

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**ALDARA 5 % (imiquimod), immunomodulateur**

**Moyen thérapeutique supplémentaire utile,
sans avantage clinique démontré
sur les autres thérapies disponibles dans la kératose actinique**

L'essentiel

- ▶ ALDARA 5 % crème (imiquimod) a une nouvelle indication dans certaines kératoses actiniques superficielles du visage ou du cuir chevelu :
 - lorsque la taille ou le nombre de lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie ;
 - et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.Cette indication est réservée à l'adulte immunocompétent.
- ▶ ALDARA 5 % crème n'a pas démontré d'avantage clinique par rapport à la cryothérapie et au fluorouracile en crème (ou 5-FU, EFUDIX). Il s'agit donc d'un moyen thérapeutique supplémentaire utile.

Stratégie thérapeutique

- Les kératoses actiniques sont principalement liées à l'exposition aux rayons UV. La survenue de ces lésions cutanées peut être prévenue en se protégeant de l'exposition aux UV (naturels ou artificiels) ou à d'autres facteurs déclenchants, physiques (radiations ionisantes) ou chimiques.
- ▶ L'objectif du traitement est la destruction des lésions, suivie d'une surveillance régulière des récidives après traitement.
- ▶ La cryothérapie est considérée comme le traitement de référence (simple, rapide, pas de matériel spécifique) en cas de lésions superficielles et peu nombreuses. La chirurgie est parfois utilisée lorsque les lésions sont de grande taille ; elle peut être suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue. Le 5-FU (EFUDIX) en crème et la dermabrasion mécanique sont utilisées pour les kératoses multiples. Les autres traitements possibles sont le laser CO₂ et le curetage électrocoagulation. La photothérapie dynamique avec le chlorhydrate d'aminolévutinate de méthyle (METVIXIA) est une alternative à la cryothérapie en cas de lésions multiples de la face et/ou du cuir chevelu, superficielles et non pigmentées ; mais ce traitement n'est pas remboursable.
- Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique
- ▶ ALDARA 5 % crème est un médicament de seconde intention dans le traitement des kératoses actiniques non hypertrophiques et 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.
- ▶ ALDARA 5 % crème doit être appliqué trois fois par semaine pendant 4 semaines. Si la réponse évaluée 4 semaines après la fin du traitement est incomplète, le traitement peut être renouvelé une fois.

Données cliniques

Efficacité

L'efficacité et la tolérance de l'imiquimod 5% crème dans le traitement des kératoses actiniques ont été évaluées dans deux études principales contre placebo (excipient) et dans une étude ouverte, randomisée, contre 5-FU crème et cryothérapie, chez des patients adultes ayant des lésions multiples de kératose actinique typiques, non hyperkératosiques et non hypertrophiques, localisées à la tête ou au cou.

► L'imiquimod a été supérieur au placebo de façon statistiquement significative pour :

- la proportion de patients ayant eu une disparition complète des lésions après un seul cycle de traitement (26,8 % contre 4,1% dans l'étude 1473-IMIQ et 37,2 % contre 0,8 % dans l'étude 1487-IMIQ, $p < 0,0001$) ;
- la proportion des patients ayant eu une disparition complète des lésions après un ou deux cycles (53,7 % contre 14,6 % dans l'étude 1473-IMIQ et 55,0 % contre 2,3 % dans l'étude 1487-IMIQ).

► L'étude contre comparateurs actifs ne permet pas de conclure à la supériorité, en termes d'efficacité, de l'imiquimod par rapport au 5-FU et à la cryothérapie. En effet, les critères de jugement principaux (évolution des marqueurs oncogéniques) n'ont été ni cliniques, ni histologiques et il n'y pas eu de comparaison des groupes pris deux à deux.

Tolérance

Les principaux événements indésirables rapportés chez les patients traités par imiquimod ont été des réactions cutanées telles que prurit, brûlures, érythème, douleur, inflammation, œdème, sécheresse cutanée, croûtes, érosions, ulcérations. Elles ont été généralement plus importantes au cours du premier cycle de traitement qu'au cours du second cycle.

Des réactions systémiques ont parfois été observées : myalgies, fatigue et nausées.

Indications préexistantes

- ALDARA 5 % est déjà indiqué dans le traitement topique des :
- Verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte.
- Petits carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ALDARA 5 % est 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

