

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 février 2017

Date d'examen par la Commission : 25 janvier 2017

aminolévulinate de méthyle

METVIXIA 168 mg/g, crème

Tube de 2 g (CIP : 377 198 5 8)

Laboratoire GALDERMA

Code ATC	L01XD03 (sensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique ou radiothérapie)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. »

SMR	Modéré
ASMR	<p>Compte tenu des données disponibles qui mettent en évidence :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la non infériorité de METVIXIA utilisé en lumière du jour par rapport à METVIXIA utilisé en photothérapie dynamique (lumière rouge), en termes de taux de réponse complète à 12 semaines dans 2 études, - une utilisation de METVIXIA avec la lumière du jour qui apparaît moins douloureuse que l'utilisation en photothérapie avec lampe ; l'absence de réalisation en double-aveugle des 2 études atténuant la portée des résultats observés, <p>la Commission considère que METVIXIA utilisé avec la lumière du jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu qui comprend les comparateurs cités au chapitre 6.</p>
ISP	<p>Dans les kératoses actiniques, METVIXIA utilisé avec la lumière du jour n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle lequel ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Dans les kératoses actiniques, au même titre que ses comparateurs cliniquement pertinents et que METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle, METVIXIA utilisé avec la lumière du jour est un traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/09/2006 (procédure nationale) Rectificatif : 29/12/2016 modification de la posologie permettant le traitement des kératoses actiniques par la lumière du jour
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 Antinéoplasiques et immunomodulateurs L Agents antinéoplasiques L01 Autres agents antinéoplasiques L01X Sensibilisateurs utilisés en thérapie photodynamique ou radiothérapie L01XD L01XD03 Aminolévulinate de méthyle

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur les 2 listes dans une extension d'indication de METVIXIA dans le traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu en association à la lumière du jour.

Dans son avis du 5 mars 2014, la Commission a estimé que le service médical rendu de METVIXIA utilisé en photothérapie dynamique (lumière rouge) était modéré, sans amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu (avis d'inscription du 28 mars 2007).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« **Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu¹.**

Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie.

Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué. »

04 POSOLOGIE

« Kératoses actiniques traitées par lumière du jour :

Le traitement par lumière du jour peut être utilisé pour traiter les kératoses actiniques de sévérité légère à modérée.

¹ Avec possibilité d'utilisation avec la lumière du jour (cf chapitre 04 Posologie)

Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et un second traitement est recommandé en cas de réponse incomplète.[...]

Le traitement par METVIXIA associé à la lumière du jour peut être utilisé si les conditions de température permettent de rester facilement à l'extérieur pendant 2 heures. Si le temps est pluvieux, ou est susceptible de le devenir, le traitement par lumière du jour ne doit pas être utilisé.

Avant la préparation de la lésion, une crème solaire doit être appliquée sur toutes les zones exposées au soleil, y compris les zones à traiter. L'écran solaire utilisé doit avoir une protection adéquate (SPF30 ou supérieure) et ne doit pas contenir des filtres physiques/minéraux (par exemple, dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer...). En effet ces derniers inhibent l'absorption de la lumière visible, ce qui peut influencer sur l'efficacité du traitement. Seuls les écrans solaires contenant des filtres chimiques/organiques doivent être utilisés avec ce traitement par lumière du jour.

Une fois que la crème solaire est sèche et avant d'appliquer METVIXIA, il convient de préparer la surface des lésions afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse. Un pansement occlusif n'est pas nécessaire. Après l'application de METVIXIA, les patients doivent aller à l'extérieur au plus tard 30 minutes après l'application. Ceci afin d'éviter l'accumulation excessive de protoporphyrine IX qui conduirait à une plus forte douleur durant l'exposition à la lumière. Afin de réduire la douleur et d'assurer une efficacité maximale, le patient doit donc s'exposer à l'extérieur à la lumière du jour pendant 2 heures en continu et éviter d'aller à l'intérieur. En période d'ensoleillement, le patient peut ressentir un inconfort en plein soleil, il peut donc s'abriter à l'ombre. Après la période d'exposition de 2 heures, METVIXIA doit être éliminé par lavage. »

05 BESOIN MEDICAL

Les kératoses actiniques sont des affections dermatologiques principalement liées à l'exposition aux rayons ultra-violet. L'apparition de ces lésions cutanées peut donc être prévenue en évitant l'exposition aux ultra-violet (naturels ou artificiels) ou à d'autres facteurs déclenchant physiques ou chimiques (radiations ionisantes). L'objectif du traitement est la destruction des lésions. Une surveillance régulière est instaurée pour dépister les récives. Le choix du traitement dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre-indications et des habitudes du prescripteur. En cas de suspicion d'un carcinome épidermoïde cutané, un diagnostic anatomopathologique des lésions est nécessaire avant de les traiter. La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses. Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Son efficacité est dépendante de l'opérateur². L'intérêt de la photothérapie dynamique (lumière rouge) utilisant un agent sensibilisant réside surtout dans le traitement des lésions multiples de kératoses actiniques superficielles et non pigmentées de la face et/ou du cuir chevelu (alopécique) car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation.

METVIXIA utilisé avec une lumière rouge est actuellement un traitement de 1^{ère} intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Il s'agit du 1^{er} médicament à pouvoir être utilisé avec la lumière du jour dans le traitement des kératoses actiniques. Les autres agents sensibilisants, utilisables uniquement avec une lampe à lumière rouge, sont EFFALA et AMELUZ. Pour EFFALA³, les lésions traitées ne doivent pas dépasser 1,8 cm de diamètre. EFFALA avait démontré une efficacité supérieure par rapport à la cryothérapie⁴. AMELUZ⁵ est également une alternative à la

² 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.

³ Commercialisé et non inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence. EFFALA. 06/03/2013.

⁵ Non commercialisé et non inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

cryothérapie, dans le traitement des kératoses actiniques d'intensité moyenne à modérée sur le visage et le cuir chevelu. Les données cliniques disponibles n'ont pas permis de hiérarchiser AMELUZ par rapport aux autres agents sensibilisants.
En conséquence, le besoin médical est théoriquement couvert par les alternatives existantes.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

DCI	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
Agents sensibilisants de la même classe pharmaco-thérapeutique que METVIXIA					
EFFALA 8 mg emplâtre médicamenteux Acide 5-aminolévulinique <i>Spirig Pharma</i>	Dispositif à usage unique pour le traitement des kératoses actiniques (KA) légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.	06/03/2013	Important	Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.	Non
AMELUZ 78 mg/g, gel Acide 5-aminolévulinique <i>Biofrontera</i>	Traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2).	03/02/2016	Modéré	Dans la mesure où les données cliniques disponibles versus une crème d'aminolévulinate de méthyle n'ont pas mis en évidence d'avantage en termes d'efficacité ou de tolérance, AMELUZ n'apporte pas d'ASMR (ASMR V).	Non

Il existe des chimiothérapies, à base de mébutate d'ingénol (PICATO), de fluorouracile (EFUDIX 5%) et des immunomodulateurs à base d'imiquimod (ALDARA 5%, ZYCLARA 3,75%) qui ont une place en seconde intention dans la stratégie thérapeutique des kératoses actiniques.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux sont : la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), la chirurgie (en cas de lésions de grande taille), la radiothérapie (pour les patients difficiles à traiter chirurgicalement ou pour lesquels il existe une contre-indication à la chirurgie ou chez certains patients âgés ou en mauvais état général), le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de METVIXIA sont les médicaments utilisés uniquement avec une lampe à lumière rouge figurant dans le tableau ci-dessus. La cryothérapie est un comparateur cliniquement pertinent en cas de lésions peu nombreuses.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Autriche, Danemark, Finlande, Allemagne, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Australie, Afrique du Sud, Brésil, Nouvelle-Zélande	Non	
Belgique, Espagne, Grèce, Italie, Suède, République Tchèque, Slovaquie, Royaume-Uni, Suisse	Oui	KA, CBC, MB
Irlande, Islande	Oui	
Pologne	Non commercialisé	
Canada	seulement au Québec	BCC

KA : kératose actinique, CBC : carcinome basocellulaire, MB : maladie de Bowen.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Indication	Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou
Date de l'avis (motif de la demande)	28 mars 2007 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)
SMR (libellé)	Important.
ASMR (libellé)	METVIXIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire. Dans le traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, chez les sujets immunocompétents METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients ne pouvant être traités par la chirurgie Dans le traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou, METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique des patients ne pouvant être traités par la chirurgie.
Etude demandée	La Commission de Transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par METVIXIA dont les objectifs sont de décrire : <ul style="list-style-type: none"> - la population traitée par METVIXIA (indications, bilan clinique, taille des lésions, localisation unique ou multiples, histologie, récurrence...) - les modalités d'utilisation de METVIXIA (posologies, fréquence et durée de traitement, traitements associés, place dans la stratégie de prise en charge..), - l'existence d'un contrôle histologique éventuel (lors du diagnostic ou du suivi), - l'évolution clinique des patients, - l'impact de la tolérance sur le maintien du traitement La durée de l'étude, déterminée par le comité scientifique indépendant, devra être justifiée et suffisante pour répondre à la demande de la Commission.

Indication	Traitement des kératoses actiniques (KA) fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Traitement du carcinome basocellulaire (CBC) superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.
Date de l'avis (motif de la demande)	5 mars 2014 (renouvellement d'inscription)
SMR (libellé)	Kératose actinique multiples, fines non hyperkératosiques et non pigmentées du cuir chevelu : SMR modéré Carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc des membres et du cou : - SMR important chez les patients inopérables en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie - SMR modéré dans les autres cas. Carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents : SMR important.
ASMR (libellé)	L'amélioration du service médical rendu par METVIXIA est inchangée (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Dans les carcinomes basocellulaires superficiels non récidivants du tronc des membres et du cou, METVIXIA : - apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les patients inopérables en cas de lésions étendues, multiples ou de localisation difficilement accessible à la chirurgie ; - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans les autres cas. METVIXIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents.
Etude demandée	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni les résultats de 2 études de phase III, COMET I⁶ et COMET II⁷, de non infériorité comparant METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle à METVIXIA utilisé en lumière du jour.

Le dossier comportait également les résultats de 5 études non décrites dans le présent avis car s'agissant :

- d'une étude de comparaison de METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle versus METVIXIA utilisé en lumière du jour qui n'a inclus que 30 patients dans un seul centre au Danemark⁸,

⁶ Rubel DM, Spelman L, Murrell DF et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional photodynamic therapy in actinic keratosis treatment: a randomized controlled trial. Br J Dermatol 2014; 171:1164-71.

⁷ Lacour JP, Ulrich C, Gilaberte Y et al. Daylight photodynamic therapy with methyl-aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomized, investigator-blinded, controlled, phase 3 study throughout Europe. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; 29:2342-8.

- d'une étude de comparaison de METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle versus METVIXIA utilisé en lumière du jour qui n'a inclus que 35 patients dans un seul centre en Italie⁹,
- d'une étude de comparaison d'une crème à 8% d'aminolévulinate de méthyle avec exposition à la lumière du jour (dosage hors AMM) versus une crème à 16% d'aminolévulinate de méthyle avec exposition à la lumière du jour¹⁰,
- d'une étude comparant une exposition d'1h30 à la lumière du jour versus 2h30 suite à l'application de METVIXIA¹¹. Or, l'AMM de METVIXIA recommande une exposition de 2 heures à la lumière du jour,
- d'une analyse rétrospective sur dossiers médicaux sur 53 patients en Italie¹².

Par ailleurs, les résultats de l'étude observationnelle¹³, précédemment examinés par la Commission dans son avis du 05/03/2014, ne sont pas de nouveau décrits dans le présent avis.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de comparaison de METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle versus METVIXIA utilisé en lumière du jour (COMET I)

Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères principaux d'évaluation
Etude de phase III, randomisée, contrôlée, investigateur aveugle, intra-individuelle sur 24 semaines. Pays : Australie (7 centres) Période : Mars à Nov. 2012	Total : 100	Patients atteint d'au moins 5 KA légères avec ou sans KA modérée et 2 zones symétriques sur le visage ou le cuir chevelu	1 session de traitement sur chaque côté du visage ou cuir chevelu, 1 côté avec METVIXIA lumière rouge et 1 côté avec METVIXIA lumière du jour. Lumière du jour : application d'une protection solaire à filtres chimiques sur la zone à traiter, préparation des lésions, application de METVIXIA pendant 30 minutes, exposition à la lumière du jour 2 h. PDT conventionnelle : 3 heures d'application de METVIXIA puis illumination en lumière rouge	Taux de réponse complète des lésions de KA légères à la semaine 12 (non infériorité). Evaluation de la douleur maximale par les patients, après le traitement ¹⁴ (supériorité).

Il s'agit d'une étude de non infériorité sur le co-critère principal d'efficacité avec une marge de non-infériorité définie à 20%. La non infériorité était démontrée si l'intervalle de confiance à 95% des différences moyennes excluait une infériorité de 20% de METVIXIA utilisé en lumière naturelle

⁸ Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, et al. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. Br J Dermatol 2008;158:740-6.

⁹ Fagnoli MC, et al. Conventional vs. daylight methyl aminolevulinate photodynamic therapy for actinic keratosis of the face and scalp: an intra-patient, prospective, comparison study in Italy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29 :1926-32.

¹⁰ Wiegell SR, Haedersdal M, Eriksen P et al. Photodynamic therapy of actinic keratoses with 8% and 16% methyl aminolaevulinate and home-based daylight exposure: a double-blinded randomized clinical trial. Br J Dermatol 2009; 160:1308-14.

¹¹ Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM et al. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1(1/2) vs. 2(1/2) h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. Br J Dermatol 2011 ; 164:1083-90.

¹² Fai D, Romano I, Fai C, et al. Daylight photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with actinic keratoses: a preliminary experience in Southern Italy. G Ital Dermatol Venereol. 2016 ;151:154-9.

¹³ Farhi D, Bedane C, Savary J et al. The France-PDT study: a national prospective observational cohort survey on the use of methyl-aminolevulinate photodynamic therapy in France, with up to 6-month follow-up. Eur J Dermatol 2013 ; 23 : 68-76.

¹⁴ Critère de tolérance intégré comme co-critère primaire.

(population per protocole (PP)). Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT). La randomisation de 100 patients assurait une puissance de 87% sur le co-critère principal d'efficacité et de 99% sur le co-critère principal de tolérance.

Résultats :

Un total de 100 patients a été randomisé (Population ITT). La population PP représentait 90 patients (90%).

Le nombre moyen de lésions par patient était de 14. La majorité des patients (75%) étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 66,9 ans. La majorité des phototypes (89%) était de type I ou II, avec des antécédents de KA depuis 16 ans en moyenne. La majorité des KA (97%) était de sévérité légère.

Lors de l'exposition à la lumière du jour, le temps était ensoleillé pour 65% des patients, nuageux ou partiellement nuageux pour 34% des patients. Un patient a été exclu de l'analyse pour cause de temps pluvieux.

Résultats sur le critère principal de jugement :

Le taux de réponse complète à la semaine 12 pour les lésions légères de KA avec METVIXIA en lumière du jour (89,2%) était non inférieur à METVIXIA en PDT conventionnelle (92,8%), soit une différence de -3,5 IC95% [-6,8 ; -0,3] (Population PP). L'analyse sur la population ITT confirmait ce résultat.

Les résultats d'évaluation de la douleur maximale figurent au paragraphe 9.2.1.1.

Critère secondaire de jugement :

Les taux de réponse complète à la semaine 12 pour toutes les lésions de KA (légères et modérées) étaient de 85,3% avec METVIXIA lumière du jour versus 88,9% avec METVIXIA PDT conventionnelle IC95% [-6,7 ; -0,5] (Population ITT). Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les 2 groupes en termes de taux de réponse sur les lésions légères à la semaine 24.

En population ITT, l'évaluation par l'investigateur de l'aspect cutané à 12 semaines, était « bonne » ou « excellente » pour environ 90% des lésions traitées par METVIXIA en lumière du jour et PDT conventionnelle, incluant 71% « excellent ».

9.1.2 Etude de comparaison de METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle versus METVIXIA utilisé en lumière du jour (COMET II)

Type d'étude	Effectifs N	Population étudiée/ critères d'inclusion/de non inclusion	Schémas thérapeutiques	Critères principaux d'évaluation
<p>Etude de phase III, randomisée, contrôlée, investigateur aveugle, intra-individuelle sur 12 semaines.</p> <p>18 centres dans 5 pays (Suède, Allemagne, Pays Bas, France, Espagne) Période : Juillet 2013 à janvier 2014</p>	Total : 108	<p>Critères d'inclusion : Patients atteint d'au moins 5 KA légères (grade I¹⁵) et/ou modérées (grade II¹⁵) et 2 zones symétriques sur le visage ou le cuir chevelu</p> <p>Critères de non inclusion : KA pigmentée, KA sévère (hyperkératosique), autre pathologie dermatologique.</p>	<p>1 session de traitement sur chaque côté du visage ou cuir chevelu, 1 côté avec METVIXIA lumière rouge et 1 côté avec METVIXIA lumière du jour.</p> <p>Lumière du jour : Application d'une protection solaire à filtres chimiques uniquement sur la zone à traiter, puis préparation des lésions, application de METVIXIA pendant 30 minutes. Puis exposition à la lumière du jour.</p> <p>PDT conventionnelle : 3 heures d'application de METVIXIA, puis illumination en lumière rouge (37J/cm²)</p>	<p>Taux de réponse complète des lésions de KA à la semaine 12 (non infériorité).</p> <p>Evaluation de la douleur maximale par les patients, juste après le traitement (supériorité).</p>

Il s'agit d'une étude de non infériorité sur le co-critère principal d'efficacité avec une marge de non-infériorité définie à 15%. La non infériorité était démontrée si l'intervalle de confiance à 95% des différences moyennes excluait une infériorité de 15% de METVIXIA utilisé en lumière naturelle (population per protocole (PP)). La randomisation de 100 patients assurait une puissance de 87% sur le co-critère principal d'efficacité. Une analyse de sensibilité a été réalisée sur la population en intention de traiter (ITT).

Résultats :

Un total de 108 patients a été randomisé (Population ITT). La population PP représentait 96 patients (88,9%).

Le nombre moyen de lésions par patient était de 8,9. La majorité des patients (91,7%) étaient des hommes. L'âge moyen des patients était de 72,8 ans. La majorité des phototypes (73,2%) était de type I ou II, avec des antécédents de KA depuis 9,7 ans en moyenne. La majorité des KA (57,8%) était de sévérité légère.

Résultats sur le critère principal de jugement :

Le taux de réponse complète à la semaine 12 avec METVIXIA en lumière du jour (70,1%) était non inférieur à METVIXIA en PDT conventionnelle (73,6%), IC95% [-9,5 ; 2,4] dans la population PP. L'analyse sur la population ITT confirmait ce résultat.

Les résultats d'évaluation de la douleur maximale figurent au paragraphe 9.2.1.2.

¹⁵ selon l'échelle de Olsen

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études cliniques

9.2.1.1 Etude COMET I

Le score de douleur maximale [sur une échelle de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur extrême)] était de $0,8 \pm 1,2$ avec METVIXIA en lumière du jour versus $5,7 \pm 2,3$ avec METVIXIA en PDT conventionnelle ($p < 0,001$).

METVIXIA en lumière du jour était associé à une plus faible incidence des effets indésirables liés au traitement versus METVIXIA en PDT conventionnelle (39% versus 59%, respectivement). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère et de type dermatologique (érythème, formation de croûte, sensation de brûlure cutanée). Les réactions cutanées étaient rapportées pour 24% des patients traités par METVIXIA en lumière du jour versus 30% des patients traités par METVIXIA en PDT conventionnelle. Les réactions de phototoxicité étaient rapportées par 5% des patients traités par METVIXIA en lumière du jour versus 10% des patients traités par METVIXIA en PDT conventionnelle

9.2.1.2 Etude COMET II

Le score de douleur maximale [sur une échelle de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur extrême)] était de 0,7 avec METVIXIA en lumière du jour versus 4,4 avec METVIXIA en PDT conventionnelle, IC95% [-4 ; -3], $p < 0,001$.

METVIXIA en lumière du jour était associé à une plus faible incidence des effets indésirables liés au traitement versus METVIXIA en PDT conventionnelle (45,4% versus 61,1%, respectivement). La majorité des effets indésirables était d'intensité légère et de type dermatologique (érythème, formation de croûtes, sensation de brûlure cutanée).

9.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les PSUR couvrant les du 15 juin 2005 au 30 juin 2015. Suite à leur analyse, le RCP a été modifié pour inclure les événements de type allergique et la surveillance de la pression artérielle avant et pendant le traitement.

9.2.3 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité : Entre 60% et 80% des patients ont manifesté une réaction locale sur le site du traitement imputable aux effets toxiques de la thérapie photodynamique (phototoxicité) ou à la préparation de la lésion.

Pendant l'exposition à la lumière ou juste après, les sensations de douleurs et de brûlures cutanées sont les réactions locales les plus fréquemment rapportées généralement réversible dans les 24 heures après la photothérapie. La sévérité des symptômes est généralement d'intensité faible à modérée, mais en de rares cas, il arrive qu'elle nécessite l'arrêt prématuré de la photothérapie.

Les signes cliniques fréquents de phototoxicité sont des érythèmes, de l'œdème et la formation de croûtes. Dans la majorité des cas, ceux-ci sont d'intensité faible à modéré et peuvent persister pendant une à deux semaines, parfois plus longtemps. Dans deux cas, ces signes ont persisté pendant plus d'un an. »

« Aucun nouvel effet indésirable local n'a été rapporté dans les 2 études cliniques de phase III réalisées avec METVIXIA associé à la lumière du jour par rapport aux effets indésirables locaux déjà connus avec METVIXIA associé à la lumière rouge. Le traitement de METVIXIA associé à la lumière du jour était très peu douloureux par rapport à celui de METVIXIA associé à la lumière rouge.

Dans les 2 études de phase III incluant un total de 231 patients, les effets indésirables locaux liés au traitement étaient rapportés moins fréquemment pour les hémifaces traitées par METVIXIA

associé à la lumière du jour comparativement aux hémifaces traitées par METVIXIA associé à la lumière rouge (45,0% et 60,1% des sujets, respectivement).

En raison de la présence de glycérol, risque de troubles digestifs et de diarrhée.

En raison de la présence d'huile d'arachide, risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).

En raison de la présence de parahydroxybenzoate, risque d'eczéma de contact exceptionnellement, réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes. »

9.2.4 Données issues d'autres sources

Sans objet.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon le panel IMS Automne 2016, le nombre de prescriptions en cumul mobile annuel de METVIXIA est de 37 046.

09.4 Résumé & discussion

Pour étayer les nouvelles modalités d'utilisation de METVIXIA dans le traitement des kératoses actiniques, en association à la lumière du jour, 2 études ont mis en évidence la non infériorité de METVIXIA associé à la lumière du jour versus METVIXIA en photothérapie conventionnelle (PDT) après 12 semaines de traitement. Une étude australienne a mis en évidence un taux de réponse complète pour les lésions légères de KA avec METVIXIA en lumière du jour de 89,2% versus 92,8% avec METVIXIA en PDT conventionnelle, soit une différence de -3,5 (IC65% [-6,8 ; -0,3]) dans la population PP (avec une marge de non infériorité définie à 20%).

Une étude européenne a mis en évidence un taux de réponse complète avec METVIXIA en lumière du jour de 70,2% versus 74% pour METVIXIA en PDT conventionnelle, IC65% [-9,5 ; 2,4] dans la population PP (avec une marge de non infériorité définie à 15%).

Dans les deux études, l'intensité de la douleur ressentie par les patients était plus faible pour les patients traités par METVIXIA en lumière du jour par rapport à METVIXIA en PDT conventionnelle. Sur une échelle de 0 à 10, les patients rapportaient une douleur maximale moyenne de 0,7 à 0,8 pour METVIXIA en lumière du jour versus 4,4 à 5,7 pour METVIXIA en PDT conventionnelle. Dans les 2 études, les fréquences d'événements indésirables liés au traitement étaient de 39% à 45,4% pour METVIXIA en lumière du jour versus 59% à 61,1% pour METVIXIA en PDT conventionnelle. Les événements étaient d'intensité légère et de type dermatologique (érythème, formation de croûte, sensation de brûlure cutanée).

En raison de l'absence de réalisation en double-aveugle des 2 études, la transposabilité des résultats observés sur la douleur, en faveur de l'utilisation en lumière du jour, n'est pas assurée.

Compte tenu des données d'efficacité, à savoir 2 études de non infériorité de METVIXIA associé à la lumière du jour versus METVIXIA en PDT conventionnelle, et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de METVIXIA sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie. En conséquence, METVIXIA dans son utilisation en association à la lumière du jour n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié. On ne dispose pas de données sur l'impact sur l'organisation des soins.

09.5 Programme d'études

Il n'y a pas d'étude en cours ou à venir.

La cryothérapie est le traitement de référence en cas de lésions peu nombreuses. La photothérapie dynamique utilisant un agent sensibilisant est une alternative à la cryothérapie, en particulier si les lésions sont multiples et siègent sur le visage et/ou sur le cuir chevelu alopécique. Lorsque les lésions sont de grande taille la chirurgie est parfois utilisée; parfois suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue. En cas de lésions multiples sont utilisés le 5-FU en topique, l'imiquimod, le mebutate d'ingénol et la dermabrasion mécanique.

Place dans la stratégie thérapeutique des kératoses actiniques de METVIXIA utilisé avec la lumière du jour

La nouvelle modalité d'utilisation de METVIXIA, en association à la lumière du jour, dans le traitement des kératoses actiniques ne modifie pas sa place dans la stratégie thérapeutique.

Au même titre que ses comparateurs cliniquement pertinents et que METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle, METVIXIA utilisé avec la lumière du jour est un traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Cette nouvelle modalité d'utilisation de METVIXIA, adaptée au traitement des kératoses actiniques de sévérité légère à modérée, implique des conditions climatiques (luminosité, température) permettant au patient de rester 2 heures à l'extérieur.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les kératoses actiniques sont des lésions 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 (carcinome spinocellulaire).
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses utilisables en photothérapie dynamique (lumière rouge).
- ▶ METVIXIA utilisé avec la lumière du jour est un traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, dans les lésions multiples, fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu des nouvelles données disponibles, METVIXIA utilisé avec la lumière du jour n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport à METVIXIA utilisé en photothérapie conventionnelle dans l'indication des kératoses actiniques lequel ne présente pas d'intérêt de santé publique dans cette indication¹⁶.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par METVIXIA est modéré dans l'indication de l'AMM « Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu » dans son utilisation en association à la lumière du jour.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu » dans son utilisation en association à la lumière du jour.

▶ Taux de remboursement proposé : 30%

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu des données disponibles qui mettent en évidence :

- la non infériorité de METVIXIA utilisé en lumière du jour par rapport à METVIXIA utilisé en photothérapie dynamique (lumière rouge), en termes de taux de réponse complète à 12 semaines dans 2 études,
 - une utilisation de METVIXIA avec la lumière du jour qui apparaît moins douloureuse que l'utilisation en photothérapie avec lampe ; l'absence de réalisation en double-aveugle des 2 études atténuant la portée des résultats observés,
- la Commission considère que METVIXIA utilisé avec la lumière du jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des kératoses**

¹⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence. METVIXIA. 05/03/2014.

actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents cités au chapitre 6.

011.3 Population cible

Dans la kératose actinique, la population cible de METVIXIA est définie par les patients atteints de lésions superficielles (non-hyperkératosiques) et non pigmentées du visage et du cuir chevelu. Cette population cible avait été estimée entre 0,5 et 2,7 millions de personnes¹⁷. Cependant, la totalité de cette population n'est pas susceptible d'être traitée par METVIXIA dans la mesure où la cryothérapie reste le traitement de référence et qu'il existe des alternatives. Par ailleurs, les recommandations actuelles réservent plutôt ce traitement aux kératoses actiniques larges ou multiples.

Estimation

Les nouvelles données disponibles concernant l'utilisation de METVIXIA avec la lumière du jour ne modifient pas l'estimation de la population cible précédemment définie. On ne dispose pas de nouvelles données permettant d'affiner la fourchette estimée entre 0,5 et 2,7 millions de personnes.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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

¹⁷ HAS. Avis de la Commission de la Transparence. METVIXIA. 28/03/2007.