

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

7 octobre 2015

**EFUDIX 5%, crème**

Tube de 20 g (CIP : 34009 321 843 2 3)

Tube de 40 g (CIP : 34009 376 872 4 9)

Laboratoire MEDA PHARMA

DCI	fluorouracile
Code ATC (2014)	L01BC02 (fluorouracile)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - <b>Kératoses préépithéliomateuses.</b> - <b>Maladie de Bowen, érythroplasie de Queyrat : lorsque la chirurgie est impossible, ce traitement peut être utilisé, mais le contrôle de la guérison doit être effectué.</b> - <b>Condylomes génitaux. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM	7 août 1997 (procédure nationale) Rectificatifs du : <ul style="list-style-type: none"><li>- 7 juin 2012 portant sur les rubriques « Contre-indication » « Mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments », « Effets indésirables »</li><li>- 28 novembre 2014 portant sur les rubriques « Effets indésirables » et « Durée de conservation ».</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L01 Antinéoplasiques L01B Antimétabolites L01BC Analogues de la pyrimidine L01BC02 Fluorouracile

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 22 septembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de EFUDIX 5 % était important dans les kératoses préépithéliomateuses, les condylomes génitaux et la maladie de Bowen.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « Kératoses préépithéliomateuses.
- Maladie de Bowen - érythroplasie de Queyrat : lorsque la chirurgie est impossible, ce traitement peut être utilisé mais le contrôle de la guérison doit être effectué.
- Condylomes génitaux. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique publiée dans la littérature ayant comparé le fluorouracile au diclofénac chez des patients atteints de kératose actinique<sup>1</sup>.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'appréciation de la Commission en termes d'efficacité dans cette indication.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> novembre 2008 au 16 décembre 2014). Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

► Toutefois, le RCP a été modifié le 07/06/2012, pour ajouter, notamment, des mentions concernant le risque d'effets systémiques en cas d'utilisation excessive ou sur une peau lésée et des interactions médicamenteuses.

Ces modifications ont porté sur les rubriques « Contre-indication », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Interactions avec d'autres médicaments », « Effets indésirables » (voir détail en annexe).

### 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), EFUDIX 5 % a fait l'objet de 26 338 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les pathologies Kératoses préépithéliomateuses<sup>2,3</sup>, Maladie de Bowen, Condylomes génitaux<sup>4,5,6</sup> et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 22 septembre 2010, la place d'EFUDIX 5 % dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> Segatto MM, Dornelles SIT, Silveira VB et al. Comparative study of actinic keratosis treatment with 3 % diclofenac sodium and 5 % 5-fluorouracil. *An Bras Dermatol* 2013;88:732-8

<sup>2</sup> Société Française de Dermatologie. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Prise en charge du Carcinome Epidermoïde Cutané (CEC). Rapport intégral. 2009.

<sup>3</sup> Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome épidermoïde cutané (spinocellulaire) et de ses précurseurs. Recommandations. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2009), 136, S166-S175.

<sup>4</sup> Lacey CJ et al. 2012. European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e263-70.

<sup>5</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 Vol. 59 / No. RR-12.

<sup>6</sup> Société française de dermatologie. *Dermato-info*. Les condylomes. MST à *Papilloma virus humain* (HPV). Dernière mise à jour : 01-10-2014. [http://dermato-info.fr/article/Les\\_condylomes](http://dermato-info.fr/article/Les_condylomes)

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 22 septembre 2010 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Kératoses

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

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Les effets indésirables d'EFUDIX 5 % crème sont les suivants :

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des réactions locales telles que douleurs, prurit, hyperpigmentation, brûlure au point d'application.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Le traitement de référence est la cryothérapie. Le 5-FU en topique est un traitement de seconde intention lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques : imiquimod, mébutate d'ingénol, photothérapie dynamique avec agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle ou acide 5-aminolévulinique), ou éventuellement dermabrasion mécanique. Le choix du médicament dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre-indications et des habitudes du prescripteur.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFUDIX 5 % reste important dans les kératoses actiniques préépithéliomateuses.**

#### 5.1.2 Maladie de Bowen cutanée et érythroplasie de Queyrat

▮ La maladie de Bowen est une affection précancéreuse qui s'observe sur n'importe quel point du tégument chez l'adulte et en particulier chez le sujet âgé. Sur le gland, elle se caractérise par une érythroplasie. Au niveau de la région vulvaire, la maladie de Bowen s'exprime par une tache érythroplasique ou leucoplasique ou par des lésions discoïdes classiques et doit faire rechercher un cancer profond.

Ces pathologies ont tendance à s'étendre lentement et à résister aux traitements locaux et peuvent évoluer vers un carcinome spino-cellulaire.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Pour les lésions de petite taille : l'exérèse chirurgicale avec marges minimales et contrôle anatomopathologique, ou la cryothérapie « agressive » sont recommandées.

Pour les lésions étendues ou multiples ou zones cicatrisant mal : la photothérapie dynamique et le 5-FU sont possible après vérification préalable du diagnostic par biopsie et une surveillance après traitement.

▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à EFUDIX 5 % crème dans le traitement de la maladie de Bowen. EFUDIX 5 % crème répond à un besoin thérapeutique non couvert.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFUDIX 5 % reste important dans la maladie de Bowen.**

### 5.1.3 Condylomes génitaux

▮ Les verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte sont dues à une infection virale sexuellement transmissible.

Leurs récurrences constituent un problème important dans cette infection.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▮ Les traitements des condylomes visent à faire disparaître les lésions et repose sur l'utilisation de traitements locaux :

- traitements chimiques (podophylline et podophyllotoxine ; kératolytiques ; 5-fluorouracile)
- traitements physiques et chirurgicaux (cryothérapie, laser CO<sub>2</sub>, électrocoagulation, exérèse chirurgicale)
- traitements immunomodulateurs (imiquimod).

La plupart des condylomes acuminés relèvent de l'ensemble de ces traitements, qui peuvent être utilisés lors d'une primo-infection ou en cas de récurrence. Sachant qu'aucune stratégie thérapeutique ne permet une guérison complète du condylome acuminé et que les différentes thérapeutiques proposées ont un niveau de preuve d'efficacité comparable, il n'existe pas de position consensuelle en termes de stratégie thérapeutique entre les traitements médicamenteux et les techniques ablatives. Le choix du traitement, et en particulier du 5-fluorouracile, repose donc sur les caractéristiques des lésions et le souhait du patient.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFUDIX 5 % reste important dans les condylomes génitaux.**

## 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.**

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### ▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Comparaison du précédent RCP du 06/10/1997 et du RCP actuel suite aux modifications du 07/06/2012 (en rouge) et du 28/11/2014 (en violet).

RCP du 06/10/1997	RCP actuel
<p><b>4.3. Contre-indications</b> Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. <del>- Ce médicament est généralement déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement.</del></p> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> - L'exposition au soleil des lésions traitées peut entraîner une majoration des effets du produit. - La surface cutanée traitée ne doit pas mesurer plus de 500 cm<sup>2</sup> (23x23 cm environ). Si la zone atteinte est plus étendue, il convient d'en traiter une partie après l'autre. <del>- Une surveillance hématologique (NFS) régulière pourra être effectuée lors du traitement.</del> - Eviter le contact avec les muqueuses, les yeux et la peau saine. En cas de contact, rincer abondamment il l'eau. - Il convient de se laver les mains après application de la crème dermique.</p> <p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p>	<p><b>4.3. Contre-indications</b> Ce médicament est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants. L'utilisation de fluorouracile administré par voie locale est contre-indiquée pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6.) Déficit connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.4.). L'association avec la sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine est contre-indiquée (voir rubrique 4.4.). En association avec le vaccin anti-amarile (fièvre jaune) (voir rubrique 4.5).</p> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> L'exposition au soleil des lésions traitées peut entraîner une majoration des effets du produit. La surface cutanée traitée ne doit pas mesurer plus de 500 cm<sup>2</sup> (23x23 cm environ). Si la zone atteinte est plus étendue, il convient d'en traiter une partie après l'autre. Une toxicité systémique significative est peu probable par absorption percutanée du fluorouracile lorsqu'Efudix est utilisé en conformité avec les recommandations de la rubrique mode d'emploi et posologie (voir rubrique 4.2.). Néanmoins, une toxicité systémique peut apparaître si le produit est utilisé de façon excessive ou sur une peau lésée (ex : coupure) ou lorsque les patients présentent un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (voir rubrique 4.8). La DPD est une enzyme clef impliquée dans le métabolisme et l'élimination du fluorouracile. La détermination de l'activité DPD doit être considérée lorsqu'une toxicité systémique est confirmée ou suspectée. L'incidence du déficit complet en DPD dans la population caucasienne est de 0.01%. Lorsqu'une toxicité systémique est suspectée l'arrêt du traitement doit être envisagé. Un intervalle de 4 semaines minimum entre le traitement par sorivudine et autres analogues inhibiteurs de la DPD, comme la brivudine doit être respecté. Les excipients tels que l'alcool stéarylique et le propylène glycol peuvent provoquer des irritations cutanées (exemple dermatite de contact). Le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent provoquer des réactions allergiques (pouvant être retardées). Eviter le contact avec les muqueuses, les yeux et la peau saine. En cas de contact, rincer abondamment à l'eau. Il convient de se laver les mains après application de la crème dermique. Ce médicament est déconseillé avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et la fosphénytoïne et les antivitamines K (voir rubrique 4.5).</p>

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du 5-fluoro-uracile.

En clinique, dans le cas d'une application de ce médicament sur une peau saine, la biodisponibilité du 5FU est estimée à

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

##### Interactions communes à tous les cytotoxiques

##### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

##### + Vaccin antiamarile (fièvre jaune)

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

##### **Association déconseillées (voir rubrique 4.4)**

##### + Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou bien, risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

##### + Vaccins vivants atténués sauf antiamarile

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

##### **Associations à prendre en compte**

##### + Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

##### Interactions propres au fluorouracile

##### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

##### + Médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux

Les médicaments anti-herpétiques nucléosidiques antiviraux (exemple : la brivudine, la sorivudine et leurs analogues) sont des inhibiteurs puissants de la DPD, enzyme métabolisant le fluorouracile. Pour cette raison, l'association de ces médicaments avec avec l'Efudix est contre-indiquée.

##### + Sorivudine, brivudine

Risque de majoration des effets indésirables du cytotoxique, par inhibition de son métabolisme hépatique par l'antiviral.

##### **Associations déconseillées**

##### + ANTIVITAMINES K

Augmentation importante de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Si elle ne peut être évitée, contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le cytotoxique et 8 jours après son arrêt.

##### **Associations à prendre en compte**

##### + Acide folinique

Potentialisation des effets à la fois cytostatiques et indésirables du fluorouracile.

##### + Interféron alpha

Augmentation de la toxicité gastrointestinale du fluorouracile.

##### + Métronidazole, ornidazole

Augmentation de la toxicité du fluorouracile par diminution de sa clairance.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

##### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène du 5-fluoro-uracile.

En clinique, dans le cas d'une application de ce médicament sur une peau saine, la biodisponibilité du 5FU est estimée à 6%. Toutefois, ce taux est majoré en cas d'application sur peau lésée.

Il n'existe pas actuellement d'observations en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du 5FU lorsqu'il est administré de façon locale pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du 5FU administré par

<p>6%. Toutefois, ce taux est majoré en cas d'application sur peau lésée.</p> <p>Il n'existe pas actuellement d'observations en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du 5FU lorsqu'il est administré de façon locale pendant la grossesse.</p> <p>En conséquence, l'utilisation du 5FU administré par voie locale est <b>déconseillée</b> pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).</p> <p>Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et il une surveillance prénatale orientée.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Il n'existe pas de données concernant le passage du 5FU dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est <b>déconseillé</b>.</p> <p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Les réactions les plus fréquemment observées ont été des réactions locales telles que douleurs, prurit, hyperpigmentation, brûlure au point d'application.</p> <p>Si une application est faite au-delà des lésions des réactions érythémateuses peuvent être observées sur la peau saine. Elles sont modérées, transitoires, mais peuvent nécessiter une interruption momentanée du traitement.</p> <p><b>6.2</b> Durée de conservation 5 ans.</p>	<p>voie locale est <b>contre indiquée</b> pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).</p> <p><b>En cas d'administration accidentelle</b>, cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Il n'existe pas de données concernant le passage du 5FU dans le lait maternel. En conséquence, l'allaitement est <b>contre indiqué pendant le traitement</b>.</p> <p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Les réactions les plus fréquemment observées ont été des réactions locales telles que douleurs, prurit, hyperpigmentation, brûlure au point d'application.</p> <p>Si une application est faite au-delà des lésions des réactions érythémateuses peuvent être observées sur la peau saine. Elles sont modérées, transitoires, mais peuvent nécessiter une interruption momentanée du traitement.</p> <p><b>En cas de passage systémique important du 5FU (voir rubrique 4.4.) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Affections hématologiques et du système lymphatique :</li> <li>- Pancytopenie, neutropénies, thrombocytopenies.</li> <li>- Affections gastro-intestinales : Diarrhées, diarrhées hémorragiques, vomissements, douleurs abdominales</li> <li>- Affections du système immunitaire : Réaction d'hypersensibilité</li> </ul> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p> <p><b>6.3. Durée de conservation</b> Avant ouverture: 5 ans. Après ouverture: 3 mois.</p>
---	---