

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EFFALA 8 mg (acide 5-aminolévulinique), agent sensibilisant en photothérapie dynamique

Progrès thérapeutique mineur par rapport à la cryothérapie dans le traitement des kératoses actiniques légères du visage et du cuir chevelu

L'essentiel

- ▶ EFFALA est un emplâtre qui a une AMM dans les kératoses actiniques légères des zones nues du visage et du cuir chevelu dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.
- ▶ L'emplâtre s'applique sur les lésions à traiter pendant les 4 heures précédant la séance de thérapie photodynamique. Si des lésions subsistent après 3 mois, d'autres traitements pourront être envisagés.
- ▶ C'est un traitement de première intention, en alternative à la cryothérapie, si les lésions de kératose sont multiples, fines et non pigmentées.
- ▶ Il n'a pas été comparé à l'autre agent photosensibilisant disponible : METVIXIA.

Stratégie thérapeutique

- Les lésions de kératose actinique sont prévenues en évitant l'exposition aux ultra-violets (naturels ou artificiels) ou à d'autres facteurs déclenchants (radiations ionisantes).
- Le traitement curatif comprend la destruction des lésions puis la surveillance régulière pour dépister les récives. Les thérapeutiques disponibles sont : la chirurgie, la cryothérapie (destruction à l'azote), la radiothérapie, le curetage-électrocoagulation et la dermabrasion, le laser CO₂, les cytostatiques topiques (5-FU et imiquimod), le diclofénac topique (non remboursable dans la kératose actinique) et la thérapie photodynamique utilisant comme agent sensibilisant la crème METVIXIA (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle).
 - Lorsque les lésions sont peu nombreuses, le traitement de référence est la cryothérapie, précédée d'une biopsie en cas de suspicion de carcinome spinocellulaire.La photothérapie dynamique avec METVIXIA est une alternative à la cryothérapie, surtout si les lésions sont multiples et siègent à la face et/ou au cuir chevelu alopécique, car elle permet de traiter en une séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Son intérêt n'a été démontré que dans les lésions superficielles et non pigmentées.
 - Lorsque les lésions sont de grande taille, la chirurgie est parfois utilisée, éventuellement suivie d'une greffe si la zone traitée est étendue.
 - Lorsque les lésions sont multiples, le 5-FU en topique, l'imiquimod et la dermabrasion mécanique sont utilisés. Le laser CO₂ et le curetage-électrocoagulation peuvent également être utilisés.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

EFFALA est, comme METVIXIA et la cryothérapie, un traitement de première intention des lésions de kératose actinique multiples superficielles et non pigmentées, qui siègent au visage et au cuir chevelu et ne dépassent pas 1,8 cm de diamètre.

Cependant, seul EFFALA a démontré sa supériorité par rapport à la cryothérapie, mais il n'a pas été comparé à METVIXIA.

Données cliniques

Deux études randomisées ont comparé EFFALA en une séance de thérapie photodynamique, l'une, en double insu, *versus* placebo (emplâtre) et l'autre, ouverte, *versus* cryothérapie (séance unique) et *versus* placebo (emplâtre), chez des patients atteints de kératose actinique légère (superficielle, non hyperkératosique) à modérée (hyperkératosique) du visage et du cuir chevelu, dont les lésions ne dépassaient pas 1,8 cm de diamètre.

- Dans l'étude *versus* placebo (n = 103), après 3 mois, EFFALA a été supérieur au placebo sur :
 - le pourcentage de lésions ayant complètement disparu (critère principal) : 82 % *versus* 19 % (p < 0,0001) ;
 - le pourcentage de patients ayant une résolution complète des lésions : 62 % *versus* 6 %, (p < 0,001).
- Dans l'étude *versus* cryothérapie et placebo (n = 346), après 3 mois, EFFALA a été supérieur à la cryothérapie et au placebo sur :
 - le pourcentage de lésions ayant complètement disparu (critère de jugement principal) : 89 % *versus* 77 % avec la cryothérapie (p = 0,00007) et 29 % avec le placebo (p < 0,00001) ;
 - le pourcentage de patients ayant eu une résolution complète des lésions : 67 % *versus* 52 % avec la cryothérapie (p = 0,02) et 12 % avec le placebo (p < 0,0001).
- A 12 mois, dans les deux études, la supériorité d'EFFALA par rapport au placebo et à la cryothérapie s'est maintenue. Cependant, dans tous les groupes, le pourcentage de lésions ayant complètement disparu était moins important qu'à 3 mois, justifiant la nécessité d'une surveillance à long terme après le traitement.

Après disparition complète des lésions, la peau était plus souvent normale (88 % *versus* 66 %, p < 0,001) et l'hypopigmentation moins fréquente (3 % *versus* 33 %, p < 0,001) avec EFFALA qu'avec cryothérapie.
- Les événements indésirables ont été plus fréquents avec EFFALA qu'avec le placebo pendant l'application de l'emplâtre (42 % *versus* 18 % dans une étude et 34 % *versus* 10 % dans l'autre étude), pendant l'illumination (99 % *versus* 24 et 29 %) et après l'illumination (94 % *versus* 10 %). Il s'agissait principalement d'érythème, prurit, brûlures et douleur d'intensité légère ou modérée, pouvant persister deux semaines. Dans 1 % des cas, ils ont nécessité l'interruption prématurée de l'illumination.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EFFALA est important dans les kératoses actiniques légères du visage et du cuir chevelu dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.
- L'amélioration du service médical rendu** par EFFALA est mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie dans les kératoses actiniques légères multiples du visage et du cuir chevelu dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.
- 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 ».

