

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZYCLARA (imiquimod), chimiothérapie à usage topique

Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement local des kératoses actiniques

L'essentiel

- ▶ ZYCLARA, imiquimod dosé 3,75 %, a l'AMM en traitement local des kératoses actiniques 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.
- ▶ Il a démontré son efficacité versus placebo mais n'a pas été comparé à ALDARA, imiquimod dosé à 5 %.
- ▶ C'est un traitement de seconde intention, après échec des autres traitements topiques.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif du traitement de la kératose actinique est la destruction des lésions. Après traitement, une surveillance régulière doit être mise en place pour dépister les récives.
Le traitement de référence est la cryothérapie. Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Cependant son efficacité est opérateur-dépendante. En cas de doute diagnostique avec un carcinome spinocellulaire, une biopsie avec examen anatomopathologique doit être réalisée avant la cryothérapie.
En alternative à la cryothérapie, lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone, la photothérapie dynamique avec agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle (METVIXIA) ou acide 5-aminolévulinique (EFFALA), permet de prévenir l'apparition de nouvelles lésions dans la zone traitée.
Il est également possible de traiter par les médicaments topiques (5-FU topique (EFUDIX), imiquimod (ALDARA, ZYCLARA), mébutate d'ingénol (PICATO)) ou éventuellement par dermabrasion mécanique. Le choix du médicament dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre-indications et des habitudes du prescripteur.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ZYCLARA est un médicament de 2^{ème} intention dans son indication. En l'absence de données comparatives, il est impossible de préciser son intérêt par rapport à l'imiquimod à 5 % (ALDARA).

Données cliniques

- Deux études randomisées, en double aveugle, ont comparé l'imiquimod 3,75 % au placebo chez des adultes atteints de kératose actinique ayant de 5 à 20 lésions typiques, visibles ou palpables, sur une zone de plus de 25 cm², soit sur le visage soit sur le crâne dégarni. Dans ces deux études, l'imiquimod 3,75 % a été supérieur au placebo sur le taux de disparition complète des lésions huit semaines après la fin du second cycle de traitement (critère de jugement principal) : 25,9 % versus 2,5 % ($p < 0,001$) dans une étude ($n = 242$) et 45,6 % versus 10,1 % ($p < 0,001$) dans l'autre ($n = 237$).
Dans une étude randomisée, en double aveugle, dans laquelle le traitement était instauré 2 semaines après cryothérapie, l'imiquimod 3,75 % a été comparé au placebo chez 247 adultes atteints de kératose actinique ayant des lésions typiques visibles ou palpables, sur une zone du visage de plus de 25 cm², dont au moins 10 lésions avant cryothérapie, et au moins 5 lésions 2 semaines après cryothérapie.
Vingt semaines après la fin du traitement, le pourcentage moyen de variation du nombre total de lésions (préalablement traitées et non préalablement traitées par cryothérapie) [critère de jugement principal] a été supérieur dans le groupe imiquimod/cryothérapie 3,75 % (-77 %) par rapport au groupe placebo/cryothérapie (-43 %), avec une différence de -34 %, IC95%=[-41 ; -27], ($p < 0,0001$).

- Dans les deux premières études, des réactions cutanées locales (détachements bulleux, croûtes, ulcérations/érosions et exsudations) d'intensité modérée à sévère (grades 2 et 3) sont survenues chez 77,2 % et 93,8 % des patients traités par imiquimod et chez 30,4 % et 36,3 % des patients sous placebo. Dans l'étude après cryothérapie, 53,2 % des patients du groupe imiquimod et 43,8 % des patients du groupe placebo, ont eu au moins 1 événement indésirable. Les réactions cutanées les plus fréquemment observées dans le groupe imiquimod ont été : érythème, desquamations et sécheresses cutanées, œdèmes, exsudations, érosions et ulcérations.
- La transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où :
 - les lésions étaient en grande majorité localisées sur le visage (> 75 % des patients dans les études pivots ; la totalité des patients dans l'étude après cryothérapie) ;
 - aucun patient n'a été inclus en France, les centres se trouvaient soit aux Etats-Unis soit au Canada, or l'exposition aux rayons UV, principal facteur de développement des kératoses actiniques, soit différente en France et dans ces pays ;
 - dans l'étude après cryothérapie, aucune stratification n'a été faite sur le traitement préalable des lésions par cryothérapie.
- Bien que ZYCLARA représente une nouvelle formulation d'imiquimod topique à un dosage plus faible et avec une durée de traitement raccourcie par rapport à ALDARA, aucune étude comparant ZYCLARA à ALDARA n'a été réalisée. ZYCLARA a été évalué sur une zone > 25 cm² tandis que les études ayant évalué l'efficacité d'ALDARA ont inclus des patients dont la zone à traiter était < 25 cm². On ne dispose pas de données permettant d'évaluer le maintien de l'efficacité à plus long terme.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZYCLARA est faible.
- ZYCLARA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans l'indication de l'AMM.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 4 novembre 2015 (CT-14573) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ* 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 collectivité.

** 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 »