



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

28 mars 2007

**METVIXIA 168 mg/g, crème**  
**Tube de 2 g (CIP : 377 198-5)**

**Laboratoire GALDERMA INTERNATIONAL**

Chlorhydrate d'aminolévutinate de méthyle

Liste I

Date de l'AMM : 19 septembre 2006

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Chlorhydrate d'aminolévutinate de méthyle

### 1.2. Originalité

METVIXIA est le premier agent antinéoplasique activé par thérapie photodynamique, utilisé en dermatologie. Il agit spécifiquement sur les cellules tumorales en entraînant une accumulation de porphyrines photoactives dont la photoactivation engendre des agents cytotoxiques.

### 1.3. Indications

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.

### 1.4. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Adultes (y compris les sujets âgés)

Traitement des kératoses actiniques. Une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et une seconde séance peut être effectuée en cas de besoin.

Traitement des carcinomes basocellulaires superficiels. Une séance de thérapie photodynamique doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après 3 mois et, en cas de besoin, un traitement de deux séances à une semaine d'intervalle l'une de l'autre doit être répété.

Traitement de la Maladie de Bowen. Deux séances de thérapie photodynamique consécutives espacées d'une semaine doivent être effectuées. Les lésions traitées doivent être évaluées après trois mois et, si nécessaire, deux séances supplémentaires espacées d'une semaine peuvent être effectuées. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance.

#### Mode d'administration

Avant d'appliquer METVIXIA crème, il convient de préparer la surface des lésions afin d'éliminer les squames et les croûtes et de rendre la surface des lésions rugueuse.

À l'aide d'une spatule, appliquer une couche de METVIXIA crème (d'environ 1 mm d'épaisseur) sur un rayon de 5 à 10 mm de peau saine autour de la lésion. Recouvrir la zone traitée d'un pansement occlusif pendant 3 heures.

Retirer le pansement et nettoyer la zone avec une solution saline, puis exposer immédiatement la lésion à un spectre continu de lumière rouge de 570 à 670 nm pour une dose totale de lumière de  $75 \text{ J/cm}^2$  à la surface de la lésion. Il est possible d'utiliser une lumière rouge présentant un spectre plus étroit mais activant les porphyrines accumulées de

la même façon. L'intensité de la lumière sur la surface de la lésion ne doit pas dépasser 200 mW/cm<sup>2</sup>.

Utiliser impérativement des lampes portant le marquage CE, équipées des filtres et/ou des miroirs réfléchissants nécessaires pour minimiser l'exposition à la chaleur, à la lumière bleue et aux rayons UV. Il est essentiel de s'assurer que la dose de lumière administrée est celle qui convient. La dose de lumière est déterminée par plusieurs facteurs, notamment la taille du champ lumineux, la distance entre la lampe et la surface de la peau et le temps d'exposition. Ces facteurs varient en fonction du type de lampe employé et celle-ci doit être utilisée conformément au manuel de l'utilisateur. La dose de lumière fournie sera contrôlée si un détecteur adapté est disponible.

Le patient et l'opérateur doivent respecter les instructions de sécurité fournies avec la source de lumière. Pendant l'exposition, le patient et l'opérateur doivent porter des lunettes protectrices correspondant au spectre lumineux de la lampe.

La peau saine non traitée environnant la lésion n'a pas besoin d'être protégée pendant l'exposition.

#### Enfants et adolescents :

Il n'existe pas de données concernant le traitement des patients âgés de moins de 18 ans.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2007)

L : Agents antinéoplasiques et immunostimulateurs  
L01 : Agents antinéoplasiques  
L01X : Autres agents antinéoplasiques  
L01XD : Agents utilisés en thérapie photodynamique  
L01XD03 : Méthyle aminolévulinate

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison

METVIXIA est le seul médicament de sa classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet.

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres anti-néoplasiques utilisés dans les mêmes indications :

- EFUDIX (5-fluoro-uracile) : kératose actinique et maladie de Bowen
- ALDARA (imiquimod) : carcinome basocellulaire superficiel

Autres traitements non médicamenteux : la chirurgie (traitement de référence du carcinome basocellulaire et de la maladie de Bowen), la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), la radiothérapie, le laser CO<sub>2</sub>, le curetage-électrocoagulation.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le laboratoire a fourni 6 études comparatives de phase III et IV dans la kératose actinique (KA), le carcinome basocellulaire (CBC) et la maladie de Bowen (MB) et dont les principales caractéristiques figurent dans le tableau ci-après.

Etude	Méthodologie	Nombre patients	Indication visée	Comparateur		
				Placebo	Cryothérapie	5-FU
PC-T306/99	Phase III, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles	80	KA	X		
PC-T305/99	Phase III, de non-infériorité, ouverte, randomisée, en groupe parallèles	204	KA	X	X	
PC-T301/99	Phase III, de non-infériorité, ouverte, randomisée, en groupes parallèles	202	KA		X	
29030	Phase IV, randomisée, comparaison intra-individuelle	119	KA		X	
PC-T304/99	Phase III, ouverte, randomisée, en groupes parallèles	120	CBC		X	
PC-T309/00	Phase III, de non-infériorité, ouverte, randomisée, en groupes parallèles	225	MB	X	X	X

#### **KERATOSE ACTINIQUE**

##### ➤ **Etude versus placebo : PC-T306/99**

Etude randomisée, en double-aveugle, multicentrique ayant comparé METVIXIA au placebo (excipient de METVIXIA).

##### Critères d'inclusion :

Patients adultes atteints de kératose actinique.

A l'inclusion, les lésions des patients étaient classées par l'investigateur en 3 groupes, suivant leur épaisseur :

- Grade 1 : lésion discrète : plus palpable que visible,
- Grade 2 : lésion modérée : palpable et visible,
- Grade 3 : lésion épaisse.

Les grades 1 et 2 englobent les lésions non hyperkératosiques.

Seuls ont été inclus les patients ayant 4 à 10 lésions non précédemment traitées, de grade 1 ou 2, non pigmentées, localisées sur le visage ou le cou, avec au moins une lésion de KA d'au moins 3 mm de diamètre.

##### Traitement :

Les patients ont été traités par thérapie photodynamique avec METVIXIA (n=42) ou son placebo (n=38) à raison de 2 séances à une semaine d'intervalle. La crème contenant l'aminolévulinate de méthyle ou le placebo était appliquée durant 3 heures, suivie d'une illumination par lampe (570-670 nm) avec une dose totale d'environ 75J/cm<sup>2</sup>.

Critère principal de jugement : % de patients avec réponse complète pour 100% des lésions, évaluation 3 mois après traitement.

Les réponses étaient définies de la façon suivante :

- réponse complète : lésion ayant entièrement disparu,
- réponse incomplète : lésion n'ayant pas entièrement disparu,
- réurrence : récurrence de la lésion, après réponse complète 3 mois après traitement.

Pour les patients ayant une lésion unique, l'efficacité correspondait au taux de réponse de cette lésion.

Pour les patients ayant des lésions multiples, le taux de réponse complète est inférieur au taux de réponse par lésion. Un facteur de pondération par le nombre de lésions a donc été introduit.

#### Résultats :

Caractérisation des patients selon le type de peau : la majorité des patients inclus dans l'étude avait une peau de type I (24,5%), II (43%) ou III (26,5%) selon la classification de Fitzpatrick<sup>1</sup>. La répartition entre les groupes était homogène.

Le % de patients ayant une réponse complète pour 100% des lésions a été significativement supérieur dans le groupe METVIXIA par rapport à celui du groupe placebo (analyse en ITT : 79% vs 21%, p<0,0001).

#### ➤ Etudes versus cryothérapie :

##### Etudes PC-T301/99 et PC-T305/99

Etudes de non-infériorité, ouvertes, ayant comparé METVIXIA à la cryothérapie, et au placebo dans l'étude PC-T301/99.

##### Critères d'inclusion :

Patients adultes ayant des lésions de kératose actinique justifiant un traitement par cryothérapie.

Dans l'étude PC-T301/99, les lésions pouvaient être de grade 1, 2 ou 3, localisées sur la face, le cuir chevelu et d'autres localisations. Les patients ayant plus de 10 lésions n'étaient pas inclus.

**Commentaire : les patients avec des lésions de grade 3 ou avec une localisation autre que la face et le cuir chevelu ne correspondent pas à l'indication retenue par l'AMM).**

Dans l'étude PC-T305/99, les lésions pouvaient être de grade 1 ou 2, localisées sur la face et le cuir chevelu. Les patients ayant plus de 10 lésions n'étaient pas inclus.

##### Traitement :

*Etude PC-T301/99 :*

<sup>1</sup> On distingue 7 phototypes d'après la classification de Fitzpatrick :

Classification de Fitzpatrick				
Phototype	Couleur de peau non photoexposée	Dose minimum provoquant un érythème en MJ/cm <sup>2</sup>	Sensibilité aux UV	Coups de soleil / Bronzage
I	Blanche	15-30	Très sensible	Toujours brûlé, jamais bronzé
II	Blanche	25-40	Très sensible	Toujours brûlé, un peu bronzé
III	Blanche	30-50	Sensible	Peu de coups de soleil, bronzage léger et uniforme (marron clair)
IV	Légèrement marron	40-60	Modérément sensible	Peu de coups de soleil, bronzage (marron)
V	Marron	60-90	Très légèrement sensible	Coups de soleil rares (marron foncé)
VI	Marron foncée/Noire	90-150	Insensible ou peu sensible	Aucun coup de soleil (noir)

- METVIXIA : 1 séance de thérapie photodynamique pour les lésions localisées sur la face et le cuir chevelu, 2 séances à 1 semaine d'intervalle pour les autres localisations.
- Cryothérapie : double congélation décongélation

*Etude PC-T305/99 :*

- METVIXIA : 2 séances de thérapie photodynamique à 1 semaine d'intervalle
  - Cryothérapie : 1 congélation
- Placebo : 2 séances de thérapie photodynamique à 1 semaine d'intervalle

Critère de jugement principal :

*Etude PC-T301/99 :* % de patients ayant une réponse complète pour 75 à 100% des lésions traitées, 3 mois après traitement.

METVIXIA était considéré comme non-inférieur à la cryothérapie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la différence entre les traitements (METVIXIA - cryothérapie) était supérieure à -15% (seuil de non-infériorité pré-spécifié).

*Etude PC-T305/99 :* % de réponse globale par patient, pondéré par le nombre de lésions par patient, 3 mois après traitement. La réponse de chaque lésion a été classée en réponse complète (disparition complète de la lésion, visuellement et à la palpation) ou incomplète (disparition incomplète de la lésion).

METVIXIA était considéré comme non-inférieur à la cryothérapie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 90% de la différence entre les traitements (METVIXIA - cryothérapie) était supérieure à -15% (seuil de non-infériorité pré-spécifié).

Résultats :

- Principales caractéristiques des patients inclus (voir tableau ci-après) :

Caractéristiques des patients	PC-T301/99		PC-T305/99		
	PDT-METVIXIA® 1 séance	Cryothérapie Double congélation-décongélation	PDT-METVIXIA® 2 séances	Cryothérapie 1 congélation	Placebo
Nombre de patients : ITT	102	100	91	90	23
PP	98	95	87	86	19
Type de peau (Fitzpatrick)(%)					
- I	5	5	34	35	52
- II	65	67	48	44	26
- III	26	24	16	20	17
- IV	4	3	3	1	4
Répartition par patient du nombre de lésions (%)					
- 1	20	32	25	22	31
- 2-4	48	37	49	45	48
- 5-9	27	30	18	17	17
- 10+	5	1	8	16	4
Localisation (%)					
- face	65	61	76	67	84
- cuir chevelu	26	30	24	33	16
- autre	9	8	-	-	-
Épaisseur de la lésion (%) :					
- fine	39	42	58	55	47
- modérée	55	49	42	45	53
- épaisse	6	9	-	-	-

Dans l'étude PC-T301/99, le phototype de peau était majoritairement de type II ou III, les lésions étaient localisées principalement sur la face et le cuir chevelu et étaient en majorité de grades 1 et 2.

Dans l'étude PC-T305/99, le phototype de peau était principalement de type I, II ou III, les lésions étaient localisées principalement sur la face et le cuir chevelu et étaient réparties de façon homogène entre les grades 1 et 2.

- Résultats sur le critère principal des études PC-T301/99 et PC-T305/99 :

	PC-T301/99		PC-T305/99		
	METVIXIA 1 séance	Cryothérapie Double congélation décongélation	METVIXIA 2 séances	Cryothérapie 1 congélation	Placebo
N (PP)	98	95	77	86	19
Critère de jugement	<b>Patients avec RC* pour 75%-100% des lésions</b>		<b>Taux de réponse par patient</b>		
Valeur en %	55 IC <sub>95%</sub> =[45 ; 64]	72 IC <sub>95%</sub> =[62 ; 80]	90,5 ± 2,2	68,3 ± 3,6	13 ± 7,5
Différence METVIXIA - cryothérapie IC90%	-16,5 [-27,7; -5,2]		10,7 [3,6 ; 17,7]		

\* : réponse complète

Dans l'étude PC-T301/99, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence à 90% est inférieure à la borne de non-infériorité de -15%. Par conséquent, la non-infériorité de METVIXIA (1 séance de photothérapie dynamique) par rapport à la cryothérapie (double congélation-décongélation), en termes de % de patients ayant une réponse complète pour 75 à 100% des lésions traitées, n'a pas été démontrée.

Dans l'étude PC-T305/99, la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence à 90% est supérieure à la borne de non-infériorité de -15%. Par conséquent, METVIXIA (2 séances de photothérapie dynamique) a été non-inférieur à la cryothérapie (1 congélation), en termes taux de réponse par patient pondéré par le nombre de lésions par patients.

**Commentaire :** Ce résultat doit être interprété avec prudence dans la mesure où un nombre non négligeable de patients ayant plus de 10 lésions a été inclus contrairement à ce qui était prévu au protocole et où leur répartition n'a pas été homogène entre les groupes (16% des patients dans le groupe cryothérapie contre 8% dans le groupe METVIXIA).

### **Etude 29030**

Etude de phase IV, randomisée, avec comparaison intra-individuelle entre METVIXIA (1 séance renouvelable à 3 mois d'intervalle en cas de réponse incomplète) et la cryothérapie (1 séance renouvelable à 3 mois d'intervalle en cas de réponse incomplète).

#### **Critères d'inclusion :**

Patients adultes ayant des lésions de kératose actinique de même sévérité (grade 1 et 2) des 2 côtés de la face et du cuir chevelu. Les patients devaient avoir au moins 3 lésions et le ratio du nombre de lésions entre les 2 côtés ne devait pas être supérieur à 2.

Les lésions ne devaient pas avoir été traitées par traitement topique dans les 3 mois précédant l'étude. La présence de lésions épaisses ou pigmentées était un critère d'exclusion.

#### **Traitement :**

Chaque patient inclus (n=119) dans l'étude a eu une séance de traitement par METVIXIA d'un côté du visage et un traitement par double congélation-décongélation de l'autre côté. La randomisation a porté sur le côté du visage. Les lésions n'ayant pas répondu, 3 mois après traitement, étaient retraitées par le même traitement.

#### **Critère principaux de jugement :**

- préférence du patient évaluée après 6 mois à l'aide d'une échelle en 5 points allant de -2 (la partie gauche bien meilleure que la droite) à 2 (la partie droite bien meilleure que la gauche). La préférence a été jugée en termes d'aspect cosmétique, d'efficacité et de sensation d'inconfort au niveau de la peau ;

- diminution, en %, du nombre de lésions après 6 mois.

#### Résultats :

Les patients inclus avaient en moyenne 6 lésions par côté (maximum 20 par côté) réparties de façon homogène sur la face et le cuir chevelu. Les lésions étaient de grade 1 dans 60% des cas et de grade 2 dans 40% des cas. La surface des lésions était de 73 mm<sup>2</sup> en moyenne.

Les lésions ont été retraitées dans 80% des cas des initialement traités par cryothérapie et 90% des cas initialement traités par METVIXIA.

METVIXIA a été préféré à la cryothérapie par 49,2% des patients, les patients n'avaient pas de préférence dans 30,4% des cas et 20,6% ont préféré la cryothérapie (p<0,001).

Aucune différence n'a été observée sur le % de réduction du nombre de lésions après 6 mois entre METVIXIA (86,7 ± 23,5%) et la cryothérapie (83,9 ± 23,5%).

### **CARCINOME BASOCELLULAIRE**

#### **Etude versus cryothérapie : PC-T304/99**

Etude ouverte, randomisée, ayant comparé METVIXIA à la cryothérapie dans le traitement du CBC superficiel.

**Commentaire : Le traitement de référence dans cette indication est la chirurgie.**

#### Critères d'inclusion :

Patients adultes avec diagnostic confirmé histologiquement de CBC superficiel primaire, non pigmenté, avec moins de 10 lésions, non localisées dans la zone H du visage. Le plus grand diamètre de la lésion ne devait être ni inférieur à 6 mm et ni supérieur à 15 mm sur la face, à 20 mm sur les membres et le cou et à 30 mm sur le tronc. Les lésions devaient pouvoir être traitées par cryothérapie.

Les lésions ne devaient pas avoir été précédemment traitées.

#### Traitement :

Les patients étaient traités une première fois par METVIXIA ou cryothérapie. Si la réponse était incomplète après 3 mois, le traitement était renouvelé deux fois et la réponse évaluée de nouveau 3 mois après.

Critère de jugement : évaluation après 3 mois ou 6 mois (en cas de retraitement) de la réponse au traitement de chaque lésion selon qu'elle est complète (disparition complète de la lésion) ou non complète (disparition incomplète de la lésion).

**Commentaire : Il aurait été souhaitable de faire une évaluation histologique de la zone traitée afin de ne pas conclure à tort à une réponse complète.**

#### Résultats :

Les patients inclus (n=120) avaient des lésions localisées principalement sur la face (75% des lésions) et les membres (20% des lésions). La majorité des patients avaient 1 lésion (65%), 2 lésions (15%) ou 3 lésions (10%). Le type de peau était majoritairement de type II (60%) ou de type III (30%).

Une réponse complète a été obtenue pour 96% des lésions traités par METVIXIA et 90% des lésions traitées par cryothérapie (population ITT).



Une réponse complète pour 100% des lésions a été obtenue chez 92% des patients traités par METVIXIA et 90% des patients traités par cryothérapie (population ITT).

**Commentaire** : En l'absence d'analyse statistique des résultats, cette étude ne permet pas de conclure à la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre ou à l'absence de différence significative entre les 2 traitements. Toutefois, on observe que les résultats observés pour METVIXIA et la cryothérapie sont du même ordre.

## **MALADIE DE BOWEN**

### **Etude PC-T309/00**

Etude de non-infériorité, ouverte, randomisée, ayant comparé METVIXIA à la cryothérapie ou au 5-FU et au placebo.

**Commentaire** : La cryothérapie et le 5-FU ne sont pas les traitements de référence qui est dans cette indication, la chirurgie.

#### Critères d'inclusion :

Patients adultes ayant une maladie de Bowen confirmée par biopsie datant au maximum de 5 mois, si la lésion n'avait pas montré de progression entre temps, à l'examen. Les patients ne devaient pas avoir été traités depuis 3 mois pour leur lésion, ni être sous traitement immunosuppresseur. Les lésions fortement pigmentées, de taille inférieure à 6 mm ou supérieure à 40 mm, ou localisées sur les parties génitales étaient aussi exclues.

#### Traitement :

Les patients ont été répartis dans 3 groupes : METVIXIA, cryothérapie ou 5-FU selon la décision de l'investigateur et placebo (excipient de METVIXIA). Les modalités de traitement étaient les suivantes :

- METVIXIA (n=96) et placebo (n=17) : un cycle de 2 séances de photothérapie dynamique à 1 semaine d'intervalle, cycle renouvelé en cas de réponse incomplète après 3 mois.
- Cryothérapie (n=82) : 1 congélation répétée 3 mois après en cas de réponse incomplète
- 5-FU, crème (n=30) : un cycle de 1 application par jour pendant 1 semaine puis 2 fois par jour pendant 3 semaines, cycle renouvelé en cas de réponse incomplète après 3 mois.

Critère principal de jugement : % de patients avec réponse complète pour 100% des lésions.

METVIXIA était considéré comme non-inférieur au traitement standard si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements (METVIXIA – cryothérapie ou 5-FU) était supérieure à -15% (seuil de non-infériorité pré-spécifié).

**Commentaire** : Il aurait été souhaitable de faire une évaluation histologique de la zone traitée afin de ne pas conclure à tort à une réponse complète.

#### Résultats :

Les patients inclus avaient un phototype de peau principalement de type I (10%), II (47%) et III (37%). La plupart avaient 1 seule lésion (88%) et les lésions étaient localisées surtout sur les membres (63%) et la face (19%).

La majorité des patients a été traitée avec 1 seul cycle de METVIXIA ou de cryothérapie. Les patients traités par 5-FU, ont été traités par 1 seul cycle de 4 semaines (70%) ou 2 cycles de 4 semaines (30%).

Résultats sur le % de patients ayant une réponse complète pour 100% des lésions :

	<b>METVIXIA</b>	<b>Traitement standard (Cryothérapie ou 5-FU)</b>	<b>Placebo</b>
N (PP)	91	103 (77 + 26)	
% patients avec RC*	91,2	85,4	
IC <sub>95%</sub>	[83,4 ; 96,1]	[77,1 ; 91,6]	
METVIXIA - cryothérapie		6,34	
IC <sub>95%</sub>		[-2,61 ; 15,28]	

\* : réponse complète pour 100% des lésions

La borne inférieure (-2,61%) de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre METVIXIA et le traitement par cryothérapie ou 5-FU est supérieure au seuil de non-infériorité de -15%. Par conséquent, METVIXIA a été non-inférieur au traitement par cryothérapie ou 5-FU.

### 3.2. Effets indésirables/Sécurité

Entre 60% et 80% des patients inclus dans les essais cliniques ont eu une réaction locale sur le site du traitement, imputable aux effets toxiques de la thérapie photodynamique (phototoxicité) ou à la préparation de la lésion. Habituellement, les symptômes commencent au moment de l'illumination ou juste après, durent quelques heures, et disparaissent généralement le jour du traitement.

Les symptômes les plus fréquents ont été des douleurs cutanées. L'intensité des symptômes a été généralement faible à modérée, mais dans de rares cas, elle a nécessité l'arrêt prématuré de l'illumination.

Les autres signes fréquents de phototoxicité ont été des érythèmes et des oedèmes pouvant persister pendant une à deux semaines, parfois plus longtemps.

### 3.3. Conclusion

**Dans la kératose actinique fine ou non-hyperkératosique et non pigmentée du visage et du cuir chevelu**, la photothérapie dynamique avec METVIXIA a été évaluée dans trois études comparatives dont une versus placebo (excipient de METVIXIA) et deux versus cryothérapie (dont 1 avec un bras placebo). Les traitements ont été utilisés selon différentes modalités, mais seule une étude (phase IV versus cryothérapie) a été réalisée selon le schéma posologique de METVIXIA retenu par l'AMM, c'est-à-dire 1 séance de photothérapie dynamique renouvelable à 3 mois d'intervalle.

Dans l'étude versus placebo (PC-T306/99, randomisée, en double-aveugle), les patients ont été traités par 2 séances de photothérapie dynamique à 1 semaine d'intervalle. Les patients inclus (n=80) avaient 4 à 10 lésions non précédemment traitées, de grade 1 ou 2, non pigmentées, localisées sur le visage ou le cou, avec au moins une lésion de KA d'au moins 3 mm de diamètre. Le pourcentage de patients ayant une réponse complète pour 100% des lésions a été significativement plus important dans le groupe METVIXIA que dans le groupe placebo (analyse en ITT : 79% vs 21%, p<0,0001).

Dans l'étude versus cryothérapie (PC-T305/99 randomisée, ouverte), les patients ont été traités par 2 séances de photothérapie dynamique avec METVIXIA à 1 semaine d'intervalle ou par cryothérapie (1 congélation). Les patients inclus (n=204) avaient des lésions de KA de grade 1 ou 2, localisées sur la face et le cuir chevelu. Les patients ayant plus de 10 lésions n'ont pas été inclus. Le taux de réponse par patient, pondéré par le nombre de lésions par patient, a été de 90,5% avec METVIXIA et 68,3% avec la cryothérapie. METVIXIA a été non-inférieur à la cryothérapie.

Dans l'étude de phase IV (29030, randomisée, avec comparaison intra-individuelle) METVIXIA (1 séance renouvelable à 3 mois d'intervalle en cas de réponse incomplète, schéma recommandé dans l'AMM) a été comparé à la cryothérapie (1 séance renouvelable à 3 mois d'intervalle en cas de réponse incomplète). Les patients inclus (n=119) avaient des lésions de KA de même sévérité (grade 1 et 2) des 2 côtés de la face et du cuir chevelu. METVIXIA a été préféré à la cryothérapie par 49,2% des patients, les patients n'avaient pas de préférence dans 30,4% des cas et 20,6% ont préféré la cryothérapie (différence significative :  $p < 0,001$ ).

Aucune différence n'a été observée sur le pourcentage de réduction du nombre de lésions 3 mois après le dernier traitement entre METVIXIA ( $86,7 \pm 23,5\%$ ) et la cryothérapie ( $83,9 \pm 23,5\%$ ).

**Dans le carcinome** basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou, une étude ouverte, randomisée, a comparé METVIXIA (1 ou 2 traitements à 3 mois d'intervalle) à la cryothérapie (1 ou 2 séances à 3 mois d'intervalle) chez des patients avec diagnostic confirmé histologiquement de CBC superficiel primaire, non pigmenté avec moins de 10 lésions, non localisées dans la zone H du visage.

Une réponse complète a été obtenue pour 96% des lésions traités par METVIXIA et 90% des lésions traitées par cryothérapie (population ITT).

Une réponse complète pour 100% des lésions a été obtenue chez 92% des patients traités par METVIXIA et 90% des patients traités par cryothérapie (population ITT).

Aucune analyse statistique n'a été réalisée, cependant, les résultats observés pour chacun des traitements sont du même ordre.

**Dans la maladie de Bowen**, METVIXIA a été comparé à la cryothérapie ou au 5-FU selon la décision de l'investigateur, dans une étude de non-infériorité, ouverte et randomisée. Les patients avaient une maladie de Bowen confirmée histologiquement ; les lésions fortement pigmentées, de taille inférieure à 6 mm ou supérieure à 40 mm, ou localisées sur les parties génitales, étaient exclues. Le pourcentage de patients ayant une réponse complète pour 100% des lésions a été de 91,2% avec METVIXIA (1 cycle de 2 séances à 1 semaine d'intervalle renouvelable après 3 mois) et de 85,4% avec le traitement par cryothérapie ou 5-FU et la non-infériorité a été démontrée.

Au total pour l'ensemble des indications, la photothérapie dynamique par METVIXIA a montré une efficacité similaire à celle de la cryothérapie.

Les effets indésirables ont été principalement locaux (douleur cutanée, érythème, oedème) et liés à la phototoxicité de la photothérapie dynamique.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

#### 4.1.1. Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et 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, bien que ce sont des affections assez fréquentes, le fardeau induit par les kératoses actiniques, est faible dans la mesure où cette affection est de bon pronostic.

L'amélioration de la prise en charge des kératoses actiniques ne constitue pas un besoin de santé publique (les alternatives non médicamenteuses sont efficaces pour la prévention de la survenue de cancer). En cas de kératoses actiniques à lésions multiples cette alternative thérapeutique peut être intéressante.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératoses.

De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où, notamment, le profil des patients traités en pratique réelle risque de différer de celui des patients des études.

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 METVIXIA dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité peut être un traitement de 1<sup>ère</sup> intention dans les lésions multiples de kératose fines et non pigmentées localisée sur la face et le cuir chevelu.

Le service médical rendu par METVIXIA dans cette indication est important.

#### 4.1.2. Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc, des membres et du cou.

Les carcinomes basocellulaires sont les carcinomes cutanés les plus fréquents. Ils peuvent s'observer sur tout le tégument et peuvent être d'emblée à localisation multiple. Le pronostic des carcinomes basocellulaires est habituellement bon, ils ne métastasent que rarement. Leur extension aux structures sous-cutanées locales et leur récurrence (dont les facteurs de risque sont précisés dans les recommandations de l'ANAES<sup>2</sup>) sont des facteurs de mauvais pronostic.

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

#### 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.

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

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, pour les patients atteints de cancer basocellulaire superficiel, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité.

---

<sup>2</sup> Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte. ANAES. (2004)

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 METVIXIA dans cette indication.

Le rapport efficacité effets/indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients inopérables.

Le service médical rendu par METVIXIA dans cette indication est important.

4.1.3. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents.

La maladie de Bowen est une affection précancéreuse qui s'observe sur n'importe quel point du tégument chez l'adulte et en particulier chez le sujet âgé. Les lésions ont tendance à s'étendre lentement et à résister aux traitements locaux. Elles peuvent évoluer vers un 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 la maladie de Bowen est faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

Chez les rares patients pour lesquels la chirurgie est contre-indiquée, la mise à disposition d'une seconde médication efficace peut constituer une alternative thérapeutique intéressante. Toutefois, on ne peut pas considérer qu'il existe un besoin en termes de santé publique.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, pour les patients atteints de maladie de Bowen, il n'est pas attendu d'impact en termes de 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 METVIXIA dans cette indication.

Le rapport efficacité/effets indésirable est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention chez les patients inopérables.

Le service médical rendu par METVIXIA dans cette indication est important.

## 4.2. Amélioration du service médical rendu

### 4.2.1. Traitement des kératoses actiniques fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu

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.

### 4.2.2. Traitement du carcinome basocellulaire superficiel non récidivant du tronc des membres et du cou.

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.

### 4.2.3. Traitement des carcinomes intraépidermiques (maladie de Bowen) non pigmentés, lorsque la chirurgie est impossible, chez les sujets immunocompétents.

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.

## 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique (Réf <sup>2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9</sup>)

Les kératoses actiniques, les carcinomes basocellulaires et la maladie de Bowen 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 déclenchants physiques ou chimiques (radiations ionisantes, arsenic pour la maladie de Bowen).

L'objectif du traitement est la destruction des lésions et la prévention des récives par une surveillance régulière après traitement. Plusieurs techniques sont disponibles : la chirurgie, la cryothérapie, la radiothérapie, le curetage-électrocoagulation, le laser CO<sub>2</sub> et les cytostatiques topiques (5-FU dans la KA, l'imiquimod dans les CBC et le diclofénac dans la

---

<sup>3</sup> Dubertret et al. Thérapeutique dermatologique. Médecine Sciences Flammarion (2001) [www.therapeutique-dermatologique.org](http://www.therapeutique-dermatologique.org)

<sup>4</sup> Skin Cancer (PDQ<sup>®</sup>) : Treatment Health Professional Version. National Cancer Institute (2006). [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)

<sup>5</sup> Saurat J.-H. et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles (édition MASSON, 4<sup>ème</sup> édition)

<sup>6</sup> de Berker D. et al. on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratoses. *British Journal of Dermatology* 2007;156:222-30

<sup>7</sup> Cox N.H. et al. on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 update. *British Journal of Dermatology* 2007;156:11-21

<sup>8</sup> Morton C.A. et al. Guidelines for topical photodynamic therapy : report of a workshop of the British Photodermatology Group (British Association of Dermatologists). *British Journal of Dermatology* 2002;146:552-67

<sup>9</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions). Understanding NICE guidance – information for people considering the procedure, and for the public. Février 2006. [www.nice.org.uk/page.aspx?o=IP\\_272&c=cancer](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=IP_272&c=cancer)

KA, non remboursé). La photothérapie dynamique avec METVIXIA constitue un nouveau traitement en France pour ces affections.

### **Kératose actinique**

Les KA sont le plus souvent traitées par cryothérapie, considérée comme le traitement de référence lorsque les lésions sont peu nombreuses. Le traitement par cryothérapie est simple, rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. En cas de doute avec un carcinome spinocellulaire, il faudra pratiquer une biopsie avant la destruction à l'azote. La chirurgie est parfois utilisée lorsque les lésions sont de grande taille ; elle peut être suivie d'une greffe si la zone à traiter est étendue. Le 5-FU en topique et la dermabrasion mécanique sont utilisées pour les kératoses multiples. Une vaporisation des lésions par laser CO<sub>2</sub> et le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

#### Place de METVIXIA :

La photothérapie dynamique avec METVIXIA est une alternative à la cryothérapie dont l'intérêt réside surtout dans le traitement des lésions multiples de KA de la face et/ou du cuir chevelu (surtout alopecique) car elle permet de traiter en 1 séance l'ensemble des lésions avec un bon résultat sur la cicatrisation. Cependant METVIXIA n'a démontré son intérêt que dans le traitement des lésions superficielles et non-pigmentées.

### **Carcinome basocellulaire**

Selon les recommandations de l'ANAES (2004), la chirurgie est le traitement de référence des carcinomes basocellulaires. Un contrôle histologique des marges de l'exérèse est nécessaire. Cependant, la décision thérapeutique se fonde aussi sur les critères pronostiques des lésions, le choix du patient, l'état général et sur l'espérance de vie, les traitements et pathologies associées, la disponibilité des techniques et la compétence du praticien. Dans de rares cas, la cryochirurgie, le curetage-électrocoagulation et la radiothérapie peuvent être proposées en seconde intention. L'imiquimod n'est indiqué que dans les CBC superficiels de diamètre <2 cm.

#### Place de METVIXIA :

Le traitement chirurgical doit rester le traitement de référence car il est le seul traitement donnant une garantie histologique de guérison. La photothérapie dynamique par METVIXIA pourra être utilisée dans les CBC de bon pronostic, superficiels et non récidivants, confirmés par biopsie lorsque la chirurgie est impossible. L'indication de METVIXIA dans les CBC est limitée aux lésions localisées sur les membres, le tronc et le cou.

Dans ses recommandations, l'ANAES reconnaissait en 2004 qu'en l'absence de médicaments ayant l'AMM en France, les CBC pourraient bénéficier de cette technique.

La British Association of Dermatologists (2002) et le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006) recommandent la photothérapie dynamique pour traiter les lésions superficielles larges et/ou multiples.

### **Maladie de Bowen**

Selon les experts français, la chirurgie est également le traitement de référence de la maladie de Bowen. Les marges d'exérèse sont de 3 à 5 mm et un contrôle histologique des marges et du caractère non invasif de la lésion doit être effectué. Les autres traitements possibles en seconde intention sont la cryothérapie, le curetage-électrocoagulation, le laser et la chimiothérapie par 5-FU. La radiothérapie est de moins en moins utilisée.

Dans leurs recommandations, les experts britanniques de la British Association of Dermatologists ont considéré que :

- les preuves de l'efficacité de la chirurgie étaient limitées,
- pour l'ensemble des traitements disponibles, le taux de récurrence était compris entre 5 et 10%
- aucun des traitements n'apparaissait supérieur aux autres pour l'ensemble des situations cliniques.

#### Place de METVIXIA :

Le traitement chirurgical doit rester le traitement de référence car il est le seul traitement donnant une garantie histologique de guérison. La photothérapie dynamique avec METVIXIA peut être utilisée lorsque la chirurgie est impossible. L'indication de METVIXIA est limitée aux lésions non pigmentées, chez les sujets immunocompétents. Les lésions doivent être préalablement confirmées par biopsie et le contrôle de la guérison doit être effectué.

La British Association of Dermatologists (2002) recommande l'utilisation de la photothérapie dynamique pour traiter les lésions superficielles larges et/ou multiples et/ou situées sur des régions à faible potentiel de cicatrisation.

Le NICE (2006) recommande l'utilisation la photothérapie dynamique pour traiter les lésions superficielles larges et/ou multiples.

#### **4.4. Population cible**

##### **Kératose actinique**

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.

Il existe peu de données épidémiologiques sur la kératose actinique. Des données britanniques<sup>10,11</sup> et irlandaises<sup>12</sup> ont mis en évidence une prévalence de la kératose actinique de l'ordre de 19% à 24% chez les plus de 60 ans. Dans l'étude irlandaise, la prévalence a été estimée chez les plus de 21 ans à 13,6% chez l'homme et 7,6% chez la femme. En extrapolant ces valeurs à la population française (données INSEE 2007), la population des personnes atteintes de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de personnes.

Selon l'étude de Frost<sup>13</sup> (1994), les lésions sont localisées sur le visage dans 20 à 60% des cas, ce qui réduirait la population à 0,6 à 3 millions de personnes.

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer la proportion des lésions de kératose actinique superficielle. Dans l'étude PC-T301/99 ayant inclus des patients avec lésions de grade 1, 2 et 3, environ 90% des lésions étaient non-hyperkératosiques (grades 1 et 2).

Par conséquent, la population cible de METVIXIA, dans cette indication, peut être estimée entre 0,5 et 2,7 millions de personnes.

Cependant, la totalité de cette population n'est 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 (voir §4.3) réservent plutôt ce traitement aux kératoses actiniques larges ou multiples.

---

<sup>10</sup> Harvey I., Frankel S, Marks R et al.

Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. 1. Method and descriptive results of the South Wales skin cancer study.

Br J Cancer 1996 ; 74 :1302-7

<sup>11</sup> Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedman PS.

Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population.

Br J Dermatol 2000 ; 142 :1154-9

<sup>12</sup> O'Beirn SFO, Judge P, Maccon CF.

Skin cancer in County Galway, Ireland. In : Proceedings of Sixth National Cancer Conference, sponsored by the American Cancer Society Inc. And the National Cancer Institute, September 1968. Philadelphia : Lippincott, 1970 : 489-500

<sup>13</sup> Frost CA, Green AC.

Epidemiology of solar keratoses

Br J dermatol, 1994; 24:79-82



## Carcinome basocellulaire

Dans le carcinome basocellulaire, la population cible de METVIXIA est définie par les patients atteints de lésions superficielles non récidivantes du tronc, des membres et du cou, qui ne peuvent être traitées par la chirurgie.

Selon les données épidémiologiques françaises<sup>14,15,16,17,18</sup>, l'incidence annuelle standardisée des carcinomes basocellulaires était de l'ordre de 70 à 80 pour 100.000 habitants et l'incidence brute annuelle de l'ordre de 120 pour 100.000 habitants sur la période 1997-1999. En tenant compte d'une augmentation annuelle d'environ 3% de l'incidence<sup>14,17</sup>, et des résultats d'une étude plus récente réalisée dans la Loire<sup>18</sup> (2005) qui a mis en évidence une incidence brute de 150-160 pour 100.000 habitants, on peut considérer qu'actuellement, l'incidence standardisée sur la population française est d'environ 100 pour 100.000 habitants. En rapportant cette incidence à la population française (données INSEE 2007), la population des personnes atteintes d'un carcinome basocellulaire peut être estimée à environ 63.000 nouveaux cas par an.

Les lésions sont localisées au cou, sur le tronc et les membres dans 30 à 60% des cas (données épidémiologiques françaises<sup>18</sup> et européennes<sup>19,20,21,22,23,24</sup>) soit 18.900 à 37.800 nouveaux cas par an.

Les lésions superficielles se situent principalement sur le tronc, et les membres (Bastiaens,

---

<sup>14</sup> Registre des cancers du Haut-Rhin.

Années 1997/1998/1999.

[http://213.169.175.103:55509/\\_frameset/frameset-ie.htm](http://213.169.175.103:55509/_frameset/frameset-ie.htm). Consulté le 08 novembre 2005.

<sup>15</sup> Bernard P., Derancourt C., Arnoult-Coudoux E., Picot R.

Etude prospective de l'incidence des cancers cutanés dépistés en pratique dermatologique dans la région de Champagne-Ardenne.

*Ann Dermatol Venerol.* 2001; 128: 883-7.

<sup>16</sup> Bernard P., Derancourt C., Arnoult-Coudoux E., Picot R.

Etude prospective de l'incidence des cancers cutanés dépistés en pratique dermatologique dans la région de Champagne-Ardenne.

<sup>17</sup> Langlois C., Danzon A., Halna J-M., Grandadam M., Demesnay F., Cairey-Remonay S., et al.

Epidémiologie descriptive des carcinomes basocellulaires.

XXVIII réunion du groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine - GRELL, Montpellier, mai 2004

<sup>18</sup> Poster : Serre D. les carcinomes basocellulaires dans la Loire en 2005. Enquête épidémiologique réalisée par l'ADL (Association des dermatologues de la Loire). *Nouv. Dermatol.* 2006; 25: 242.

<sup>19</sup> Revenga Arrantz F., Patricio Rubio J.F., Mar Vazquez Salvado Ma, del Villar Sordos V.

Descriptive epidemiology of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma in Soria (north-eastern Spain) 1998-2000: a hospital-based survey

*European Academy of Dermatology and Venerology JEADV* 2004; 18: 137-41

<sup>20</sup> Katalinic A., Kunze U. and Schäfer T.

Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer)

*British Journal of Dermatology* 2003; 149: 1200-1206

<sup>21</sup> Scrivener Y., Grosshans E., Cribier B.

Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histological subtype.

*Br J Dermatol.* 2002; 147 (1): 41-7.

<sup>22</sup> Boi S, Cristofolini M, Micciolo R, polla E and Dalla Palma P.

Epidemiology of skin tumors : data from the cutaneous cancer registry in trentino, Italy.

*Journal of cutaneous Medicine and surgery* 2003; 7(4):300-5

<sup>23</sup> Franceschi S. et al.

Site distribution of different types of skin cancer : new aetiological clues

*Int J Cancer* 1996 Jul 3 ; 67(1) : 24-8

<sup>24</sup> De Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F and Coebergh W.

Rapid and cutaneous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973.

*J Invest Dermatol* 2004; 123:634-38

1998 et Lovatt<sup>25</sup>, 2005). Dans ces localisations, le % de lésions superficielles est d'environ 30 à 60%, soit une population de 5.600 à 22.600 nouveaux cas par an.

Il n'existe pas de données permettant d'estimer le % de CBC non récidivant.

Selon les avis d'expert et une étude française récente (non publiée) 10 à 30% des carcinomes superficiels ne seraient pas opérables (lésions larges, multiples, site de la lésion rendant la chirurgie difficile).

Par conséquent, la population cible de METVIXIA peut être estimée entre 560 et 6.780 nouveaux patients par an.

### **Maladie de Bowen**

Dans les carcinomes intra-épidermoïdes (maladie de Bowen), la population cible de METVIXIA est définie par les patients immunocompétents ayant des lésions non-pigmentées qui ne peuvent être traitées par la chirurgie.

Selon les données épidémiologiques françaises<sup>14,15</sup>, l'incidence de la maladie de Bowen serait environ 10 à 30 fois plus faible que celle des carcinomes basocellulaires (100 pour 100.000 habitants), ce qui correspondrait à une population de 2.000 à 6.000 patients par an. Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant d'estimer le pourcentage de lésions inopérables. Cependant, selon les différentes recommandations publiées, les traitements non chirurgicaux sont recommandés en cas de lésions multiples (peu fréquent dans la maladie de Bowen), larges ou avec une localisation rendant difficile le chirurgie. Les études de Casacajo<sup>26</sup> (1996) et Degos<sup>27</sup> (1976) ont mis en évidence un pourcentage de lésions multiples chez 10 à 20% des malades atteints de maladie de Bowen.

Par conséquent, la population cible de METVIXIA, dans cette indication peut être estimée entre 200 et 1.200 nouveaux cas par an.

## **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

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.

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 :

- 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.

---

<sup>25</sup> Lovatt TJ, Lear JT, Brastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, Roebuck J, Ramachandran S, Smith AG, Jones PW, Fryer AA, Strange RC.

Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors.

<sup>26</sup> Casacajo CD, Reichel M, Sanchez JL.

Malignant neoplasms associates with seborrheic keratoses. An analys of 54 cases

Am J Dermatopathol, 1996, 18 : 278-282

<sup>27</sup> Degos R, Civatte J, Letessier S.

Maladie de Bowen cutanée ou muqueuse.

Ann Dermaol Vénérol, 1976, 103 : 5-14

4.5.1. Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement

65%