

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTSacide 5-aminolévulinique
AMELUZ 78 mg/g,
gel
Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- Kératose actinique
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « Traitement de la kératose actinique de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation chez les adultes. »

Place dans la stratégie thérapeutique	AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) est un traitement de 1 ^{re} intention, en alternative à la cryothérapie, chez l'adulte dans le traitement des lésions de kératose actinique multiples de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation. La cryothérapie reste le traitement de référence lorsque les lésions sont peu nombreuses (≤ 5 lésions).
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : - de la démonstration dans 3 études cliniques de phase III de : - la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus placebo sur le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique (PTD) sous lumière rouge (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente (86,0 % versus 32,9 %, $p < 0,0001$), chez des adultes atteints de kératose actinique (KA) de sévérité légère à sévère localisée aux extrémités, au tronc ou au cou (étude ALA-AK-CT010), - la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus placebo sur le pourcentage de lésions ayant complètement disparu 12 semaines après la dernière PTD sous lumière rouge (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente (90,9 % versus 21,9 %, $p <$

0,0001), chez des adultes atteints de KA de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu localisées dans un champ de cancérisation (étude ALA-AK-CT007),

- la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les deux études versus placebo, notamment sur le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions confirmée histologiquement, bien que la quantité d'effet soit moindre qu'en l'absence de confirmation histologique,
- la non-infériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus METVIXIA (aminolévulinate de méthyle), sur le pourcentage de lésions ayant complètement disparu 12 semaines après la PTD sous lumière du jour naturelle (critère de jugement principal), chez des adultes atteints de KA de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (étude ALA-AK-CT009), sans démonstration d'une supériorité de l'acide 5-aminolévulinique par rapport à l'aminolévulinate de méthyle,
- d'un meilleur résultat cosmétique global avec l'acide 5-aminolévulinique dans les études versus placebo,
- de la survenue de récurrences après 6 ou 12 mois de suivi après la dernière PTD pour des lésions qui avaient eu une réponse complète à la semaine 12 (suivi de 12 mois : 9,1 % et 14,1 % avec la PTD en lumière rouge [1 à 2 séances de PTD] et 19,5 % avec la PTD en lumière naturelle [1 séance de PTD] versus 31,2 % pour l'aminolévulinate de méthyle),
- de l'absence de comparaison à la cryothérapie qui reste le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions),
- du profil de tolérance similaire à celui de METVIXIA (aminolévulinate de méthyle), comportant principalement des réactions locales de type irritation, érythème ou des douleurs,

la Commission considère qu'AMELUZ 78 mg/g (acide 5-aminolévulinique), gel n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la kératose actinique de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation chez les adultes.

Population cible

La population cible est estimée au maximum entre 3,24 et 4,05 millions de patients.

Sommaire

1.	Contexte	4
2.	Environnement médical	6
2.1	Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2	Prise en charge actuelle	7
2.3	Couverture du besoin médical	10
3.	Synthèse des données	10
3.1	Rappel des données précédemment examinées par la Commission dans le traitement de la KA légère à modérées du visage et du cuir chevelu (avis du 18/03/2016)	10
3.2	Nouvelles données disponibles	11
3.3	Synthèse des données d'efficacité	12
3.3.1	Etude ALA-AK-CT010 (KA localisée aux extrémités, au tronc ou au cou – PTD en lumière rouge)	12
3.3.2	Etude ALA-AK-CT007 (KA du visage et du cuir chevelu - champ de cancérisation)	15
3.3.3	Etude ALA-AK-CT009 (KA du visage et du cuir chevelu - PTD à la lumière du jour naturelle)	19
3.3.4	Qualité de vie	21
3.4	Profil de tolérance	21
3.5	Modification du parcours de soins	22
3.6	Programme d'études	23
4.	Discussion	23
5.	Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1	Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	27
5.2	Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	27
5.3	Service Médical Rendu	27
5.4	Amélioration du Service Médical Rendu	28
5.5	Population cible	29
5.6	Autres recommandations de la Commission	30
6.	Annexes	30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) 78 mg/g, gel, dans l'indication du « traitement de la kératose actinique (KA) de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation chez les adultes ». Cette indication correspond à une extension de l'indication initiale de l'AMM qui était le « Traitement de la kératose actinique (KA) d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2) » au : – traitement de la KA de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) chez les adultes dans les localisations autres que le visage et le cuir chevelu, notamment dans la région du tronc, du cou et des extrémités, – traitement de la KA d'intensité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) en champ de cancérisation dans toutes les localisations. L'indication initiale avait fait l'objet d'un examen par la Commission de la transparence qui avait donné un avis favorable au remboursement d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) (Avis du 03/02/2016)¹. Cependant, à ce jour, AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) n'est pas pris en charge par la solidarité nationale dans cette indication. Par ailleurs, la rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP² a été modifiée depuis 2016 pour permettre l'utilisation de la PTD en lumière du jour naturelle ou artificielle dans le cadre du traitement de la KA du visage et du cuir chevelu en plus de la PTD en lumière rouge. Pour la région du tronc, du cou et des extrémités seule la PTD en lumière rouge peut être utilisée selon le RCP.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement de la kératose actinique de sévérité légère à modérée Erreur ! Signet non défini. (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation chez les adultes. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	acide aminolévulinique (L01XD04) AMELUZ 78 mg/g, gel – 1 tube aluminium de 2 g (CIP : 34009 300 013 8 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Biofrontera Pharma GmbH
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : – 20/10/2011 : Traitement de la kératose actinique de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2) – 09/09/2016 (extension d'indication) : incluant le traitement des champs de cancérisation. – 27/01/2017 (extension d'indication) : Traitement du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire ne se prêtant pas à la chirurgie en raison d'une éventuelle morbidité liée au traitement et/ou d'un résultat esthétique peu satisfaisant chez les adultes.

¹ AMELUZ_PIC_INS_Avis3_CT14488 (has-sante.fr)

² Résumé des caractéristiques du produit.

	– 01/03/2018 (modification de la posologie) : photothérapie dynamique (PDT) couplée à la lumière du jour pour le traitement des lésions de kératoses actiniques et des champs de cancérisation localisés sur le visage et le cuir chevelu. – 09/03/2020 (extension d'indication) : Traitement des kératoses actiniques localisées notamment dans la région du tronc, du cou et des extrémités. – 14/12/2023 (modification de la posologie) : PTD couplée à la lumière du jour artificielle dans le traitement des kératoses actiniques et des champs de cancérisation localisés sur le visage et le cuir chevelu.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : en dermatologie.
Posologie dans l'indication évaluée	<i>Pour le traitement de la kératose actinique (KA) du visage ou du cuir chevelu, une séance de photothérapie dynamique (à la lumière du jour naturelle ou à l'aide d'une lampe à lumière rouge ou à lumière du jour artificielle) doit être administrée pour une seule ou plusieurs lésions, ou pour la totalité des champs de cancérisation (surfaces cutanées où plusieurs lésions de KA sont entourées d'une zone lésée actinique et induite par l'exposition solaire, dans un champ limité).</i> <i>Pour le traitement de la kératose actinique (KA) dans la région du tronc, du cou ou des membres, une séance de photothérapie dynamique sous lumière rouge à spectre étroit doit être administrée. Les lésions de kératose actinique ou les champs doivent être évalués trois mois après le traitement. Les lésions ou champs traités qui n'ont pas entièrement disparus à 3 mois seront à nouveau traités.</i> Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent antinéoplasique utilisé en thérapie photodynamique.
Mécanisme d'action	Après application topique d'acide 5-aminolévulinique (ALA), la substance est métabolisée en protoporphyrine IX (PpIX), un composé photo-actif qui s'accumule dans les espaces intracellulaires dans les lésions traitées. La PpIX est activée par illumination par la lumière d'une longueur d'onde et d'une énergie adaptée. En présence d'oxygène, il se forme des espèces d'oxygène réactif, qui endommagent les composants cellulaires et finissent par détruire les cellules cibles.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe, AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) est pris en charge en Allemagne, en Espagne, au Danemark, en Suède et en Norvège. Pour les Etats Unis, AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) a obtenu une AMM le 10 mai 2016 pour le traitement ciblé des lésions et des zones touchées par les kératoses actiniques (KA) de sévérité légère à modérée sur le visage et le cuir chevelu avec la thérapie photodynamique (PTD) utilisant la lampe BF-RhodoLED.
Autres indications de l'AMM	AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) est également indiqué dans le « traitement du carcinome basocellulaire superficiel et/ou nodulaire ne se prêtant pas à la chirurgie en raison d'une éventuelle morbidité liée au traitement et/ou d'un résultat esthétique peu satisfaisant chez les adultes » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM). C'est indication fait l'objet d'un examen conjoint par la Commission.

Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) dans l'indication suivante « Traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2). » et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR V (Avis du 03/02/2016) ³ .
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée⁴

Description de la maladie

Les kératoses actiniques (KA) sont des affections dermatologiques chroniques résultant de la prolifération de kératinocytes atypiques, principalement liées à l'exposition aux rayons ultra-violets et pouvant potentiellement évoluer en cancer cutané (10 % à 10 ans mais augmente en cas de lésions multiples).

Les lésions de KA touchent préférentiellement les personnes de plus de 60 ans, les peaux claires (types de peau I, II ou III selon la classification Fitzpatrick) et les zones exposées au soleil : visage, cuir chevelu pour les patients chauves, et dos des mains.

La KA se manifeste sous la forme de petits méplats rouges, rugueux et squameux, qui sont ressentis comme des plaques de peau sèche. L'aspect clinique des lésions permet de définir le grade de sévérité associé à la lésion, selon la classification d'Olsen :

- Grade 1 (gravité faible) : Macules plates, roses, sans signes d'hyperkératose et d'érythème, souvent plus faciles à sentir qu'à voir. Une écaille et une éventuelle pigmentation peuvent être présentes.
- Grade 2 (gravité modérée) : Hyperkératose modérément épaisse, palpable et visible.
- Grade 3 (gravité importante) : Kératine hypertrophique et lésions hyperkératosiques.

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).

La cancérisation en champ se caractérise par une zone cutanée présentant de nombreuses lésions de KA et par une probable atteinte actinique sous-jacente ou environnante (concept connu sous le nom de cancérogenèse ou cancérisation en champ). L'étendue de cette atteinte peut être difficile à établir visuellement ou par examen clinique.

L'apparition de ces lésions cutanées peut donc être prévenue en évitant l'exposition aux ultra-violets (naturels ou artificiels) ou à d'autres facteurs déclenchant physiques ou chimiques (radiations ionisantes).

³ AMELUZ_PIC_INS_Avis3_CT14488 (has-sante.fr)

⁴ DERMATO-INFO, les kératoses actiniques

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie^{5,6}

Les KA peuvent s'accompagner de symptômes tels que sensibilité à la pression, de prurit et autres signes d'inflammation (sensation de brûlure...). Les symptômes de prurit peuvent conduire les patients à gratter leurs lésions qui se (re)forment régulièrement, provoquant des saignements ou des douleurs.

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 cutanés (CEC) invasifs.

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

Épidémiologie

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 risque comme l'immunodépression, une profession en milieu extérieur. Elle survient le plus souvent chez les personnes de plus de 60 ans.⁷ 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 ans⁸. Elle est en constante augmentation du fait du vieillissement de la population et son incidence double tous les 10 ans^{9,7}.

2.2 Prise en charge actuelle

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 sévérité des lésions, de leur nombre, de la localisation, des contre-indications et des habitudes du prescripteur.

En cas de suspicion d'un CEC, 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'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

⁵ Berker, D.; McGregor, J. M.; Mohd Mustapa, M. F.; Exton, L. S.; Hughes, B. R.; McHenry, P. M.; Gibbon, K.; Buckley, D. A.; Nasr, I.; Duarte Williamson, C. E.; Swale, V. J.; Leslie, T. A.; Mallon, E. C.; Wakelin, S.; Ungureanu, S.; Hunasehally, R. Y. P.; Cork, M.; Johnston, G. A.; Natkunarajah, J.; Worsnop, F. S.; Chiang, N.; Donnelly, J.; Saunders, C.; Brian, A. G. British Association of Dermatologists' Guidelines for the Care of Patients with Actinic Keratosis 2017. *Br J Dermatol* 2017, 176 (1), 20–43. <https://doi.org/10.1111/bjd.15107>.

⁶ Dréno, B.; Cerio, R.; Dirschka, T.; Nart, I. F.; Lear, J. T.; Peris, K.; de Casas, A. R.; Kaleci, S.; Pellacani, G. A Novel Actinic Keratosis Field Assessment Scale for Grading Actinic Keratosis Disease Severity. *Acta Derm Venereol* 2017, 97 (9), 1108–1113. <https://doi.org/10.2340/00015555-2710>.

⁷ Dermato-Info. Les kératoses actiniques -2019 <https://dermato-info.fr/fr/les-maladies-de-la-peau/la-k%C3%A9ratose-actinique>.

⁸ 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.

⁹ C. Velter. Épidémiologie des kératoses actiniques-2019

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.

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 :

- METVIXIA¹¹, crème (chlorhydrate d'aminolévulinique de méthyle)
- EFFALA, emplâtre (acide 5-aminolévulinique)¹²,
- AMELUZ, gel (acide 5-aminolévulinique)¹³.

Les agents topiques sont également une alternative, tels que :

- le 5-FU en topique avec les spécialités TOLAK 40 mg/g crème et EFUDIX 5 % crème, indiquées respectivement dans les kératoses actiniques non hyperkératosiques, non hypertrophiques (grade Olsen I à II) du visage, des oreilles et/ou du cuir chevelu chez l'adulte ; et pour le traitement des kératoses actiniques.
- l'imiquimod en topique avec les spécialités ALDARA 5 % crème et ZYCLARA 3,75 % crème, indiquées toutes deux dans le traitement des kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu, chez l'adulte immunocompétent.

A noter que KLISYRI 10 mg/g, pommade (tirbanibuline), disposant d'une AMM dans la prise en charge des kératoses actiniques non hyperkératosiques et non hypertrophiques (grade Olsen 1) du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte, n'est pas commercialisée en France.

La dermabrasion mécanique sont également des alternatives à la cryothérapie en cas de lésions multiples tout comme le laser CO2 et le curetage-électrocoagulation qui peuvent également être des options de traitement.

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 16/12/2009¹⁴).

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

A ce jour, bien que seul AMELUZ dispose d'une AMM pour le traitement des KA localisées sur le tronc, le cou et les extrémités ou pour le traitement des champs de cancérisation (qui touche presque exclusivement le visage ou le cuir chevelu glabre), en pratique, l'ensemble des thérapeutiques précédemment citées sont utilisées sans distinction de la localisation des atteintes.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Dans le cadre de l'indication sollicitée pour l'inscription d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique), les comparateurs cliniquement pertinents sont les thérapeutiques, ayant l'AMM ou non, recommandées ou utilisées en pratique dans le traitement des lésions de KA de sévérité légère à modérée, sans distinction de la localisation des atteintes, et les champs de cancérisation chez l'adulte.

¹¹ Utilisable en lumière du jour et en photothérapie dynamique en lumière rouge.

¹² EFFALA emplâtre (acide 5-aminolévulinique), disposant d'une AMM dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu et d'un SMR important, n'est plus commercialisée en France.

¹³ AMELUZ : SMR modéré mais non remboursable (pas de publication au JO) et non commercialisés en France.

¹⁴ HAS. Avis CT - SOLARAZE - 16 Décembre 2009, 2009. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/solaraze_-_ct-8197.pdf

Les comparateurs cliniquement pertinents précédemment évalués par la Commission sont cités dans le Tableau 1. Ces médicaments ont une AMM uniquement dans le traitement des KA du visage et du cuir chevelu.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant une AMM dans les lésions de KA

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Traitement topique				
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)	Important	ALDARA 5 % crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des kératoses actiniques superficielles du visage ou du cuir chevelu de l'adulte mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.
EFUDIX 5 % , crème (5-fluorouracile) <i>Meda Pharma</i>	Kératoses actiniques pré-épithélio-mateuses.	07/10/2015 (Renouvellement d'inscription)	Important	NA
TOLAK 4 % , crème (5-fluorouracile) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	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.	21/10/2020 (inscription)	Faible	ASMR V par rapport à EFUDIX 5 % (5-FU), crème
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)	Important	ASMR V 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 topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.
Photothérapie dynamique avec agent sensibilisant précurseur				
EFFALA 8 mg , emplâtre médicamenteux (acide 5-aminolévulinique) <i>Spirig Pharma</i>	Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.	06/03/2013 (Inscription)	Important	ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.
METVIXIA 168 mg/g , crème (aminolévulinate de méthyle) <i>Galderma</i>	Traitement des kératoses actiniques (KA) fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.	05/03/2014 (Renouvellement d'inscription)	Modéré	ASMR V en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.
	Traitement des kératoses actiniques (KA) fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu, avec possibilité d'utilisation avec la lumière du jour.	08/02/2017 (Extension d'indication)	Modéré	

Il convient de noter que SOLARAZE 3 %, gel (diclofénac) dispose d'une AMM dans le traitement local des KA. Toutefois, la Commission a considéré que son service médical rendu était insuffisant¹⁴. Par conséquent, cette spécialité ne peut être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

KLYSIRI 10 mg/g, pommade (tirbanibuline), dispose d'une AMM dans la prise en charge des KA non hyperkératosiques et non hypertrophiques (grade Olsen 1) du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte, toutefois, cette spécialité n'est pas commercialisée en France et ne peut donc être considérée comme un comparateur cliniquement pertinent.

Depuis 2022, le RCP de METVIXIA (aminolévulinate de méthyle) inclut, dans la section relative à la posologie (section 4.2), des détails concernant le traitement des zones cancéreuses. Cependant, cette indication n'a pas été soumise à la CT pour le remboursement à la date du présent avis.

➔ Traitements non-médicamenteux

Les autres traitements non médicamenteux sont : la cryothérapie (traitement de référence de la KA 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).

2.3 Couverture du besoin médical

Dans les formes légères à modérées de la KA, sans distinction de la localisation des lésions, le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (la cryothérapie, l'aminolévulinate de méthyle, l'imiquimod, le 5-FU, la chirurgie, le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation et le « peeling chimique »). Il persiste donc un besoin à disposer de médicaments efficaces en termes de disparition des lésions, de diminution des récurrences et d'une meilleure tolérance, chez les adultes atteints de KA de sévérité légère à modérée et du champ de cancérisation.

3. Synthèse des données

3.1 Rappel des données précédemment examinées par la Commission dans le traitement de la KA légère à modérées du visage et du cuir chevelu (avis du 18/03/2016¹)

Pour rappel, la demande d'inscription d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) concernait le périmètre de l'AMM de l'époque soit « le traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2) ». Cette demande reposait essentiellement sur les résultats de 2 études cliniques de phase III :

- l'étude ALA-AK-CT002 de **non-infériorité**, randomisée, en simple aveugle (observateur), d'une durée de 12 semaines ayant comparé l'acide 5-aminolévulinique à une crème d'aminolévulinate de méthyle dosé à 160 mg/g (METVIX) et au placebo, associés à la **PTD en lumière rouge**, chez des adultes atteints de KA légères à modérées **du visage et du cuir chevelu** ;
- l'étude ALA-AK-CT003 de **supériorité**, randomisée, en double aveugle, d'une durée de 12 semaines ayant comparé l'acide 5-aminolévulinique au placebo, associés à la **PTD en lumière rouge**, chez des adultes atteints de KA légères à modérées **du visage et du cuir chevelu**.

Dans l'étude ALA-AK-CT002, l'intensité des lésions chez les patients inclus était en majorité modérée (83,3 %) plutôt que légère (16,5 %). Les phototypes des patients n'étaient pas comparables avec une

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

AMELUZ a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients avec réponse complète à 12 semaines après la dernière PTD avec 78,2 % dans le groupe AMELUZ versus 17,1 % dans le groupe placebo (seuil de non-infériorité défini à -15 %, démontrant la non-infériorité d'AMELUZ dans la population PP et résultat confirmé sur la population ITT). La supériorité d'AMELUZ par rapport à METVIX n'a été démontrée que dans la population PP, car l'IC à 97,5 % de la différence entre les traitements n'incluait pas 0 %, la démonstration sur la population ITT aurait été plus pertinente.

A 6 mois de suivi, 19,1 % des patients répondeurs complets 12 semaines après la dernière PTD ont eu des récurrences de lésions dans le groupe AMELUZ, 18,2 % dans le groupe METVIX et 15,4 % dans le groupe placebo. Le nombre moyen de récurrences de lésions par patient était de 0,4 ; 0,4 et 0,2 respectivement. A 6 et/ou 12 mois de suivi, 41,6 % des patients du groupe AMELUZ, 44,8 % dans le groupe METVIX et 23,1 % dans le groupe placebo ont eu des récurrences de lésions. Le nombre moyen de récurrences de lésions par patient était de 0,9 ; 1,1 et 0,7 respectivement.

Dans l'étude ALA-AK-CT002, l'intensité des lésions chez les patients inclus était en majorité légère (53,9 %) plutôt que modérée (46,1 %). Les phototypes des patients n'étaient pas comparables avec une sur-représentativité des phototypes III et IV dans le groupe AMELUZ (42 %) versus placebo (26,8 %).

AMELUZ a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients avec réponse complète à 12 semaines après la dernière PTD avec 66,3 % dans le groupe AMELUZ versus 12,5 % dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

Au cours des 2 études, les événements indésirables ont été plus fréquents avec AMELUZ qu'avec le placebo et du même ordre qu'avec METVIX. Il s'agissait principalement de réactions locales de type irritation, érythème, douleur. En conclusion, les résultats de la comparaison de AMELUZ à la crème METVIX, aminolévulinate de méthyle 160 mg/g, similaire à METVIXIA 168 mg/g, n'ont pas permis de mettre en évidence un avantage clinique en termes d'efficacité ou de tolérance. On ne dispose pas d'éléments de comparaison d'AMELUZ par rapport à la cryothérapie.

3.2 Nouvelles données disponibles

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) ont été évaluées dans 3 nouvelles études cliniques de phase III dont :

- l'étude ALA-AK-CT010 de supériorité, d'une durée de 12 semaines, ayant comparé l'acide 5-aminolévulinique au placebo, associés à la PTD sous lumière rouge, **chez des adultes atteints de KA légère à sévère localisée aux extrémités, au tronc ou au cou** ;
- l'étude ALA-AK-CT007 de supériorité, d'une durée de 12 semaines, ayant comparé l'acide 5-aminolévulinique au placebo, associés à la PTD sous lumière rouge, chez des adultes atteints KA d'intensité légère à modérée **du visage et du cuir chevelu en champ de cancérisation** ;
- l'étude ALA-AK-CT009 de non-infériorité, d'une durée de 12 semaines, ayant comparé l'acide 5-aminolévulinique à l'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA), associés à la **PTD en lumière du jour naturelle**, chez des adultes atteints de KA légères à modérées **du visage et du cuir chevelu**.

Le RCP d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) inclut également l'utilisation de PTD avec lumière du jour artificielle pour le traitement des KA et des champs de cancérisation sur le visage et le cuir chevelu. Cette modification du RCP est basée sur une comparaison technique (ALA-PT0042) des sources d'éclairages de PTD autorisées (lumière naturelle et dispositifs médicaux à lumière rouge) avec des dispositifs de lumière artificielle et des données cliniques provenant de cinq essais réalisés à l'initiative de l'investigateur qui ne seront pas décrites dans cet avis.

Il n'y a pas de nouvelles données concernant l'utilisation d'AMELUZ couplé à la PTD en lumière rouge pour traiter les kératoses actiniques légères à modérées (grade Oslen 1 à 2) du visage et du cuir chevelu.

3.3 Synthèse des données d'efficacité

3.3.1 Etude ALA-AK-CT010 (KA localisée aux extrémités, au tronc ou au cou – PTD en lumière rouge)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée (intra-patient), en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité de l'acide 5-aminolévulinique pour le traitement par photothérapie dynamique (PTD) sous lumière rouge (lampe BF-RhodoLED) chez des patients atteints de KA de sévérité légère à sévère localisée aux extrémités, au tronc ou au cou.

La PDT a été réalisée le jour de la randomisation (PDT-1) et les lésions cibles ont été évaluées 4 et 12 semaines après. En cas de non-réponse ou de réponse partielle au critère de jugement principal évalué à la semaine 12, un retraitement par PTD (PDT-2) a été effectué. Dans ce cas, les lésions ont été évaluées 4 semaines et 12 semaines après la PDT-2.

Tous les patients ont été suivis pendant un an après leur dernière PTD, avec deux visites (6 et 12 mois après la dernière PTD) pour évaluer la récurrence des lésions de KA.

L'étude a débuté le 18/09/2017 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 27/08/2019.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de 18 à 85 ans,
- lésions KA cliniquement confirmées répondant aux critères suivants :
 - 4 à 10 lésions de KA représentant environ 20 cm²,
 - situées chez chaque patient sur les 2 côtés opposés des membres et/ou du tronc/cou,
 - d'intensité légère à sévère selon les grades d'Olsen,
- zones de traitement droite et gauche comparables selon :
 - la localisation,
 - l'intensité de lésions,
 - le nombre de lésions (la différence ne doit pas excéder 50 %),
- les lésions cibles de KA devaient être distinctes et quantifiables, avec un diamètre de chaque lésion de KA compris entre 0,3 cm et 1,5 cm.
- les lésions adjacentes de KA devaient être à une distance minimum de 0,5 cm l'une de l'autre.

Traitements reçus

Chaque patient a été son propre témoin en ayant des lésions de KA comparables situées sur les 2 côtés opposés des membres et/ou du tronc/cou, et qui ont été randomisées (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir une application d'acide 5-aminolévulinique ou de placebo :

- **Groupe 5-ALA¹⁵** : un tube¹⁶ de 2 g d'acide 5-aminolévulinique à 7,8 % en gel à appliquer par voie cutanée sur la surface des lésions,
- **Groupe placebo** : un tube de 2 g de placebo en gel à appliquer par voie cutanée sur la surface des lésions.

En cas de non-réponse ou de réponse partielle au critère de jugement principal à la semaine 12, les patients étaient à nouveau traités selon le traitement attribué à la randomisation.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de **lésions** avec une disparition complète 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

1. Pourcentage de **patients** ayant une disparition complète¹⁷ de ses lésions, 12 semaines après la dernière PTD.
2. Pourcentage de **lésions** d'intensité modérée à l'inclusion (grade d'Olsen) ayant disparu complètement 12 semaines après la dernière PTD.
3. Pourcentage de **lésions** localisées aux extrémités ayant disparu complètement 12 semaines après la dernière PTD.
4. Pourcentage de **lésions** localisées au niveau du tronc ou du cou ayant disparu complètement 12 semaines après la dernière PTD.
5. Pourcentage de **lésions** ayant une réponse histologique confirmée (RHC) 12 semaines après la dernière PTD.
6. Pourcentage de **lésions** ayant complètement disparu 12 semaines après la PTD-1.
7. Pourcentage de **patients** avec une disparition complète de ses lésions 12 semaines après la PTD-1.
8. Réponse cosmétique globale¹⁸, évaluée par l'investigateur, 12 semaines après la dernière PTD.

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été analysés dans la population en intention de traitée modifiée (ITTm) définie par les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

¹⁵ 5-ALA (5-aminolevulinic acid)

¹⁶ suffisant pour couvrir une superficie totale d'environ 20 cm².

¹⁷ Disparition complète définie par une lésion ayant complètement disparue visuellement mais aussi par palpation (grade 0 d'Olsen).

¹⁸ Les évaluations des résultats cosmétiques étaient basées sur la somme des scores de l'évaluation de la qualité de la peau à la visite de fin d'étude. Le résultat a été calculé à l'aide d'une échelle de 5 points allant de "très bon" à "mauvais". La disparition des lésions KA n'a pas eu d'incidence sur l'évaluation du résultat cosmétique (cf annexe pour voir l'échelle).

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 50 patients a été randomisé (population ITT¹⁹), parmi lesquels 48 ont terminé l'étude. La population per protocole (population PP) comporte 43 patients car 6 patients ont été retiré du fait d'une déviation majeure du protocole.

La population d'analyse (ITTm) comporte 49 patients (erreur de randomisation pour un patient).

Huit déviations majeures au protocole ont été signalées au cours de l'étude pour 7 patients :

- 2 patients n'ont pas été traités conformément à la randomisation (inversion des traitements à la PDT-1 et PDT-2, respectivement) ;
- 2 patients ont été biopsiés sur des lésions ne respectant pas les critères d'inclusion ;
- 1 patient a été biopsié sur des lésions ne respectant pas les critères d'inclusion et avait un champ de traitement non conforme aux critères d'inclusion ;
- 2 patients ont arrêté l'étude avant la dernière visite.

L'âge moyen des patients était de 70,9 ans, 53,1 % des patients inclus étaient de sexe masculin et 95,9 % des patients avaient un phototype de Fitzpatrick allant de I à III.

La surface totale des lésions cibles de KA à l'inclusion était comparable entre les groupes 5-AAL et placebo avec une moyenne ($\pm$ écart-type) de $254,3 \pm 125,5$ mm² et $262,0 \pm 124,0$ mm² respectivement dans les groupes 5-aminolévulinique et placebo. Les patients avaient en moyenne 5,3 et 5,5 lésions cibles respectivement. La majorité des lésions cibles de KA étaient d'intensité modérée (3,5 et 3,6 lésions en moyenne respectivement) et légère (3,6 et 3,5 lésions en moyenne respectivement), et étaient le plus souvent au niveau des extrémités (79,6 %) et dans une moindre mesure sur le tronc et le cou (20,4 %). La plupart des patients (79,6 %) avaient des lésions additionnelles, en dehors de la zone de traitement cible des extrémités et du tronc/cou.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm)

L'acide 5-ALA a été supérieur au placebo sur le pourcentage de lésions avec une disparition complète 12 semaines après la dernière PTD : 86,0 % versus 32,9 %, soit une différence de 53,1 % ($p < 0,0001$).

A titre informatif, 22/51 (43,1 %) côtés de patients traités par l'acide 5-AAL ont reçu une seule session de PTD (22/49 dans le groupe placebo soit 44,9 %), tandis que 29/51 (56,9 %) côtés de patients traités par l'acide 5-AAL patients ont dû être retraités (27/49 dans le groupe placebo soit 55,1 %).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITTm)

L'acide 5-AAL a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dont les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

¹⁹ Population en intention de traiter.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ALA-AK-CT010

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Côté du patient traité par le 5-ALA (n = 49)	Côté du patient traité par placebo (n = 49)	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients ayant une disparition complète de ses lésions, 12 semaines après la dernière PTD			
n/N (%)	33/49 (67,3)	6/49 (12,2)	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de lésions d'intensité modérée à l'inclusion (grade d'Olsen) ayant disparu complètement 12 semaines après la dernière PTD			
Moyenne ± ET	84,3 ± 28,6	27,2 ± 36,5	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de lésions localisées aux extrémités ayant disparu complètement 12 semaines après la dernière PTD			
Moyenne ± ET	83,5 ± 24,7	27,1 ± 33,1	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de lésions localisées au niveau du tronc ou du cou ayant disparu complètement 12 semaines après la dernière PTD			
Moyenne ± ET	96,0 ± 12,6	55,5 ± 44,8	0,0156
Critère n°5 : Pourcentage de lésions ayant une réponse histologique confirmée (RHC) 12 semaines après la dernière PTD			
n/N (%)	40/47 (85,1)	30/47 (63,8)	0,0032
Critère n°6 : Pourcentage de lésions ayant complètement disparu 12 semaines après la PTD-1 (visite 2)			
Moyenne ± ET	67,5 ± 31,2	27,6 ± 33,4	< 0,0001
Critère n°7 : Pourcentage de patients avec une disparition complète de ses lésions 12 semaines après la PTD-1			
n/N (%)	18/49 (36,7)	4/49 (8,2)	0,0003
Critère n°8 : Réponse cosmétique globale, évaluée par l'investigateur, 12 semaines après la dernière PTD			
Très bon, n (%)	19 (38,8)	7 (14,3)	< 0,0001
Bon	9 (18,4)	3 (6,1)	
Satisfaisant	9 (18,4)	20 (40,8)	
Insatisfaisant	4 (8,2)	9 (18,4)	
Altéré	8 (16,3)	10 (20,4)	

Données exploratoires au cours de la période de suivi de 12 mois après la dernière PTD

Le pourcentage de lésions ayant eu une réponse complète après la dernière PTD (1 à 2 séances) puis une récurrence a été de 14,1 % sur le côté traité par l'acide 5-aminolévulinique versus 27,4 % pour le côté traité par le placebo.

3.3.2 Etude ALA-AK-CT007 (KA du visage et du cuir chevelu - champ de cancérisation)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du 5-ALA pour le traitement par PTD

sous lumière rouge (lampe BF-RhodoLED) chez 87 patients atteints de KA de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu localisées dans un champ de cancérisation.

La PDT a été réalisée le jour de la randomisation (PDT-1) et les lésions cibles ont été évaluées 4 et 12 semaines après. En cas de non-réponse ou de réponse partielle au critère de jugement principal évalué à la semaine 12, un retraitement par PTD (PDT-2) a été effectué. Dans ce cas, les lésions ont été évaluées 4 semaines et 12 semaines après la PTD-2.

Tous les patients ont été suivis pendant un an après leur dernière PTD, avec deux visites (6 et 12 mois après la dernière PTD) pour évaluer la récurrence des lésions de KA.

L'étude a débuté le 04/10/2013 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 13/03/2015.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de 18 à 85 ans,
- lésions KA cliniquement confirmées répondant aux critères suivants :
 - 4 à 8 lésions de KA distinctes et mesurables représentant une taille totale d'environ 20 cm²,
 - situées à l'intérieur d'un ou deux champs de traitement de la zone de traitement d'environ 20 cm² au total du visage, front ou du cuir chevelu (à l'exclusion des yeux, des narines, des oreilles et de la bouche),
 - d'intensité légère à modérée (grade 1 à 2 d'Olsen),
 - un diamètre de chaque lésion cible de KA compris entre 0,5 cm et 1,5 cm,
- confirmation de la KA par biopsie lors de l'inclusion,
- consentement pour une seconde biopsie lors de la visite de fin d'étude (12 semaines après la dernière PTD).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir une application de l'acide 5-aminolévulinique ou du placebo à la visite 1 (jour de la PTD) :

- **Groupe 5-ALA** : un tube²⁰ de 2 g d'acide 5-aminolévulinique à 7,8 % en gel à appliquer par voie cutanée sur les 1 ou 2 champs de traitement d'environ 20 cm² au total.
- **Groupe placebo** : un tube de 2 g de placebo en gel à appliquer par voie cutanée sur la surface des lésions sur les 1 ou 2 champs de traitement d'environ 20 cm² au total.

En cas de non-réponse ou de réponse partielle au critère de jugement principal évalué à la semaine 12, les patients étaient à nouveau traités avec le traitement attribué à la randomisation.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de **patients** avec une réponse complète, définie par une disparition complète²¹ de l'ensemble des lésions traitées, évaluée 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique.

²⁰ suffisant pour couvrir une superficie totale d'environ 20 cm².

²¹ Définie par une lésion ayant complètement disparue, évaluée visuellement mais aussi par palpation (grade 0 d'Olsen) par l'investigateur.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

1. Pourcentage de **patients** ayant une réponse histologique confirmée²² (RHC) 12 semaines après la dernière PTD.
2. Pourcentage de **patients** ayant une réponse complète, définie comme la disparition complète de toutes lésions KA traitées, évaluée 12 semaines après la PTD-1.
3. Pourcentage de **lésions** ayant une réponse complète, définie comme une lésion KA ayant complètement disparue, évaluée 12 semaines après la dernière PTD.
4. Pourcentage de **patients** ayant une réponse partielle, définie comme la disparition d'au moins 75 % des lésions KA traitées, évaluée 12 semaines après la dernière PTD.
5. Réduction de la surface totale des lésions (taille de toutes les lésions traitées additionnées) par patient 12 semaines après la dernière PTD.
6. Résultat cosmétique global¹⁸, évalué par l'investigateur, 12 semaines après la dernière PTD, évalué par l'investigateur.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Effectifs et caractéristiques des patients inclus

Un total de 87 patients a été randomisé (population ITT), dont 55 dans le groupe acide 5-ALA et 32 dans le groupe placebo. Au total 80 patients ont terminé l'étude et la population PP comporte 77 patients car 10 patients (5 patients dans chaque groupe) ont été retirés de l'étude du fait d'une déviation majeure du protocole.

L'âge moyen des patients était de 71,6 ans, 90,8 % des patients inclus étaient de sexe masculin et 94,8 % des patients avaient un phototype de Fitzpatrick allant de I à III. La plupart des patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer de la peau (92,0 %).

Les patients avaient des lésions KA depuis en moyenne 5,6 ans, avec une majorité de lésions de sévérité modérée (80,5 %). Un grand pourcentage des patients avait des lésions dans l'une ou l'autre des zones de traitement uniquement :

- Zone de traitement A (correspondant au visage et au front) : 56,3 % des patients (dont 58,3 % et 53,1 % respectivement dans les groupes acide 5-ALA et placebo)
- Zone de traitement B (correspondant au cuir chevelu) : 41,1 % des patients (dont 40,0 % et 43,8 % respectivement dans les groupes acide 5-ALA et placebo).

En majorité, les patients (88,5 %) avaient précédemment reçu au moins un traitement pour une KA, 48,3 % des patients ont eu à la fois des traitements chirurgicaux et non chirurgicaux et 37,9 % des patients ont eu uniquement par des traitements non chirurgicaux.

Un pourcentage plus important de patients du groupe placebo a été retraité comparativement au groupe 5-ALA (75,0 % versus 38,2 %).

²² Basées sur les résultats de la biopsie effectuée 12 semaines après la dernière PTD. Si les résultats de la biopsie d'un patient révélaient une lésion KA résiduelle, le patient était considéré comme "non répondeurs" pour l'analyse, indépendamment de l'évaluation clinique de l'investigateur.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITTm)

Le 5-ALA a été supérieur au placebo sur le pourcentage de lésions ayant complètement disparu 12 semaines après la dernière PTD : 90,9 % versus 21,9 %, soit une différence de 69,0 % (IC_{95%} = [52,8 ; 85,2] ; p < 0,0001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population ITTm)

Le 5-ALA a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dont les résultats sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude ALA-AK-CT007

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	5-ALA (n = 55)	Placebo (n = 32)	Différence (%) [IC _{95%}]	Valeur de p
Critère n°1 : Pourcentage de patients ayant une réponse histologique confirmée²³ (RHC) 12 semaines après la dernière PTD				
n/N (%)	42/54 (77,8)	6/27 (22,2)	55,6 [33,6 ; 74,8]	< 0,0001
Critère n°2 : Pourcentage de patients ayant une réponse complète, définie comme la disparition complète de toutes lésions KA traitées, évaluée 12 semaines après la PTD				
n/N (%)	24/55 (61,8)	3/32 (9,4)	52,4 [36,1 ; 68,8]	< 0,0001
Critère n°3 : Pourcentage de lésions ayant une réponse complète, définie comme une lésion KA ayant complètement disparue, évaluée 12 semaines après la dernière PTD				
n/N (%)	281/298 (94,3)	57/173 (32,9)	61,3 [53,9 ; 68,8]	< 0,0001
Critère n°4 : Pourcentage de patient ayant une réponse partielle, définie comme la disparition d'au moins 75 % des lésions KA traitées, évaluée 12 semaines après la dernière PTD				
n/N (%)	52/55 (94,5)	8/32 (25,0)	69,5 [53,4 ; 85,7]	< 0,0001
Critère n°5 : Réduction de la surface totale des lésions (taille de toutes les lésions traitées additionnées) par patient 12 semaines après la dernière PTD				
% de variation	- 98,2	- 45,5	NA	< 0,0001
Critère n°6 : Réponse cosmétique globale, évaluée par l'investigateur, 12 semaines après la dernière PTD				
Sommes des scores à l'inclusion comprise entre 0 et 3		Sommes des scores à l'inclusion comprise entre 1 et 3		
	Groupe 5-ALA (n = 54)	Groupe placebo (n = 29)	Groupe 5-ALA (n = 48)	Groupe placebo (n = 26)
Très bon, n (%)	19 (35,2)	5 (17,2)	19 (39,6)	5 (19,2)
Bon	13 (24,1)	4 (13,8)	13 (27,1)	4 (15,4)
Satisfaisant	13 (24,1)	6 (20,7)	11 (22,9)	6 (23,1)
Insatisfaisant	6 (11,1)	8 (27,6)	3 (6,3)	7 (26,9)
Altéré	3 (5,6)	6 (20,7)	2 (4,2)	4 (15,4)
p-value	0,0033		0,0032	

²³ Basées sur les résultats de la biopsie effectuée 12 semaines après la dernière PTD. Si les résultats de la biopsie d'un patient révélait une lésion KA résiduelle, le patient était considéré comme "non répondeurs" pour l'analyse, indépendamment de l'évaluation clinique de l'investigateur.

Données exploratoires au cours de la période de suivi 6 et 12 mois après la dernière PTD

Récidive de la KA :

- chez les patients ayant eu une réponse complète au 5-ALA durant la période clinique initiale 12/49 (24,5 %) patients ont eu une récurrence de la KA durant les 6 mois de suivi après la dernière PTD et 18/49 (36,7 %) durant les 12 mois de suivi après la dernière PTD ;
- parmi les lésions qui ont disparu complètement après traitement par 5-ALA durant la période initiale, 17/276 (6,2 %) ont récidivé durant les 6 mois de suivi après la dernière PTD et 25/276 (9,1 %) durant les 12 mois de suivi après la dernière PTD (1 ou 2 séances).

Par ailleurs, chez les patients ayant eu une réponse complète durant la période clinique initiale, 1/49 (2,0 %) patient a eu une nouvelle lésion dans la zone traitée initialement au cours des 6 mois de suivi après la dernière PTD, et 4/49 (7,4 %) patients ont eu de nouvelles lésions dans les zones traitées initialement au cours des 12 mois de suivi après la dernière PTD. Aucun patient du groupe placebo n'a eu de nouvelles lésions dans la zone de traitement au cours de la période de suivi 6 et 12 mois après la dernière PTD.

3.3.3 Etude ALA-AK-CT009 (KA du visage et du cuir chevelu - PTD à la lumière du jour naturelle)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative versus l'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA), randomisée (intra-patient), en simple aveugle (à l'insu de l'investigateur), multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du 5 -ALA (AMELUZ) par rapport à l'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA) pour le traitement par PTD en lumière du jour naturelle chez des patients atteints de KA de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu.

La PDT en lumière du jour naturelle a été réalisée le jour de la randomisation et les lésions cibles ont été évaluées 4 et 12 semaines après. L'évaluation du critère de jugement principal a été réalisée 12 semaines après la PTD.

Les patients ont été suivis pendant un an après leur PTD, avec deux visites (6 et 12 mois après la visite 2) pour évaluer la récurrence des lésions de KA.

L'étude a débuté le 23/06/2016 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 07/12/2016.

Critères d'inclusion

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients âgés de 18 à 85 ans,
- lésions de KA cliniquement confirmées répondant aux critères suivants :
 - 3 à 9 lésions de KA distinctes et mesurables,
 - situées de façon comparable²⁴ de chaque côté du visage, du front et/ou du cuir chevelu (à l'exclusion des yeux, des narines, des oreilles et de la bouche),
 - d'intensité légère à modérée (grade 1 à 2 d'Olsen),
 - un diamètre de chaque lésion cible de KA compris entre 0,5 cm et 1,5 cm,
 - une marge d'environ 0,5 à 1,0 cm autour de chaque lésion,
- une confirmation de la KA par biopsie lors de l'inclusion,

²⁴ Nombre de lésion similaire sur chaque côté opposé, la différence ne devant pas excéder les 50 %.

- consentement pour une seconde biopsie lors de la visite de fin d'étude (12 semaines après la dernière PTD).

Traitements reçus

Chaque patient a été son propre témoin en ayant des lésions de KA comparables sélectionnées par l'investigateur, de chaque côté du visage/cuir chevelu et qui ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir une application de l'acide 5-ALA ou d'aminolévulinate de méthyle :

- **Groupe 5-ALA** : une formulation d'acide 5-ALA à 7,8 % en gel à appliquer par voie cutanée sur la surface des lésions,
- **Groupe MAL²⁵** : une formulation d'aminolévulinate de méthyle à 16 % en crème à appliquer par voie cutanée sur la surface des lésions.

Au total, 2 tubes de traitement ont été attribués à chaque patient, chacun d'eux contenant un des deux traitements de l'étude, et assigné à un côté du patient (droit ou gauche).

La PTD à la lumière du jour naturelle a été réalisée en extérieur au moyen d'une exposition à la lumière du jour en continu pendant 2 heures environ.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de lésions avec une réponse complète, définie comme le pourcentage de lésions de KA individuelles ayant complètement disparue (grade 0 d'Olsen), 12 semaines après la photothérapie dynamique.

Il pouvait être conclu à la non-infériorité du 5-ALA par rapport au MAL si la borne inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % de la différence moyenne entre les groupes était supérieure au seuil de non-infériorité défini à -12,5 %. En cas de non-normalité de la distribution, c'est la médiane qui était utilisée.

En cas de démonstration de la non-infériorité, une analyse de supériorité pouvait être effectuée.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Un total de 52 patients a été randomisé (population ITT), parmi lesquels 49 ont terminé l'étude. La population PP comporte 49 patients car 3 patients ont été retirés en raison des critères d'exclusion (n = 2) et de la méthode de randomisation (n = 1).

L'âge moyen des patients était de 72,2 ans, 96,1 % des patients inclus étaient de sexe masculin et 92,2 % des patients avaient un phototype de Fitzpatrick allant de I à III. La plupart des patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer de la peau (88,5 %).

Les patients avaient des lésions KA depuis en moyenne 7,5 ans, avec en moyenne 12,9 lésions à l'inclusion représentant une surface totale des lésions cibles de KA comparables entre les deux groupes avec une surface moyenne ($\pm$ écart-type) de $528,2 \pm 266,0$ mm² et $505,0 \pm 239,6$ mm² respectivement dans les groupes 5-ALA et MAL.

La sévérité des lésions était répartie de façon équilibrée entre faible (49,2 %) et modérée (50,8 %), et les lésions étaient principalement localisées sur le cuir chevelu (57,4 %).

²⁵ MAL (« methyl aminolevulinate »)

La plupart des patients (94,2 %) avaient reçu précédemment au moins un traitement pour une KA, et plus de la moitié (57,1 %) d'entre eux avaient été traités à la fois par des traitements chirurgicaux et médicamenteux.

Résultats sur le critère de jugement principal (population PP)

L'acide 5-ALA a été non-inférieur au MAL sur le pourcentage de lésions avec une réponse complète 12 semaines après la PTD : 79,8 % (médiane de 87,5 %) versus 76,5 % (médiane de 83,3 %), soit une différence de 3,3 % (médiane de 0,0 %) avec la borne inférieure unilatérale de l'IC_{97,5%} de 0,0 % supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de -12,5 %. La non-infériorité du 5-ALA par rapport au MAL a également été démontrée dans la population ITTm.

En revanche, la supériorité n'a pas été démontrée dans la population ITTm ($p < 0,1208$).

Données exploratoires au cours de la période de suivi 6 et 12 mois après la dernière PTD

Le pourcentage de récurrences des lésions de KA après 12 mois de suivi après la PTD (1 séance) a été 19,5 % avec le 5-ALA et de 31,2 % avec le MAL.

3.3.4 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études ALA-AK-CT010, ALA-AK-CT007 et ALA-AK-CT009 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis. Cependant, la réponse cosmétique pouvant avoir un effet sur la qualité de vie a été évaluée, montrant la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique dans les études versus placebo (voir Tableaux 2 et 3).

3.4 Profil de tolérance

RCP

Selon le RCP, dans les études cliniques réalisées avec AMELUZ, des réactions cutanées locales au niveau du site d'application ont été observées chez la plupart des patients traités pour une kératose actinique et pour un carcinome basocellulaire. De telles réactions sont à attendre du fait que le principe thérapeutique de la photothérapie dynamique est fondé sur les effets phototoxiques de la protoporphyrine IX, qui est synthétisée à partir du principe actif acide 5-aminolévulinique.

Les signes et symptômes les plus fréquents sont une irritation au niveau du site d'application, un érythème, de la douleur et un œdème. L'intensité de ces effets dépend du type d'illumination utilisée pour la photothérapie dynamique. Les effets amplifiés sont corrélés aux taux de disparition des lésions plus élevés avec les lampes à lumière rouge à spectre étroit (voir rubrique 5.1 du RCP). Dans de rares cas, les réactions indésirables (douleur, par exemple) ont nécessité l'interruption ou l'arrêt de l'illumination. L'étude d'AMELUZ utilisée avec la lumière du jour naturelle et artificielle a montré que les effets indésirables étaient de types similaires. Cependant, l'intensité de certains effets indésirables, en particulier la douleur, a été plus faible lorsque la photothérapie dynamique a été réalisée à la lumière du jour.

La plupart des réactions indésirables surviennent pendant l'illumination ou peu de temps après. Les symptômes sont en général d'intensité légère ou modérée (évaluation par les investigateurs sur une échelle à 4 points) et durent entre 1 et 4 jours dans la majorité des cas ; cependant, ils peuvent parfois persister pendant 1 à 2 semaines, voire plus longtemps.

Etude versus METVIXIA (aminolévulinate de méthyle)

Dans l'étude ALA-AK-CT009 versus METVIXIA (aminolévulinate de méthyle) utilisant la PTD en lumière du jour naturelle, les profils de tolérance de l'acide 5-aminolévulinique et de l'aminolévulinate de méthyle ont été similaires.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI après 12 semaines de suivi a été de 100 % dans le groupe acide 5-aminolévulinique et de 94,2 % dans le groupe aminolévulinate de méthyle. Ces pourcentages de patients ont été identiques pour les EI considérés comme liés au traitement. Par ailleurs, 12 patients (23,1 %) ont eu des EI ne pouvant être attribués à un des côtés traités.

Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe acide 5-aminolévulinique (versus aminolévulinate de méthyle) ont été :

- un érythème au site d'application (73,1 % versus 76,9 %)
- une douleur au site d'application (73,1 % versus 65,4 %)
- un prurit au site d'application (50,0 % versus 51,9 %)
- l'apparition d'une croûte au site d'application (36,5 % versus 32,7 %)

Aucun événement indésirable grave, ni décès n'est survenue durant l'étude.

Durant la période de suivi supplémentaire (6 et 12 mois après la PTD), le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 71,2 % (48,1 % des côtés des patients traités par l'acide 5-aminolévulinique et 44,2 % des côtés des patients traités par aminolévulinate de méthyle).

L'EI le plus fréquemment rapporté durant cette période a été la kératose actinique, rapportée pour 44,2 % des côtés de patients traités par l'acide 5-aminolévulinique et pour 17,3 % des côtés de patients traités par l'aminolévulinate de méthyle.

PGR

Le résumé des risques du PGR d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) (version 12.0, 20/03/2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

PSUR

Le laboratoire a fourni les données de pharmacovigilance actualisées (PSUR n°7 couvrant la période du 15/06/2018 au 14/06/2021).

Au total, 415 356 unités (tubes d'AMELUZ contenant 2 g de gel) ont été distribuées au cours de la période considérée. Sur la base des informations présentées dans ce PSUR, aucun nouveau signal n'est apparu.

3.5 Modification du parcours de soins

AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) est présenté sous forme de gel en tube destiné à un usage cutané. AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) doit être administré sous la direction d'un médecin, d'un(e) infirmier/ère ou d'un autre professionnel de la santé expérimenté en PTD. Lorsque l'utilisation d'une lampe à lumière rouge ou à lumière du jour artificielle est requise, le traitement doit être réalisé par un professionnel de la santé.

AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) n'est pas susceptible de modifier le parcours de soins.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Aucune étude n'est en cours ou prévue à la date du dépôt du dossier.

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans l'acné vulgaris, dans la kératose actinique du tronc du cou et extrémités et dans le carcinome basocellulaire superficiel.

4. Discussion

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) 78 mg/g, gel, dans l'indication du « **traitement de la kératose actinique (KA) de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation chez les adultes** ».

Cette indication correspond à une extension de l'indication initiale de l'AMM qui était le « Traitement de la kératose actinique (KA) d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2) » au :

- traitement de la KA de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) chez les adultes dans les localisations autres que le visage et le cuir chevelu, notamment dans la **région du tronc, du cou et des extrémités**,
- traitement de la KA d'intensité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) en **champ de cancérisation** dans toutes les localisations.

L'indication initiale avait fait l'objet d'un examen par la Commission de la transparence qui avait donné un avis favorable au remboursement d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) (Avis du 03/02/2016)²⁶. Cependant, à ce jour, AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) n'est pas pris en charge par la solidarité nationale dans cette indication.

Par ailleurs, la rubrique « Posologie et mode d'administration » du RCP²⁷ a été modifiée depuis 2016 pour permettre l'utilisation de la PTD en lumière du jour naturelle ou artificielle dans le cadre du traitement de la KA du visage et du cuir chevelu en plus de la PTD en lumière rouge.

Pour la région du tronc, du cou et des extrémités seule la PTD en lumière rouge peut être utilisée selon le RCP.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) associé à la photothérapie dynamique (PTD) a été évalué dans 3 études cliniques de phase III pour le traitement :

²⁶ AMELUZ_PIC_INS_Avis3_CT14488 (has-sante.fr)

²⁷ Résumé des caractéristiques du produit.

- de la **KA localisée aux extrémités, au niveau du tronc ou du cou** par PTD sous lumière rouge dans l'étude **ALA-AK-CT010**, de supériorité versus placebo, randomisée (intra-patient), en double aveugle, multicentrique,
- du **champ de cancérisation au niveau du visage et du cuir chevelu** par PTD sous lumière rouge dans l'étude **ALA-AK-CT007**, de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle,
- de la KA du visage ou du cuir chevelu par **PTD à la lumière du jour naturelle** (nouvelle modalité d'administration) dans l'étude **ALA-AK-CT009**, de non-infériorité versus METVIXIA (aminolévulinate de méthyle), randomisée (intra-patient), en simple aveugle.

- **Etude ALA-AK-CT010 (KA localisée dans la région du tronc, du cou ou des extrémités - PTD en lumière rouge)**

L'étude ALA-AK-CT010 a inclus 50 patients ayant 4 à 10 lésions de KA de sévérité légère à sévère. Chaque patient a été son propre témoin en ayant des lésions de KA comparables situées sur les 2 côtés opposés des membres et/ou du tronc/cou qui ont été randomisés (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir une application de l'acide 5-aminolévulinique ou de placebo. Si les lésions n'avaient pas totalement disparu 12 semaines après la PTD, elles étaient traitées une seconde fois selon le même protocole.

L'acide 5-aminolévulinique a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière PTD (critère de jugement principal) : 86,0 % versus 32,9 %, soit une différence de 53,1 % en faveur de l'acide 5-aminolévulinique ($p < 0,0001$).

L'acide 5-aminolévulinique a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière PTD (différence de 55 %), le pourcentage de lésions modérées ayant complètement disparu 12 semaines après la dernière PTD (différence de 57,1 %) et le pourcentage de lésions ayant une réponse histologique confirmée 12 semaines après la dernière PTD avec une différence entre les traitements moins marquée (différence de 21,3 %).

Le pourcentage de lésions ayant eu une réponse complète puis une récurrence au cours des 12 mois de suivi après la dernière PTD (1 à 2 séances) a été de 14,1 % sur le côté traité par l'acide 5-aminolévulinique versus 27,4 % pour le côté traité par le placebo.

- **Etude ALA-AK-CT007 (champ de cancérisation du visage, front ou du cuir chevelu - PTD en lumière rouge)**

L'étude ALA-AK-CT007 a inclus 87 patients ayant 4 à 8 lésions de KA de sévérité légère à modérée au niveau du visage, du front ou du cuir chevelu en 1 ou 2 champs de cancérisation sur une surface totale de 20 cm². Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir une application d'acide 5-aminolévulinique ou de placebo. Si les lésions n'avaient pas totalement disparu 12 semaines après la PTD, elles étaient traitées une seconde fois selon le même protocole.

L'acide 5-aminolévulinique a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients avec une disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière PTD (critère de jugement principal) : 90,9 % versus 21,9 %, soit une différence de 69,0 % en faveur de l'acide 5-aminolévulinique ($p < 0,0001$).

L'acide 5-aminolévulinique a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, dont le pourcentage de patients ayant une réponse histologiquement confirmée, et le pourcentage de lésions KA ayant complètement disparu évalués 12 semaines après la dernière

PTD avec des différences respectives de 55,6 % et 61,3 % ($p < 0,0001$), et la réduction de la surface totale des lésions (-98,2 mm versus -45,5 mm, $p < 0,0001$).

Les données exploratoires après 6 et 12 mois de suivi après la dernière PTD (1 à 2 séances) utilisant l'acide 5-aminolévulinique, ont mis en évidence, pour les patients ayant eu une réponse complète ou les lésions ayant eu une réponse complète, une récurrence pour :

- 24,5 % des patients à 6 mois et 36,7 % des patients à 12 mois,
- 6,2 % des lésions à 6 mois et 9,1 % des lésions à 12 mois.

- **Etude ALA-AK-CT009 (KA du visage et du cuir chevelu - PTD à la lumière du jour naturelle)**

L'étude ALA-AK-CT009 a inclus 52 patients ayant 3 à 9 lésions de KA de sévérité légère à modérée de chaque côté du visage et/ou du cuir chevelu. Chaque patient a été son propre contrôle en ayant des lésions de KA comparables sélectionnées par l'investigateur et chaque côté du visage/cuir chevelu ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir une application d'acide 5-aminolévulinique ou d'aminolévulinate de méthyle à la visite 1, en association à la photothérapie dynamique à la lumière du jour naturelle.

L'acide 5-aminolévulinique a été non inférieur à l'aminolévulinate de méthyle sur le critère de jugement principal qui était le pourcentage de disparition complète des lésions par côté de traitement dans la population per protocole : 79,8 % dans le groupe acide 5-aminolévulinique versus 76,5 % dans le groupe aminolévulinate de méthyle, soit une différence de 3,3 % avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de 0,0 % supérieure à la limite de non-infériorité pré-spécifiée de -12,5 %.

Les résultats exploratoires après 12 mois de suivi après la dernière PTD (1 séance) ont mis en évidence des pourcentages moyens de récurrence des lésions qui avaient complètement disparu de 19,5 % dans le groupe acide 5-aminolévulinate et de 31,2 % dans le groupe aminolévulinate de méthyle.

→ Tolérance

Les données de tolérance de l'acide 5-aminolévulinique dans les études ALA-AK-CT010, ALA-AK-CT007 et ALA-AK-CT009 n'apportent pas de nouveaux signaux par rapport au profil de tolérance initialement connu dans le traitement de la KA d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade d'Olsen 1 à 2). On retrouve notamment les réactions locales de type irritation, érythème, prurit et douleur. Ces événements indésirables ont été considérés comme non graves et disparaissaient spontanément en moins de 7 jours chez la majorité de patients.

Dans l'étude ALA-AK-CT009, le profil de tolérance de l'acide 5-aminolévulinique a été similaire à celui de l'aminolévulinate de méthyle.

→ Discussion

On ne dispose pas de nouvelles données dans l'indication initiale du traitement de la KA du visage et du cuir chevelu par PTD sous lumière rouge.

Dans l'extension d'indication incluant le traitement des KA en champ de cancérisation, le traitement des KA localisées dans la région du tronc, du cou et des extrémités et le traitement des KA du visage et du cuir chevelu avec une nouvelle modalité d'administration permettant l'utilisation de la PTD sous lumière du jour naturelle ou artificielle, AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) a démontré dans 3 études cliniques de phase III chez l'adulte :

- sa supériorité par rapport au placebo :

- sur la disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière PTD chez 50 patients atteints de kératose actinique (KA) de sévérité légère à sévère localisée aux extrémités, au tronc ou au cou (étude ALA-AK-CT010),
- sur le pourcentage de patients ayant une disparition complète de l'ensemble des lésions traitées, évalué 12 semaines après la dernière PTD, chez 87 patients ayant des champs de cancérisation du visage et du cuir chevelu (ALA-AK-CT007).
- sa non-infériorité par rapport à METVIXIA (aminolévulinate de méthyle) :
 - sur la disparition complète des lésions 12 semaines après la PTD à la lumière naturelle du jour chez 52 patients atteints de kératose actinique (KA) de sévérité légère à modérée sur le visage et le cuir chevelu (étude ALA-AK-CT009).

En l'absence d'alternative médicamenteuse disposant spécifiquement d'une AMM dans le traitement des KA localisées sur les extrémités, le tronc et le cou et/ou dans le traitement du champ de cancérisation, le choix du placebo comme comparateur dans les deux études de phases III ALA-AK-CT010 et ALA-AK-CT007 est acceptable. Toutefois, en pratique, l'ensemble des thérapeutiques sont utilisées sans distinction de la localisation des atteintes et la cryothérapie reste le traitement de référence pour les lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions).

Dans les études ALA-AK-CT007 et ALA-AK-CT009, le choix du critère de jugement principal retenu (pourcentage de patients avec une réponse complète) était cliniquement pertinent et contraignant dans la mesure où la disparition complète des lésions est difficilement atteinte en pratique clinique. Il convient de noter que cette supériorité a été également démontrée après confirmation histologique de la disparition des lésions mais avec une différence entre les traitements moins marquée.

Dans les trois études, les données au cours du suivi de 6 à 12 mois après la dernière PTD ont montré, dès 6 mois, la survenue de récurrences de lésions traitées par l'acide 5-aminolévulinique qui avaient eu une réponse complète à la semaine 12 avec un pourcentage variable d'une étude à l'autre (suivi de 12 mois : 9,1 % et 14,1 % avec la PTD en lumière rouge et 19,5 % avec la PTD en lumière naturelle versus 31,2 % pour l'aminolévulinate de méthyle).

Au cours des 3 études, les événements indésirables les plus fréquemment observés avec l'acide 5-aminolévulinique ont été des réactions locales de type irritation, érythème, douleur de façon similaire à l'aminolévulinate de méthyle.

La qualité de vie n'a pas été évaluée, cependant, on ne dispose pas de données permettant de qualifier l'impact de la kératose actinique sur la qualité de vie des patients. Il convient de noter qu'au stade 1 et 2 selon la classification d'Olsen, il ne s'agit pas d'une maladie chronique, le traitement est à visée curative et les lésions ne sont pas symptomatiques. En revanche, les lésions visibles peuvent gêner le patient sur le plan esthétique. L'effet du traitement a été évalué sur la réponse cosmétique globale montrant un meilleur résultat chez les patients traités par l'acide 5-aminolévulinique dans les études versus placebo. Ce critère n'a pas été évalué de façon robuste comparativement à l'aminolévulinate de méthyle, dû à son caractère uniquement exploratoire dans l'étude ALA-AK-CT009.

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 d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) sur la morbi-mortalité. L'impact supplémentaire sur la qualité de vie, peu pertinent dans le cadre du traitement de la kératose actinique légère à modérée, n'est à ce jour pas démontré, cependant, l'impact supplémentaire sur l'aspect esthétique global a été démontré versus placebo.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) est un traitement de 1^{re} intention, chez l'adulte, en alternative à la cryothérapie, dans le traitement des lésions de kératose actinique multiples de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation.

La cryothérapie reste le traitement de référence lorsque les lésions sont peu nombreuses (≤ 5 lésions).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont, pour l'ensemble de l'indication, ceux cités dans le paragraphe 2.2. A noter que l'ensemble des CCP ont une indication AMM limitée aux kératoses actiniques localisées au visage et au cuir chevelu.

5.3 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.
- ➔ AMELUZ 78 mg/g (acide 5-aminolévulinique), gel, est un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention, en alternative à la cryothérapie, chez l'adulte, dans le traitement des lésions de kératose actinique multiples de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation. La cryothérapie reste le traitement de référence lorsque les lésions sont peu nombreuses (≤ 5 lésions).

➔ 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,
- de sa prévalence, celle-ci augmentant avec l'âge,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire démontré versus placebo pour traiter chez l'adulte les kératoses actiniques du tronc, du cou et des extrémités et les champs de cancérisation localisés sur le visage et le cuir chevelu,
 - de l'absence supplémentaire démontré versus l'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA) lorsque la photothérapie dynamique sous lumière du jour naturelle est utilisée pour traiter des kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu,

- de l'absence de données sur la qualité de vie mais d'un impact supplémentaire démontré versus placebo sur l'aspect esthétique global,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins ou le parcours de soins ou de vie du patient,

AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) 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 AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) 78 mg/g, gel, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) 78 mg/g, gel, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration dans 3 études cliniques de phase III de :
 - la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus placebo sur le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions 12 semaines après la dernière photothérapie dynamique (PTD) sous lumière rouge (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente (86,0 % versus 32,9 %, $p < 0,0001$), chez des adultes atteints de kératose actinique (KA) de sévérité légère à sévère localisée aux extrémités, au tronc ou au cou (étude ALA-AK-CT010),
 - la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus placebo sur le pourcentage de lésions ayant complètement disparu 12 semaines après la dernière PTD sous lumière rouge (critère de jugement principal), avec une quantité d'effet cliniquement pertinente (90,9 % versus 21,9 %, $p < 0,0001$), chez des adultes atteints de KA de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu localisées dans un champ de cancérisation (étude ALA-AK-CT007),
 - la supériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés dans les deux études versus placebo, notamment sur le pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions confirmée histologiquement, bien que la quantité d'effet soit moindre qu'en l'absence de confirmation histologique,
 - la non-infériorité de l'acide 5-aminolévulinique versus METVIXIA (aminolévulinate de méthyle), sur le pourcentage de lésions ayant complètement disparu 12 semaines après la PTD sous lumière du jour naturelle (critère de jugement principal), chez des adultes atteints de KA de sévérité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (étude ALA-AK-CT009), sans démonstration d'une supériorité de l'acide 5-aminolévulinique par rapport à l'aminolévulinate de méthyle,
- d'un meilleur résultat cosmétique global avec l'acide 5-aminolévulinique dans les études versus placebo,

- de la survenue de récurrences après 6 ou 12 mois de suivi après la dernière PTD pour des lésions qui avaient eu une réponse complète à la semaine 12 (suivi de 12 mois : 9,1 % et 14,1 % avec la PTD en lumière rouge [1 à 2 séances de PTD] et 19,5 % avec la PTD en lumière naturelle [1 séance de PTD] versus 31,2 % pour l'aminolévulinate de méthyle),
- de l'absence de comparaison à la cryothérapie qui reste le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses (≤ 5 lésions),
- du profil de tolérance similaire à celui de METVIXIA (aminolévulinate de méthyle), comportant principalement des réactions locales de type irritation, érythème ou des douleurs,

la Commission considère qu'AMELUZ 78 mg/g (acide 5-aminolévulinique), gel, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la kératose actinique de sévérité légère à modérée (grade Olsen 1 à 2) et du champ de cancérisation chez les adultes.

5.5 Population cible

La population cible d'AMELUZ (acide 5-aminolévulinique) est définie par la population de patients adultes ayant une KA de sévérité légère à modérée^{Erreur ! Signet non défini.} (grade Olsen 1 à 2) et/ou un champ de cancérisation.

Des données britanniques^{28,29} et irlandaises³⁰ ont mis en évidence une prévalence de la kératose actinique de l'ordre de 19 à 24 % chez les plus de 60 ans⁵. En prenant en compte que les kératoses actiniques sont en très grande majorité diagnostiquées chez des patients de plus de 60 ans⁷, et qu'en 2023, 18 987 313 personnes³¹ ont plus de 60 ans on peut estimer le nombre de patients atteints de kératoses actiniques entre 3,6 et 4,5 millions.

On ne dispose pas de données permettant d'estimer la population cible des patients ayant une KA légère à modérée, cependant, dans l'étude PC-T301/99 évaluant l'aminolévulinate de méthyle ayant inclus des patients avec lésions de grade 1, 2 et 3, environ 90 % des lésions étaient non-hyperkératosiques (grades 1 et 2). La population des patients ayant une KA légère à modérée pourrait donc être estimée entre 3,24 et 4,05 millions de patients.

En revanche, on ne dispose pas de données concernant les patients ne relevant pas d'un traitement par cryothérapie, c'est-à-dire les patients ayant plus de 5 lésions ou en champ de cancérisation.

La population cible est estimée au maximum entre 3,24 et 4,05 millions de patients.

²⁸ Harvey, I.; Frankel, S.; Marks, R.; Shalom, D.; Nolan-Farrell, M. Non-Melanoma Skin Cancer and Solar Keratoses. I. Methods and Descriptive Results of the South Wales Skin Cancer Study. Br J Cancer 1996, 74 (8), 1302–1307. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.534>.

²⁹ Memon, A. A.; Tomenson, J. A.; Bothwell, J.; Friedmann, P. S. Prevalence of Solar Damage and Actinic Keratosis in a Mersey-side Population. Br J Dermatol 2000, 142 (6), 1154–1159. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03541.x>.

³⁰ HAS. Avis CT METVIXIA - 28 Mars 2007. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3845_metvixia.pdf.

³¹ Pyramides des âges – Bilan démographique 2023 | Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7746192?sommaire=7746197>

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

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

6. Annexes

Annexe 1. Evaluation du résultat cosmétique global

Echelle de 0 à 4	
0 (très bon)	La somme des notes susmentionnées doit s'être améliorée d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion. Si au moins un paramètre cutané s'est détérioré de 1 point, la somme des scores doit s'être améliorée d'au moins 3 points.
1 (bon)	Le score total s'est amélioré d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion
2 (satisfaisant)	Le score total obtenu était identique à celui obtenu lors de l'inclusion.
3 (insatisfaisant)	Le score total à une visite donnée s'est aggravé d'au moins 1 points par rapport à l'inclusion.
4 (mauvais)	Le score total à une visite donnée s'est aggravé d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion.