



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 4 mai 2005 (JO du 9 août 2005)

ALDARA 5 %, crème

Boîte de 12 sachets de 250 mg à usage unique (CIP : 349 204-4)

MEDA PHARMA

Imiquimod

Code ATC : D06BB10

Liste I

Date de l'AMM : 18/09/1998 (indication dans les verrues génitales externes)

Modification du 13/07/2004 : extension d'indication aux carcinomes basocellulaires

Modification du 24/04/2007 : extension d'indication aux kératoses actiniques

Motif de la demande : Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Imiquimod

1.2. Indications

« Imiquimod est indiqué pour le traitement topique des :

- verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte
- petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte
- kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, 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. »

1.3. Posologie

La fréquence des applications et la durée du traitement par la crème à l'imiquimod sont différentes pour chaque indication.

« Verrues génitales externes de l'adulte : la crème à l'imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple le lundi, le mercredi et le vendredi ou le mardi, le jeudi et le samedi) avant l'heure normale du coucher et doit rester au contact de la peau pendant 6 à 10 heures. Le traitement par la crème à l'imiquimod doit être poursuivi jusqu'à disparition des verrues génitales ou péri-anales visibles ou pendant une durée maximale de 16 semaines par épisode de verrues.

Carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte : appliquer la crème à l'imiquimod pendant 6 semaines 5 fois par semaine (par exemple, du lundi au vendredi), avant l'heure normale du coucher, et la laisser au contact de la peau pendant une huitaine d'heures.

Kératoses actiniques de l'adulte : le traitement doit être initié et suivi par un médecin. La crème à l'imiquimod doit être appliquée 3 fois par semaine (par exemple, lundi, mercredi et vendredi) pendant 4 semaines avant l'heure du coucher et rester en contact pendant une huitaine d'heures. Il convient d'appliquer une quantité suffisante de crème pour couvrir toute la zone à traiter. La disparition de la kératose doit être évaluée 4 semaines après la période de traitement. La dose maximale recommandée est de 1 sachet. La durée de traitement maximum recommandée est de 8 semaines. Une interruption du traitement doit être envisagée si les réactions inflammatoires locales se développent ou si une infection est observée au site d'application. Dans ce dernier cas il est nécessaire de prendre des mesures appropriées. Même en cas d'oubli ou de périodes de repos, le traitement ne doit pas être étendu au-delà de 4 semaines. Si la réponse des lésions traitées est incomplète lors de l'examen de suivi à 4-8 semaines consécutif à la deuxième période de traitement, un autre traitement doit être envisagé. »

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 3 novembre 1999

Verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte :

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité d'ALDARA est clairement démontrée par rapport au placebo. En dehors de réactions cutanées localisées, le produit est bien toléré.

Une analyse agrégée d'études publiées sur les différentes prises en charge thérapeutique a été versée au dossier. La méthodologie est critiquable et ne permet pas de situer clairement la spécialité ALDARA crème versus les alternatives thérapeutiques.

Les points suivants méritent d'être soulignés :

- l'expérience de l'utilisation d'ALDARA crème pour le traitement des verrues situées au niveau du prépuce chez des hommes non circoncis est limitée. En effet, chez ces patients recevant ALDARA 3 fois par semaine et procédant quotidiennement à des soins d'hygiène du prépuce, les données portent sur moins de 100 patients.
- la répétition du traitement après récurrence des verrues n'a pas été étudiée ; de ce fait, la répétition du traitement n'est pas recommandée.
- ALDARA crème n'est pas aussi efficace en termes d'élimination des condylomes chez les patients VIH-positifs bien que des données limitées aient montré une différence statistiquement significative versus placebo sur un des critères secondaires d'efficacité (taux de réduction partielle de la taille des condylomes).

Service médical rendu

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

Cette spécialité devrait occuper une place notable dans la stratégie thérapeutique de cette affection. Cette place doit être confirmée par des études comparatives aux autres traitements médicamenteux ou chirurgicaux. Par ailleurs, l'efficacité et la sécurité d'ALDARA crème ont été insuffisamment évaluées chez les patients VIH positifs, en cas de retraitement après récurrence des verrues chez les hommes non circoncis.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

Bien qu'il n'y ait pas d'études comparatives par rapport aux autres traitements médicamenteux, la Commission estime qu'ALDARA crème représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes de commodité d'emploi (1 application/jour au lieu de deux applications/jour) par rapport à la spécialité CONDYLINE solution pour application locale.

Stratégie thérapeutique recommandée

Différentes stratégies thérapeutiques sont utilisées par les médecins : traitements médicamenteux (incluant des préparations magistrales de podophylline) ou techniques ablatives (exérèse chirurgicale-cryothérapie-laser-électrocautérisation). Il n'existe pas de position consensuelle en termes de stratégie dans cette pathologie.

Avis de la Commission du 13 avril 2005

Renouvellement d'inscription :

Service médical rendu

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.
Le rapport efficacité/effets indésirables d'ALDARA 5% crème est important.
Il s'agit d'un traitement à visée curative.
Le service médical rendu par ALDARA 5% crème est important.

Stratégie thérapeutique

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence, de nouvelles recommandations ont été publiées en Europe¹ et aux USA². Ces recommandations classent les traitements en deux catégories : les traitements mis en œuvre par le médecin (chirurgie, laser, cryothérapie, acide trichloroacétique) et les traitements applicables par le patient (imiquimod, podophylotoxine).

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 identique, 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 de l'imiquimod, repose donc sur les caractéristiques des lésions, l'expérience des praticiens et le souhait du patient.

Amélioration du service médical rendu

ALDARA 5% crème conserve un intérêt comme alternative thérapeutique dans la stratégie de prise en charge globale du condylome acuminé de l'adulte.

Avis de la Commission du 16 mars 2005

Petits carcinomes basocellulaires de l'adulte :

Service médical rendu

Le carcinome basocellulaire est une tumeur à malignité essentiellement locale, d'évolution lente, qui engage exceptionnellement le pronostic vital.

Parmi les formes cliniques et histologiques habituellement décrites, le carcinome basocellulaire superficiel, de petite taille et localisé en dehors des zones de pourtour des orifices de la face, est considéré comme étant de bon pronostic vis à vis du risque de récurrences.

L'efficacité et la tolérance d'ALDARA 5% crème ont été démontrées dans des études versus placebo sur des tumeurs superficielles et de petite taille. Aucune donnée ne permet actuellement de juger de l'efficacité à long terme de l'imiquimod. Aucune donnée ne permet de décrire le mode de récurrence, superficiel ou en profondeur.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, ALDARA 5% crème étant la seule spécialité indiquée dans le petit carcinome basocellulaire superficiel. La seule alternative possible est non médicamenteuse : la chirurgie est le traitement de choix qui doit être proposé en première intention. En cas de contre-indication à la chirurgie, d'autres techniques telles que la cryochirurgie, la radiothérapie ou l'électrocoagulation peuvent être proposées.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les petits carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte est faible dans la mesure où ce cancer est de bon pronostic (récurrences rares et mortalité inexistante) et la population cible (patients avec une contre-indication à la chirurgie) est faible (moins de 7 000 patients).

Chez les patients pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée, les seules alternatives disponibles sont non médicamenteuses. La mise à disposition d'un

¹ von Krogh, G. et al., European guideline for the management of anogenital warts. INT J STD AIDS, 2001. 12 Suppl 3:p.40-7.

² CDC, Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and prevention, in MMWR Recomm Rep., 2002, Centers for Disease control. P.1-78.

médicament efficace peut constituer une alternative thérapeutique intéressante. Toutefois, on ne peut pas considérer qu'il existe un besoin en termes de santé publique.

De plus, compte tenu :

- de l'absence d'étude versus les alternatives thérapeutiques,
- des incertitudes qui persistent à long terme sur les risques de récurrences et sur l'observance du traitement,
- de la transposabilité douteuse des résultats des études, les populations incluses dans les études étant, dans l'ensemble, différentes de celles susceptibles d'être traitées,

aucun impact n'est attendu sur la morbidité.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et de l'existence des alternatives non médicamenteuses, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALDARA 5% crème.

En fonction des critères ci-dessus, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5% crème n'est important que dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée.

Dans toutes les autres situations, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5% crème est insuffisant.

Amélioration du service médical rendu

ALDARA 5% crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes.

Recommandations de la Commission de la transparence

Considérant que la population tirant un bénéfice particulier du traitement par ALDARA 5% crème est représentée par les patients présentant une contre-indication à la chirurgie, ou les patients chez qui la chirurgie est rendue difficile par la présence de carcinomes basocellulaires multiples,

- avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'indication « petit carcinome basocellulaire superficiel », uniquement dans les situations décrites au paragraphe précédent,
- sous condition que la prescription soit réalisée par un dermatologue, un plasticien ou un cancérologue, compte tenu de la nécessité de définir précisément les caractéristiques de la tumeur à traiter.

Etude post-inscription :

La Commission de la transparence souhaite la mise en place d'une étude de suivi des patients traités par ALDARA 5% crème afin de vérifier le bon usage de cette spécialité et d'évaluer sa tolérance. Pour cette étude, il conviendrait de décrire notamment :

- la population traitée par ALDARA 5% crème (respect de l'indication de l'AMM, bilan clinique, taille de la tumeur, localisation unique ou multiple, récurrence...)
- les modalités d'utilisation d'ALDARA 5% crème (posologies, durée de traitement, traitements associés, place dans la stratégie de prise en charge...)
- l'observance du traitement par les patients
- les effets secondaires de ce traitement.

La durée de l'étude sera de 1 an.

Avis de la Commission du 26 novembre 2008

Extension d'indication dans la kératose actinique non hypertrophique, non hyperkératosique du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte :

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.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les kératoses actiniques, bien qu'elles soient assez fréquentes, est faible dans la mesure où ces affections sont souvent de bon pronostic.

L'amélioration de la prise en charge des kératoses actiniques ne constitue pas un besoin de santé publique : il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératoses actiniques pour cette spécialité.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALDARA dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

La cryothérapie est le traitement de référence des kératoses actiniques dans les formes superficielles et localisées. Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les formes cliniquement typiques, non hypertrophiques, 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 que les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

Le service médical rendu par ALDARA 5%, crème dans cette indication est important.

Amélioration du service médical rendu

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.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2009)

D : Médicaments dermatologiques
D06 : Antibiotiques et chimiothérapie à usage dermatologique
D06B : Chimiothérapie à usage topique
D06BB : Antiviraux
D06BB10 : Imiquimod

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

ALDARA est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique indiqué chez l'adulte en traitement local des verrues génitales et péri-anales externes, des petits carcinomes basocellulaires superficiels et de certaines kératoses actiniques.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

EFUDIX (5-fluoro-uracile) : indiqué dans les condylomes génitaux et les kératoses préépithéliomateuses.

METVIXIA (photothérapie dynamique) : indiqué dans les kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu, le traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou et le traitement des carcinomes intra-épidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents.

CONDYLINE (podophylotoxine) : indiqué dans les condylomes génitaux.

SOLARAZE (diclofénac) : non remboursable (SMR insuffisant) indiqué dans les kératoses actiniques.

Autres traitements non médicamenteux : la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), la radiothérapie, le laser CO₂, le curetage-électrocoagulation.

4 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Le laboratoire a fourni des données nouvelles :

- condylomes acuminés :
 - une étude d'efficacité de l'imiquimod en prétraitement avant ablation des lésions (étude 1526-IMIQ)
 - une étude d'efficacité chez les patients infectés par le VIH et traités par antiviraux de haute efficacité (étude 1456-IMIQ) ; cette étude ne sera pas décrite ci-après dans la mesure où il s'agit d'une étude non comparative chez 50 patients dont seuls 36 ont terminé l'étude.
- carcinomes basocellulaires superficiels :
 - les résultats à 5 ans de la phase d'extension des études de phase III, 1393-IMIQ et 1408-IMIQ, dont l'objectif était d'évaluer le maintien à long terme de l'efficacité ;

Aucune nouvelle donnée clinique n'est disponible dans l'indication des kératoses actiniques non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu.

4.1. Efficacité

4.1.1. Condylomes acuminés externes

Efficacité en prétraitement avant ablation des lésions (étude 1526-IMIQ) :

Etude versus placebo randomisée, en double aveugle ayant évalué l'efficacité de l'imiquimod en prétraitement (3 applications par semaine pendant 4 semaines) avant ablation des condylomes par laser CO₂ ou électrocoagulation.

Le critère de jugement principal était le pourcentage de récurrence des condylomes 24 semaines après l'ablation. Une récurrence était définie comme la présence d'une lésion dans la zone initialement traitée ou par la nécessité d'une seconde intervention 2 semaines après la première pour obtenir la disparition complète des lésions.

Résultats :

Un total de 128 patients a été inclus dont 67 dans le groupe imiquimod et 61 dans le groupe placebo. La localisation des condylomes était exclusivement génitale dans environ 80% des cas et/ou péri-anale dans les autres cas. Leur surface totale moyenne était de 3,61 cm² (0,59

– 20) dans le groupe imiquimod et de 3,06 cm² (0,38 – 13) dans le groupe placebo pour un nombre de lésions de 4,97 (1 – 27) et de 4,18 (1 – 23).

A l'issue des 4 semaines de prétraitement 51,6% des patients sous imiquimod versus 17,5% des patients sous placebo ont eu une disparition complète des lésions et n'ont pas eu recours au traitement ablatif.

Le traitement ablatif a consisté en une électrocoagulation dans 80% des cas environ dans les deux groupes. Deux patients (un dans chaque groupe) ont nécessité une deuxième intervention.

Le pourcentage de récurrence 24 semaines après l'ablation (30 des patients sous imiquimod et 47 des patients sous placebo) a été de 24,2% dans le groupe imiquimod et de 17,5% dans le groupe placebo sans différence statistiquement significative entre les groupes.

Cette étude n'a pas mis en évidence d'intérêt du prétraitement par imiquimod avant l'ablation des lésions.

4.1.2. Petits carcinomes basocellulaires

Evaluation de la survenue de récurrences à long terme après traitement par l'imiquimod des petits carcinomes basocellulaires (Etude 1412-IMIQ) :

Il s'agit d'une étude d'extension non comparative des études de phase III (1393-IMIQ et 1408-IMIQ), dont l'objectif était d'évaluer le % de récurrence à long terme (5 ans) des tumeurs évaluées par l'investigateur comme « cliniquement guéries » en fin de traitement (6 semaines de traitement à raison de 5 applications par semaine).

➤ Rappel des études initiales (1393-IMIQ et 1408-IMIQ) :

Les critères d'inclusion et de non inclusion dans les études de phase III étaient :

- Inclusion des patients de plus de 18 ans ayant un carcinome basocellulaire superficiel unique histologiquement confirmé, situé sur les membres inférieurs, le tronc, le cou, ou la tête, dont le traitement pouvait être chirurgical, et ayant une taille minimale de 0,5 cm² et un diamètre maximal de 2 cm ;
- non inclusion de patients ayant un carcinome basocellulaire superficiel situé à moins de 1 cm des paupières, du nez, des lèvres ou de la lisière des cheveux ainsi que les récurrences et les lésions antérieurement traitées.

La lésion avait été biopsiée avant traitement pour confirmation diagnostique de carcinome basocellulaire superficiel.

L'efficacité avait été évaluée 12 semaines après l'arrêt du traitement, sur l'aspect clinique uniquement. Aucune biopsie de contrôle ni exérèse n'avait été réalisée.

Résultats :

Un total de 724 patients a été inclus dans ces études, dont 364 patients ont eu 5 applications par semaine suivant le schéma d'administration retenu par l'AMM.

Seuls les résultats observés chez ces 364 patients ont été retenus (population en ITT).

L'imiquimod a entraîné la disparition clinique et histologique des lésions (critère de jugement principal) chez 70% (66/94) des patients de l'étude 1393-IMIQ et chez 80% (73/91) des patients de l'étude 1408-IMIQ (voir tableau 1). Lorsque seule la guérison clinique a été considérée pour l'évaluation des lésions, le pourcentage de patients déclarés guéris a été de 90% sur l'ensemble des 2 études.

Tableau 1 : Pourcentage de patients ayant une disparition complète des lésions (histologique et clinique ou histologique seule)

	Efficacité histologique et clinique		Efficacité histologique	
	Imiquimod 5 fois/sem	Excipient	Imiquimod 5 fois/sem	Excipient
1393-IMIQ ⁽¹⁾	N = 94 70%	N = 89 2%	N = 94 78%	N = 89 6%
1408-IMIQ ⁽²⁾	N = 91 80%	N = 90 1%	N = 91 87%	N = 90 1%

⁽¹⁾⁽²⁾ p < 0,001 (différence entre le groupe traité et le groupe excipient)

➤ Résultat de l'étude 1412-IMIQ : Données de suivi long terme (5 ans)

Cette étude a inclus 162 patients issus des études 1393-IMIQ et 1408-IMIQ, précédemment traités par imiquimod et ayant obtenu la guérison clinique des lésions évaluée par l'investigateur. Une visite à 3 mois, 6 mois, 1 an puis tous les ans, était prévue afin de mesurer la survenue de récurrences de la tumeur ainsi que la tolérance locale de l'imiquimod. L'âge moyen des patients était de 65 ans, 65% étaient de sexe masculin.

L'analyse selon Kaplan-Meier a été réalisée sur la population ITT (n = 162) prenant en compte la dernière valeur disponible.

Evaluation 1 et 2 ans après la fin du traitement :

Sur les 162 patients inclus dans la période de suivi, le % de patients considérés comme guéris à l'examen clinique et qui le sont restés 1 an après la fin du traitement a été de 93,7% (IC_{95%} = 89,9% - 97,5%).

A 2 ans, ce % était de 91,1% (IC_{95%} = 86,6% - 95,5%).

Evaluation 5 ans après la fin du traitement :

Sur les 162 patients inclus, 125 ont terminé les 5 ans de suivi sans récurrence et 19 ont été perdus de vue sans récurrence lors de leur dernière visite.

Après 5 ans de suivi, le maintien de la guérison a été observé chez 84,5% des patients (IC_{95%} = [74,8% - 94,2%]).

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Résultats de tolérance de l'imiquimod en prétraitement avant ablation de condylomes acuminés externes (étude 1526-IMIQ) :

Sur 128 patients inclus, des événements indésirables liés au traitement ont été observés chez 20,9% des patients traités par imiquimod et chez 6,7% de ceux sous placebo.

Dans la majorité des cas, ces événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée. Les réactions cutanées locales de type érythème ont été plus nombreuses avec l'imiquimod qu'avec le placebo, (45,0% versus 13,3%, p<0,0001). D'autres manifestations cutanées ont été observées (œdème, induration, érosion, ulcération, desquamation, croûtes) sans différence statistiquement significative entre les groupes. Ces effets ont disparu à l'arrêt du traitement.

Dix événements indésirables sévères sont survenus chez 6 patients du groupe imiquimod : 2 infections, 2 céphalées, 1 dysménorrhée, 1 dysplasie cervicale, 1 otalgie, 1 kyste palpébral, 1 crise hémorroïdaire et 1 érythème.

Un seul événement indésirable grave a été rapporté dans le groupe imiquimod : grossesse identifiée par test urinaire 5 jours après la fin du traitement, avec échographie 1 mois plus tard révélant un embryon de 4 mm sans activité cardiaque (imputabilité au traitement non précisée).

Aucune interruption définitive du traitement n'a eu lieu. En dehors des fenêtres thérapeutiques prévues par le protocole en cas d'irritation, 2 interruptions temporaires ont été nécessaires, l'une pour fièvre modérée, l'autre pour brûlure modérée.

Résultats de tolérance à long terme après l'arrêt de l'imiquimod dans le traitement des petits carcinomes basocellulaires superficiels (Etude 1412-IMIQ) :

Sur les 182 patients inclus dans cette étude ouverte, 111 (61%) ont rapporté au moins un événement indésirable au cours de la période thérapeutique de 6 semaines, ou au cours des 12 semaines suivantes, ou encore au cours des 5 années de suivi.

Période thérapeutique de 6 semaines

Durant la période thérapeutique, 89 patients (49%) ont rapporté au moins un événement indésirable et 2 patients sont sortis de l'essai pour événements indésirables non-graves (respectivement, tachycardie et fièvre).

Trente-quatre (19%) patients ont nécessité une fenêtre thérapeutique en cours de traitement, avec en moyenne 5 applications suspendues (allant de 1 à 15).

Les réactions au site d'application ont été les plus fréquemment rapportées (59 patients, 32%) durant la période thérapeutique, principalement un prurit (19%). Les autres manifestations cutanées au site d'applications n'ont pas dépassé une fréquence de survenue de 5% pour chacune d'entre elles. Les céphalées ont représenté le second événement indésirable le plus fréquent (5%).

Deux patients ont eu une infection présumée au site d'application, cependant non confirmée par prélèvement, donc possiblement confondue avec une réaction cutanée locale. L'évolution a été favorable après traitement par acide fusidique.

Période des 12 semaines après traitement

Au cours des 12 premières semaines suivant le traitement, 49 patients (27%) ont eu au moins un événement indésirable. Les événements les plus fréquents ont été des troubles cutanés (12 patients, 7%), des manifestations digestives (9 patients, 5%) et des troubles respiratoires (8 patients, 4%). Des réactions au site d'application ont été observées chez 6 patients (3%), avec un délai d'apparition supérieur à 7 jours par rapport à la dernière application de l'imiquimod.

Période de suivi de 5 ans

Durant la période de suivi de 5 ans, seuls les événements indésirables graves ont été enregistrés. Trente-six (36) patients ont eu 74 événements indésirables graves, dont 9 décès. Dans tous les cas, l'événement a été considéré comme non lié au traitement. Il n'a été enregistré aucun événement indésirable biologique.

Réactions cutanées locales

Dans la majorité des cas, les réactions locales ont été d'intensité légère à modérée, principalement un érythème, présent chez tous les patients sauf 2. L'érythème est le seul type de réaction locale dont l'intensité maximale moyenne a été modérée à sévère chez plus de 50% des patients, et le plus persistant au-delà de la période thérapeutique.

Troubles de la pigmentation

Les suivis réalisés entre la 12^{ème} semaine post-traitement et le 60^{ème} mois indiquent globalement, par comparaison à l'état initial à l'inclusion, une augmentation des hypopigmentations (entre 24 et 51 patients sur 178 traités, selon le temps d'évaluation). Cependant une diminution de l'hypopigmentation a été observée chez 5 à 7 patients sur 178 de même qu'une réduction des hyperpigmentations, chez 20 à 29 patients sur 178 selon le temps d'évaluation, et des autres défauts de la surface cutanée.

Carcinomes basocellulaires hors zone cible du traitement

Soixante-dix-sept patients (42%) ont eu au moins un carcinome basocellulaire cliniquement repérable hors de la zone traitée. Toutefois, l'apparition de nouveaux carcinomes basocellulaires est attendue dans cette pathologie liée à une photoexposition.

Résultats de pharmacovigilance

A la date du dernier PSUR (janvier 2008) l'exposition totale à l'imiquimod en crème était de 181 millions de patients-jours.

Les événements indésirables graves ont fait l'objet de 400 notifications dont 306 correspondent à des événements indésirables non attendus, toutefois, l'analyse de l'ensemble de ces cas n'a pas permis de mettre en évidence de nouveaux risques par rapport à ceux déjà mentionnés dans le RCP.

Parmi les événements indésirables attendus, les réactions locales au site d'application ont été les plus fréquents.

Suivis particuliers dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR) :

L'analyse des données de suivi du PGR n'ont pas conduit à mettre en évidence de nouveaux risques par rapport à ceux déjà mentionnés dans le RCP.

4.3. Conclusion

Une étude versus placebo randomisée, en double aveugle a évalué, chez l'adulte, l'efficacité de l'imiquimod en prétraitement (3 applications par semaine pendant 4 semaines) avant ablation des condylomes acuminés par laser CO₂ ou électrocoagulation (1526-IMIQ). Le critère de jugement principal de l'étude était le pourcentage de récurrence des condylomes 24 semaines après l'ablation. Une récurrence était définie comme la présence d'une lésion dans la zone initialement traitée ou par la nécessité d'une seconde intervention 2 semaines après la première pour obtenir la disparition complète des lésions. Cette étude n'a pas démontré l'intérêt de l'imiquimod en prétraitement avant l'ablation des condylomes acuminés. En effet, le pourcentage de récurrence a été de 24,2% dans le groupe imiquimod et de 17,5% dans le groupe placebo sans différence statistiquement significative entre les groupes.

Dans le traitement des carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte, les résultats de la phase d'extension à long terme non comparative (1412-IMIQ) des études de phase III (1393-IMIQ et 1408-IMIQ) ont été fournis. L'objectif de cette étude était d'évaluer le le pourcentage de récurrence à long terme (5 ans) des tumeurs évaluées par l'investigateur comme « cliniquement guéries » en fin de traitement (6 semaines de traitement à raison de 5 applications par semaine). Cinq ans après la fin du traitement, le maintien de la guérison clinique a été observé chez 84,5% des 162 patients inclus dans l'étude de suivi (IC_{95%}= [74,8% - 94,2%]).

Aucune donnée nouvelle n'a été fournie sur l'efficacité de l'imiquimod crème dans la kératose actinique.

L'ensemble des données de tolérance (résultats de l'étude de suivi à 5 ans, PSUR et PGR) n'a pas mis en évidence de nouveaux risques par rapport à ceux déjà mentionnés dans le RCP. Les événements indésirables les plus fréquents liés à l'application de l'imiquimod sont des réactions locales au site d'application, principalement un érythème.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Dans son avis du 16 mars 2005 concernant le traitement des petits carcinomes basocellulaires, la Commission avait demandé au laboratoire de réaliser une étude de suivi afin de vérifier le bon usage d'ALDARA et d'évaluer sa tolérance.

Le protocole de cette étude soumis par le laboratoire est en cours de validation. Le recrutement des patients devrait débuter au cours du premier trimestre 2010.

Selon les données IMS-DOREMA (cumul mobile annuel novembre 2009), ALDARA a fait l'objet de 118.000 prescription, principalement dans les condylomes acuminés (48%) dans les tumeurs malignes de la peau non mélanomateuses (10%) dans les kératoses actiniques (10%).

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Condylomes acuminés :

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

Il s'agit d'un traitement à visée curative.

Leurs récurrences constituent un problème important dans cette infection.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'ALDARA 5% crème est important.

Le service médical rendu par ALDARA 5% crème est important.

Petits carcinomes basocellulaires superficiels :

Le carcinome basocellulaire est une tumeur à malignité essentiellement locale, d'évolution lente, qui engage exceptionnellement le pronostic vital.

Parmi les formes cliniques et histologiques habituellement décrites, le carcinome basocellulaire superficiel, de petite taille et localisé en dehors des zones de pourtour des orifices de la face, est considéré comme étant de bon pronostic vis à vis du risque de récurrences.

L'efficacité et la tolérance de l'imiquimod en crème ont été démontrées dans des études versus placebo sur des tumeurs superficielles et de petite taille. Le maintien de l'efficacité de l'imiquimod a été montré à long terme (85% de patients toujours considérés comme ayant une guérison clinique après 5 ans). Aucune donnée ne permet de décrire le mode de récurrence, superficiel ou en profondeur.

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse, ALDARA 5% crème étant la seule spécialité indiquée dans le petit carcinome basocellulaire superficiel. La seule alternative possible est non médicamenteuse : la chirurgie est le traitement de choix qui doit être proposé en première intention. En cas de contre-indication à la chirurgie, d'autres techniques telles que la cryochirurgie, la radiothérapie ou l'électrocoagulation peuvent être proposées.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les petits carcinomes basocellulaires superficiels de l'adulte est faible dans la mesure où ce cancer est de bon pronostic (récidives rares et mortalité inexistante) et la population cible (patients avec une contre-indication à la chirurgie) est faible (moins de 7 000 patients).

Chez les patients pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée, les seules alternatives disponibles sont non médicamenteuses. La mise à disposition d'un médicament efficace peut constituer une alternative thérapeutique intéressante. Toutefois, on ne peut pas considérer qu'il existe un besoin en termes de santé publique.

De plus, compte tenu :

- de l'absence d'étude versus les alternatives thérapeutiques,
- des incertitudes qui persistent sur l'observance du traitement,
- de la transposabilité douteuse des résultats des études, les populations incluses dans les études étant, dans l'ensemble, différentes de celles susceptibles d'être traitées,

il n'est toujours pas attendu d'impact sur la morbidité.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et de l'existence des alternatives non médicamenteuses, il n'est toujours pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALDARA 5% crème.

En fonction des critères ci-dessus, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5% crème n'est important que dans les situations où la chirurgie est contre-indiquée.

Dans toutes les autres situations, la Commission considère que le service médical rendu par ALDARA 5% crème est insuffisant.

Kératoses actiniques non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu :

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.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par les kératoses actiniques, bien qu'elles soient assez fréquentes, est faible dans la mesure où ces affections sont souvent de bon pronostic.

L'amélioration de la prise en charge des kératoses actiniques ne constitue pas un besoin de santé publique : il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses.

Au vu des données des essais cliniques, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératoses actiniques pour cette spécialité.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et des thérapeutiques existantes, il n'est toujours pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ALDARA dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

La cryothérapie est le traitement de référence des kératoses actiniques dans les formes superficielles et localisées. Cette spécialité est un traitement de seconde intention dans les formes cliniquement typiques, non hypertrophiques, 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 que les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.

Le service médical rendu par ALDARA 5%, crème dans cette indication est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Condylomes acuminés :

Les recommandations européennes¹ et américaines² classent les traitements des condylomes acuminés en deux catégories : les traitements mis en œuvre par le médecin (chirurgie, laser, cryothérapie, acide trichloroacétique) et les traitements applicables par le patient (imiquimod, podophylotoxine).

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 identique, 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 de l'imiquimod, repose donc sur les caractéristiques des lésions, l'expérience des praticiens et le souhait du patient.

Petits carcinomes basocellulaires superficiels :

Parmi les trois sous-types cliniques¹ et les quatre sous-types histologiques² habituellement décrits, le carcinome basocellulaire superficiel primaire, de petite taille (inférieure à 2 cm) et localisé en dehors des zones de pourtour des orifices de la face, est considéré comme étant de bon pronostic vis à vis du risque de récurrences. Sa localisation préférentielle au tronc est une zone à bas risque de récurrence.

Le diagnostic peut être difficile cliniquement, notamment dans les formes débutantes ce qui rend l'histologie nécessaire.

Selon les recommandations de l'ANAES de Mars 2004, le traitement de première intention est la chirurgie d'exérèse avec marges latérales de 3 à 4 mm.

Cette chirurgie est faite en ambulatoire sous anesthésie locale avec reconstruction par suture simple ; le risque d'exérèse incomplète est alors de moins de 5%. L'avantage de la chirurgie est qu'elle apporte immédiatement la preuve histologique de guérison par l'examen systématique de la pièce opératoire.

D'autres techniques telles que la cryothérapie, le curetage-électrocoagulation ou la radiothérapie peuvent être envisagées en présence d'un diagnostic clinique certain et d'une confirmation histologique. Mais ces techniques sont à réserver en deuxième intention, en cas de contre-indication à la chirurgie ou de refus du malade.

ALDARA 5% crème est la seule spécialité ayant obtenu une AMM dans les petits carcinomes basocellulaires superficiels.

La Commission considère que la population tirant un bénéfice particulier du traitement par ALDARA 5% crème est représentée par les patients présentant une contre-indication à la chirurgie, ou les patients chez qui la chirurgie est rendue difficile par la présence de carcinomes basocellulaires multiples (> 5 selon avis d'expert).

¹ von Krogh, G. et al., European guideline for the management of anogenital warts. INT J STD AIDS, 2001. 12 Suppl 3:p.40-7.

² CDC, Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and prevention, in MMWR Recomm Rep., 2002, Centers for Disease control. P.1-78.

¹ Carcinome basocellulaire nodulaire, superficiel, sclérodermiforme

² Carcinome basocellulaire nodulaire, superficiel, infiltrant, sclérodermiforme.

Kératoses actiniques non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu :

Il est recommandé de traiter toutes les kératoses actiniques car leur évolution est imprévisible. Un examen histologique doit être fait sur les lésions qui ne répondent pas au traitement. Le traitement de référence, lorsque les lésions de kératoses actiniques sont peu nombreuses, est la cryothérapie qui est simple, rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique.

En cas de doute avec un carcinome spinocellulaire, il faudra pratiquer un examen histologique avant la destruction des lésions à l'azote. Les kératoses multiples sont traitées par 5-FU en topique ou dermabrasion mécanique. Le 5-FU a l'inconvénient d'être irritant, ce qui ne favorise pas son observance alors qu'il doit être poursuivi pendant 3 à 4 semaines en moyenne. Lorsque les lésions sont de grande taille, la chirurgie est parfois utilisée ; elle peut être suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue. L'imiquimod, la vaporisation des lésions par laser CO₂, le curetage-électrocoagulation, la photothérapie dynamique peuvent également être des options thérapeutiques.

6.3. Réévaluation de l'amélioration du service médical rendu

La commission maintient ses précédents avis :

Condylomes acuminés :

« ALDARA 5% crème conserve un intérêt comme alternative thérapeutique dans la stratégie de prise en charge globale du condylome acuminé de l'adulte. »

Petits carcinomes basocellulaires superficiels :

« ALADARA 5% crème n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux alternatives existantes. »

Kératoses actiniques non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cou :

« 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. »

6.4. Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications suivantes et aux posologies de l'AMM :

- verrues génitales et péri-anales externes (condylomes acuminés) de l'adulte
- petits carcinomes basocellulaires superficiels (CBCs) de l'adulte lorsque la chirurgie est contre-indiquée
- kératoses actiniques cliniquement typiques, non hypertrophiques, 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.

La Commission est dans l'attente des résultats de l'étude de suivi chez les patients atteints de petits carcinomes basocellulaires superficiels.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%