe 5-FU 4 % versus 0 % dans le groupe placebo) dont une

douleur au site d'application (3/15), une irritation au site d'application (3/15) une réaction au site d'application (2/15) et un œdème au site d'application).

Le pourcentage d'EI d'intensité sévère a été de 29 % (11/38) dans le groupe 5-FU 4% et de 13 % (1/8) dans le groupe placebo.

7.3.1.2 Etude HD-FUP3B-048

La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 26,5 jours dans le groupe 5-FU 4 % (1 application par jour), de 25,8 jours dans le groupe 5-FU 5 % (2 applications par jour) de 28,1 jours dans le groupe Placebo-TOLAK et de 28,0 jours dans le groupe véhicule placebo-EFUDIX.

Au cours de l'étude, 118/348 patients (34 %) du groupe 5-FU 4 % ont rapporté 203 EI et 122/342 patients (36 %) dans le groupe 5-FU 5 %, ont rapporté 211 EI.

Parmi ces EI, le pourcentage d'EI considéré comme lié au traitement a été de 37 % dans le groupe 5-FU 4 %, 45 % dans le groupe 5-FU 5 % et 0 % dans les deux groupes placebo. Le pourcentage d'EI d'imputabilité probable a été de 14 % dans le groupe 5-FU 4 %, 18 % dans le groupe 5-FU 5 % et 0 % dans les deux groupes placebo.

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents ont été des réactions au site d'application (12,1 % dans le groupe 5-FU 4 %, 15,5 % dans le groupe 5-FU 5 %, 0 % dans le groupe placebo-TOLAK et 12,3 % dans le groupe placebo-EFUDIX) dont :

- 5-FU 4 % :
 - irritation : 6,0 %
 - réaction : 2,6 %
 - prurit : 2,3 %
 - érythème : 2,0 %
- 5-FU 5 % :
 - irritation : 6,7 %
 - douleur : 3,8 %
 - réaction : 2,9 %
 - prurit : 2,9 %
 - érythème : 2,6 %
- Placebo-EFUDIX :
 - irritation : 5,8 %
 - érythème : 3,2 %
 - prurit : 2,6 %
 - réaction : 2,0 %

Les réactions locales cutanées d'intensité sévère évaluées par les investigateurs après 4 semaines de traitement ont été :

- érythème : 120/348 (34 %) patients dans le groupe 5-FU 4 % et 140/342 (41 %) dans le groupe 5-FU 5 %,
- desquamation/sécheresse : 57/348 (16 %) dans le groupe 5-FU 4 % et 75/342 (22 %) dans le groupe 5-FU 5 %,
- œdème : 18/348 (5 %) patients dans le groupe 5-FU 4 % et 24/342 (7 %) dans le groupe 5-FU 5 %,
- formation de croûtes : 56/348 (16 %) dans le groupe 5-FU 4 % et 74/342 (22 %) dans le groupe 5-FU 5 %,
- érosion : 27/348 (8 %) patients dans le groupe 5-FU 4 % et 35/342 (10 %) patients dans le groupe 5-FU 5 %,
- picotements/brûlures : 60/348 (17 %) patients dans le groupe TOLAK 4 % et 81/342 (24 %) patients dans le groupe 5-FU 5 %,
- prurit : 43/348 (12 %) patients dans le groupe 5-FU 4 % et 66/342 (19 %) patients dans le groupe 5-FU 5 %.

Le nombre de patients ayant arrêté prématurément l'étude en raison de la survenue d'un EI (principalement des réactions multiples au site d'administration), a été de 49/349 (14 %) patients dans le groupe EFUDIX 5 % et 35/353 (9 %) patients dans le groupe 5-FU 4 %. Dans le groupe placebo-TOLAK, 2/70 patients ont arrêté prématurément l'étude et aucun patient n'a arrêté le traitement prématurément dans le groupe placebo-EFUDIX.

7.3.1.3 Etude HD-FUP4LTS-050

Sur les 310 patients, 104 ont reçu à nouveau un traitement par 5-FU 4 %. Parmi ces derniers, la durée moyenne d'exposition au traitement a été de 27,8 jours.

Pendant la période de 0 à 6 mois, 9/310 (2,9 %) patients ont rapporté 9 EI, parmi lesquels 1 seul a été imputé au traitement (érythème) et 1 a été jugé probablement lié au traitement.

Pendant la période de de 6 à 12 mois, 52/310 (16,8 %) patients ont rapporté 93 EI dont 35 (37,6 %) ont été imputés au traitement et 3 (3,2 %) ont été jugés comme probablement liés au traitement.

Sur l'ensemble de la période, 57/310 (18,4 %) patients ont rapporté 102 EI parmi lesquels 36 (35,3 %) ont été imputés au traitement et 4 (3,9 %) ont été jugés comme probablement liés au traitement.

Sur la période > 6 mois-12 mois, les EI considérés comme liés au traitement ont été essentiellement des réactions au site d'application 21/310 (6,8 %) patients, principalement un érythème (8/310 patients, 2,6 %), une irritation (6/310 patients, 1,9 %), un prurit (4/310 patients, 1,3 %), un écoulement (4/310 patients, 1,3 %), formation d'une croûte (4/310 patients, 1,3 %).

Sur l'ensemble de la période 0-12 mois, 4/310 patients ont eu un EI sévère lié au traitement de type érythème (3/310 patients, 1,0 %) et de type inflammation au site d'application (1/310 patients, 0,3 %).

7.3.2 Données issues du RCP

« Les événements les plus fréquemment rapportés chez les sujets traités par TOLAK dans les études cliniques pivotales étaient les réactions au site d'application. Une évaluation de la tolérance au site d'application a été réalisée dans le cadre des études cliniques pivotales (voir rubrique 5.1). Les réactions locales liées à la tolérance et associées à l'action pharmacologique du 5-FU incluait l'érythème, la desquamation/sécheresse, l'œdème, la formation de croûtes, les érosions, les picotements/sensations de brûlure et le prurit avec une incidence allant de 62 à 99 % en fonction du symptôme. Ces réactions locales ont été légères (incidence de 17 à 37 % en fonction du symptôme), modérées (incidence de 22 à 44 % en fonction du symptôme) et sévères (incidence de 6 à 38 % en fonction du symptôme). Elles ont été passagères, avec un pic d'intensité à la quatrième semaine de traitement, et ont disparu en 2 à 4 semaines après la fin du traitement (voir également le schéma normal de réponse à la rubrique 4.4).

Outre les réactions au site d'application, des cas d'insomnie, de gêne nasale, de pharyngite, de nausées, d'œdème périorbitaire, d'impétigo, d'éruption cutanée et de bulle labiale ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 %.

[...]

Réactions d'hypersensibilité :

Bien qu'aucun cas n'ait été signalé dans le cadre des essais cliniques pivotaux portant sur TOLAK, des cas de dermatite de contact allergique (réaction d'hypersensibilité retardée) ont été signalés avec des médicaments topiques contenant du 5-FU et avec TOLAK depuis la première autorisation de mise sur le marché.

Photosensibilité :

Le 5-FU topique est associé à des réactions de photosensibilité, notamment à des brûlures solaires sévères. Une réaction de photosensibilité a été signalée chez un sujet (0,3 %) dans le

cadre des études cliniques pivotales portant sur TOLAK. Il convient de noter qu'une réaction de photosensibilité a également été signalée chez un sujet dans le groupe véhicule. »

07.4 Résumé & discussion

► Efficacité

Le 5-FU 4 %, crème (TOLAK 4 %) a été évalué dans le traitement de la kératose actinique (KA) non hyperkératosique et non hypertrophique de l'adulte dans deux études cliniques de phase III randomisées, en double aveugle, multicentrique :

- une étude de supériorité versus placebo (étude HD-FUP3S-049) et
- une étude de non-infériorité versus le 5-FU 5 % en crème (EFUDIX 5 %) et de supériorité versus placebo (étude HD-FUP3B-048). L'étude comportait également un groupe de patients recevant le placebo d'EFUDIX 5 %.

Les patients inclus dans les deux études avaient au moins 5 lésions de KA, sans limitation de leur nombre, non traitées avant l'inclusion et caractérisées cliniquement (palpables et/ou visibles à l'œil nu sur le visage, et/ou les oreilles, et/ou le cuir chevelu) ; et au moins 5 lésions KA dont le diamètre était supérieur ou égal à 4 mm. Les lésions de KA devaient être cliniquement typiques non hypertrophiques et/ou non hyperkératosiques. Aucune des lésions de KA ne devait dépasser 1 cm.

Les patients ont été traités pendant 4 semaines. La posologie était d'1 application par jour chez les patients traités par 5-FU 4 % ou recevant le placebo de TOLAK 4 % et par 2 applications par jour chez ceux traités par 5-FU 5 % ou recevant le placebo d'EFUDIX 5 %.

Les critères de jugement ont été évalués 4 semaines après l'arrêt du traitement (soit une évaluation à la semaine 8). Le critère de jugement principal de ces études était le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions.

A l'issue de ces deux études, les patients traités par 5-FU 4 % pouvaient être inclus dans une phase d'extension (HD-FUP4LTS-050). Les patients ayant une disparition complète des lésions lors de leur inclusion dans la phase d'extension étaient évalués après 6 et 12 mois de suivi en termes de pourcentage de récurrence de la KA sur les zones précédemment traitées (critère principal de jugement de l'étude)

Dans les deux études principales (population ITT), la supériorité du 5-FU 4 % par rapport au placebo de TOLAK 4 % a été démontrée en termes de disparition complètes des lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement :

- étude HD-FUP3S-049 : 24,0 % versus 4,0 % ($p = 0,004$)
- étude HD-FUP3B-048 : 54,4 % versus 4,3 % ($p < 0,001$)

De plus, il a été observé des pourcentages de réponse importants en termes de réponse partielle définie comme la réduction d'au moins 75 % du nombre de lésions évalué comme critère de jugement secondaire, soit 74,0 % et 80,5 % versus environ 10 % pour le placebo. Toutefois ce résultat doit être considéré à titre exploratoire en l'absence de méthode statistique de gestion de l'inflation du risque alpha lié à la multiplicité des tests.

Dans l'étude HD-FUP3B-048, la non-infériorité du 5-FU 4 % par rapport au 5-FU 5 % n'a pas été démontrée, ni dans la population ITT, ni dans la population PP. Dans la population PP, le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions a été de 55,8 % dans le groupe 5-FU 4 % versus 60,6 % dans le groupe 5-FU 5 %, soit une différence de -4,8 % avec un borne inférieure de l'IC_{97,5 %} de la différence entre les traitements étant égale à -12,75 et inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -10 %, ce qui ne permet pas de conclure à la non-infériorité du 5-FU 4 % par rapport au 5-FU 5 %.

Dans une analyse *post-hoc* donc purement exploratoire réalisée par le laboratoire dans le sous-groupe des patients ayant 25 lésions au maximum à l'inclusion, le pourcentage de patients ayant eu une disparition complète des lésions 4 semaines après l'arrêt du traitement a été de 57,6 % dans le groupe 5-FU 4 % et de 58,2 % dans le groupe 5-FU 5 %.

Les résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires ont suggéré un effet du 5-FU 4 % très similaire à celui observé avec le 5-FU 5 % (80,5 % versus 80,2 %).

Les résultats de la phase d'extension, non comparative, réalisée chez les patients précédemment traités par 5-FU 4 %, ont mis en évidence un pourcentage de récurrences de 41,9 % (70/167 patients) entre 0 et 6 mois, de 45,8 % (70/153 patients) entre 6 et 12 mois et de 54,9 % (101/184 patients) sur l'ensemble de la période.

On ne dispose pas de données sur la qualité de vie des patients traités par 5-FU 4 % comparativement au placebo ou au 5-FU 5 %.

► Tolérance

Dans l'ensemble des études, les effets indésirables ont été essentiellement des réactions cutanées au site d'application (érythème, irritation, prurit, douleur, œdème, formation d'une croûte, érosion), d'intensité variable (légère, modérée ou sévère dans des proportions similaires) et transitoires avec un pic après 4 semaines de traitement et une disparition en 2 à 4 semaines. Les résultats concernant les réactions cutanées locales suggèrent une fréquence moindre avec le 5-FU 4 % (1 application par jour) qu'avec le 5-FU 5 % (2 applications par jour), toutefois, en l'absence d'analyse statistique valide, ils ne permettent pas de démontrer une meilleure tolérance locale du 5-FU 4 % par rapport au 5-FU 5 % et doivent être considérés à titre exploratoire.

► Discussion

Les études fournies (randomisées, en double aveugle, multicentriques) réalisées chez des adultes ayant des lésions de KA (grade I ou II, non-hypertrophiques et non-hyperkératosiques) localisées sur le visage, les oreilles et/ou le cuir chevelu :

- ont démontré la supériorité du 5-FU 4 %, crème (1 application par jour pendant 4 semaines) par rapport au placebo sur la disparition complète des lésions de KA.
- n'ont pas démontré la non-infériorité du 5-FU 4 % (1 application par jour pendant 4 semaines) au 5-FU 5 % (2 applications par jour pendant 4 semaines), comparateur cliniquement pertinent, avec une perte d'efficacité consentie de 10 % (correspondant à la définition de la borne de non-infériorité).

Il convient de prendre en compte les points suivants dans l'interprétation des résultats de cette étude et sa transposabilité à la pratique réelle :

- 1- Les patients inclus étaient tous américains et avaient un nombre très important de lésions (en moyenne 15 à 20 lésions/patients) bien supérieur à ce qui est observé en pratique clinique en Europe (1 à 10 chez la majorité des patients selon une étude espagnole¹⁴) et dans les études ayant évalué les comparateurs (5-10 lésions/patient pour les spécialités de photothérapie dynamique et imiquimod). Les résultats de l'analyse *post-hoc* chez les patients ayant moins de 25 lésions, bien que cette population soit plus sévère que celle vue en pratique clinique et compte tenu de son niveau de preuve très limité, ont suggéré la non-infériorité du 5-FU 4 % par rapport au 5-FU 5 %.
- 2- Le nombre de patients inclus dans les 2 études principales n'était pas optimal pour démontrer la non-infériorité du 5-FU 4 % par rapport au 5-FU 5 % car les hypothèses du calcul de l'effectif des études de phase III ont été basées sur les résultats d'une étude de phase II qui a inclus des patients ayant une KA moins sévère (5 à 20 lésions). Or, le nombre de lésions semble influencer sur la réponse clinique comme observé dans les analyses en sous-groupes en fonction de la sévérité de la KA des études HD-FUP3S-049 et HD-FUP3S-048, et il s'avère que les réponses cliniques en termes de disparition complète des lésions observées dans les 2 études principales de phase III (24 % et 54 %) ont été très inférieures à celles observées dans l'étude de phase II (80 %).
- 3- Le critère de jugement retenu était cliniquement pertinent mais contraignant dans la mesure où la disparition complète des lésions est difficilement atteinte en pratique clinique et analysé avec une borne de non-infériorité stricte (-10 %) par rapport à celle utilisée pour les comparateurs (-15 % pour le chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle et l'acide 5-aminolévulinique).
- 4- En termes de disparition d'au moins 75 % des lésions, critère de jugement secondaire reflétant plus la pratique clinique mais devant être considéré à titre exploratoire selon la méthodologie de l'étude, il a été observé une réponse importante de l'ordre de 80 % superposable à celle observée avec le 5-FU 5 % (80,2 %).

5- L'utilisation de la posologie maximale de 2 applications/jour de 5-FU 5 % (1 à 2 applications/jour selon l'AMM) pour tous les patients n'était pas en faveur du 5-FU 4 % pour démontrer sa non-infériorité au 5-FU 5 %.

Les données à plus long terme (12 mois), non comparatives, ont suggéré un pourcentage important de rechute puisqu'environ 55 % des patients traités par 5-FU 4 % ayant eu une disparition complète des lésions à l'issue des deux études de phase III, ont eu une récurrence au cours des 12 mois de suivi de la phase d'extension. Toutefois, ce résultat est comparable à ce qui est observé en pratique clinique.

La dose reçue par les patients du groupe 5-FU 4 % était très inférieure à celle reçue par ceux du groupe 5-FU 5 %, non seulement en raison d'une concentration plus faible de principe actif au sein de la crème mais aussi du fait d'une fréquence d'application plus faible (1 application par jour au lieu de 2 applications par jour). Le 5-FU étant responsable d'effets indésirables locaux pouvant conduire à l'arrêt du traitement, l'application d'une dose moindre de 5-FU et moins fréquente pourrait avoir comme intérêt d'améliorer la tolérance du traitement. Il est regrettable que les données de tolérance disponibles, purement descriptives, ne puissent étayer cet aspect de façon robuste.

L'absence d'évaluation de la qualité de vie dans ces études est regrettable au regard de la pathologie.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de TOLAK 4 % (5-FU) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré faute de données.

Néanmoins, la Commission considère que TOLAK 4 % (5-FU), crème est susceptible d'apporter, une réponse très partielle au besoin médical actuellement couvert par différentes thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses.

07.5 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions). Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Son efficacité est dépendante de l'opérateur¹⁵. Cette technique, agressive et douloureuse, ne peut être utilisée en cas de lésions multiples.

La photothérapie dynamique utilisant un agent sensibilisant est une alternative à la cryothérapie, en particulier si les lésions sont multiples, de sévérité légère à modérée et siègent sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique, car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Les spécialités à base d'agent sensibilisant sont :

- METVIXIA, crème (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle)

¹⁵ Société Française de Dermatologie. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Argumentaire - Mai 2009. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2009;136:S189-S242.

- EFFALA, emplâtre (acide 5-aminolévulinique)¹⁶ et
- AMELUZ, gel (acide 5-aminolévulinique)¹⁷.

Dans cette situation clinique, METVIXIA est une alternative à la cryothérapie de première intention. Les autres alternatives à la cryothérapie possibles en cas de lésions multiples sont le 5-FU en topique (EFUDIX 5 %), l'imiquimod (ALDARA) et la dermabrasion mécanique. Le diclofénac n'est pas recommandé en l'absence de démonstration valide de son efficacité par rapport au 5-FU et à la cryothérapie (Avis du 16/12/2009). Le laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

Les recommandations établies par « International League of Dermatological Societies » (2015)¹⁸ en coopération avec l'« European Dermatology Forum » sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Recommandations de la prise en charge actuelle de la KA en fonction du nombre et du type de lésions¹⁸

	≥ 1 et ≤ 5 lésions KA uniques, palpables ou visibles par champ ou région corporelle affectée	≥ 6 lésions multiples KA distincts dans une région du corps ou un champ	Cancer avec ≥ 6 lésions KA dans une région ou un champ du corps, et les zones contiguës de dommages solaires actiniques chroniques et l'hyperkératose	Patients immunodéprimés atteints de KA
Protection solaire dans tous les sous-groupes				
Niveau de recommandation				
Forte recommandation concernant l'utilisation de ces traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Cryothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-FU 0,5 % • Imiquimod 3,75 % • Mébutate d'ingénol 0,015 % / 0,05 %* • MAL-PDT, ALA-PDT 	-	-
Faible recommandation concernant l'utilisation de ces traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Curetage • 5-FU 0,5 %, 5-FU 5 % • 5-FU 0,5 % + SA 10 % • Imiquimod 3,75 % • Imiquimod 5 % • mébutate d'ingénol* 0,015/0,05 % • ALA-PDT, MAL-PDT 	<ul style="list-style-type: none"> • Cryothérapie • Diclofenac 3 %, HA 2,5 %** • 5-FU 5 % • 5-FU 0,5 % + SA10 % • Imiquimod 5 %, Imiquimod 2,5 % • CO₂-laser, Er:YAG-laser 	<ul style="list-style-type: none"> • Cryothérapie • Curetage • 5-FU 5 % • Imiquimod 5 % • ALA-PDT, MAL-PDT 	
Aucune recommandation concernant l'utilisation de ces traitements	<ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac 3 % HA 2,5 %** • Imiquimod 2,5 % • CO₂-laser, Er:YAG-laser 	<ul style="list-style-type: none"> • Curetage 	<ul style="list-style-type: none"> • Diclofenac 3 % HA 2,5 %** • 5-FU 0,5 % • 5-FU 0,5 % + SA 10 % • Imiquimod 2,5 %, • Imiquimod 3,75 % • Mébutate d'ingénol 0,015 % / 0,05 %* 	
Faible recommandation contre l'utilisation de ces traitements	-	-	<ul style="list-style-type: none"> • CO₂-laser, Er:YAG-laser 	

* : Abrogation de l'AMM de PICATO (mébutate d'ingénol) le 11/02/2020

** : Non remboursable

¹⁶ EFFALA : SMR important mais non remboursable et non commercialisé en France

¹⁷ AMELUZ : SMR modéré mais non remboursable et non commercialisés en France.

¹⁸ Werner, R. N. et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis - International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum - Short version. J Eur Acad Dermatol Venereol 29, 2069–2079 (2015).

Place de TOLAK 40 mg/g (5-FU) dans la stratégie thérapeutique :

TOLAK 40 mg/g crème (5-FU, 4 %, 1 application/jour) a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de disparition complète des lésions avec une quantité d'effet importante. Toutefois sa non-infériorité par rapport à l'autre spécialité à base du même principe actif actuellement utilisée (EFUDIX 5 % crème, 5-FU 5 %, 2 applications/jour) n'a pas été démontrée. Par ailleurs, il n'a pas été démontré une meilleure tolérance de TOLAK comparée à celle d'EFUDIX.

On ne dispose pas de données ayant comparé TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème aux autres alternatives disponibles.

La commission de la Transparence considère que TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples de kératose actinique, non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte. Toutefois, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles, dont le 5-FU 5 % (faute de démonstration de la non-infériorité versus ce traitement).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté.

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

► Les kératoses actiniques sont des lésions cutanées survenant sur les zones exposées au soleil, le plus souvent sur les personnes âgées. Il s'agit fréquemment de lésions multiples qui, en l'absence de traitement efficace, peuvent évoluer vers des carcinomes cutanés.

► TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème (1 application/jour) est un traitement à visée curative.

► L'efficacité du 5-FU 4 % (1 application/jour) a été démontrée versus placebo, sa non-infériorité au 5-FU 5 % (2 applications/j) n'a pas été démontrée (voir le paragraphe « Résumé et discussion » de l'avis). Dans l'ensemble des études, les effets indésirables ont été essentiellement des réactions au site d'application transitoires.

Par conséquent, le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses (dont EFUDIX 5 %, crème à base de 5-FU dosée à 5 %) et non médicamenteuses.

► La commission de la Transparence considère que TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème est susceptible d'être une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples de kératose actinique, non hyperkératosique et non hypertrophique (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte. Toutefois, sa place dans la stratégie thérapeutique ne peut être précisée par rapport aux autres alternatives disponibles, dont le 5-FU 5 % (faute de démonstration de la non-infériorité versus ce traitement).

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie dans la mesure où elle peut évoluer vers un carcinome cutané en l'absence de traitement efficace,
- sa prévalence, celle-ci augmentant avec l'âge,
- le besoin médical actuellement couvert par différentes thérapeutiques médicamenteuses dont EFUDIX 5 % (5-FU), crème ou non médicamenteuses,
- l'absence de données sur la qualité de vie des patients traités par TOLAK 40 mg/g, crème
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins.
- la réponse très partielle au besoin identifié,

TOLAK 40 mg/g, crème 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 TOLAK 40 mg/g (5-fluorouracile), crème est faible dans l'indication de l'AMM.

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

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- sa supériorité démontrée versus placebo en termes de disparition complète des lésions (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet importante,
- l'absence de démonstration de sa non-infériorité par rapport à une autre spécialité à base du même principe actif, le 5-fluorouracile (5-FU) (EFUDIX 5 %, crème) en termes de disparition complète des lésions (critère de jugement principal) dans les conditions de réalisation de l'étude,
- l'absence de démonstration robuste d'une meilleure tolérance comparée à celle du 5-FU 5 % alors que celle-ci était attendue compte tenu de la réduction du nombre d'applications quotidiennes (1 avec TOLAK versus 2 avec EFUDIX) et la réduction du dosage de 5-FU (4 % versus 5 %),

la commission de la Transparence considère que TOLAK 40 mg/g (5-FU), crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à EFUDIX 5 % (5-FU), crème.

09.3 Population cible

La population cible de TOLAK 40 mg/g (5-FU) est définie par la population des patients ayant une kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu, de grade Olsen 1 à 2.

La population atteinte de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de personnes¹⁹. Selon l'étude de Frost²⁰, les lésions sont localisées sur le visage dans 20 à 60 % des cas, ce qui réduirait la population entre 0,6 et 3 millions de personnes.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la proportion des lésions de kératose actinique superficielle. Dans l'étude PC-T301/99 ayant inclus des patients avec lésions de grade 1, 2 et 3, environ 90 % des lésions étaient non hyperkératosiques (grades 1 et 2)¹⁹.

Estimation

La population cible de TOLAK 4 % (5-FU) peut être estimée au sein d'une fourchette de 0,54 à 2,7 millions de personnes.

Cependant, la totalité de cette population n'est pas susceptible d'être traitée par TOLAK 40 mg/g (5-FU) dans la mesure où la cryothérapie reste le traitement de référence et qu'il existe des alternatives. Par ailleurs, les recommandations actuelles réservent plutôt ce traitement aux kératoses actiniques en cas de lésions multiples et siégeant sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

¹⁹ HAS. Avis de la commission de la Transparence. PICATO, gel. 26/06/2013.

²⁰ Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses Br J dermatol 1994; 24:79-82.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 9 septembre 2020 Date d'adoption : 23 septembre 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 21 octobre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>TOLAK 40 mg/g, crème</u> Tube de 20 g (CIP : 34009 301 932 6 6)
Demandeur	PIERRE FABRE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale : 12/11/2019 (procédure européenne décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	L01BC02