

MONOGRAPHIE DE
PRODUIT

PrMETVIX®

crème topique
d'aminolévulinate méthylique
168 mg/g

(sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique)

Agent antinéoplasique

Galderma Canada Inc.
55, Commerce Valley Drive West, 4^e étage
Thornhill (Ontario) L3T 7V9

Date de révision :
17 mai 2019

N° de contrôle de la présentation : 180975

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	18
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	19
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
MICROBIOLOGIE	32
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	38
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

PrMETVIX®

crème topique d'aminolévulinate
méthylique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Topique	Crème, 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique (sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique)	Huile d'arachide, huile d'amande raffinée <i>Pour la liste complète des ingrédients, voir la section « Formes posologiques, composition et conditionnement ».</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

METVIX®, en combinaison avec une thérapie par lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm à l'aide de la lampe Aktelite CL 128 (thérapie photodynamique classique [c-PDT]), est indiqué pour :

- le traitement des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu lorsque les autres thérapies sont considérées comme moins adaptées.
- le traitement du carcinome basocellulaire superficiel primitif en dehors de la zone H du visage (c.-à-d. les oreilles, le nez) lorsque les autres thérapies sont jugées moins adaptées. Les lésions doivent avoir été confirmées préalablement par biopsie.

METVIX, en combinaison avec la lumière du jour (thérapie photodynamique par lumière du jour [DL-PDT]), est indiqué pour :

- le traitement des kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu lorsque les autres thérapies sont considérées comme moins adaptées.

METVIX doit être administré dans le cabinet du médecin, par un professionnel de la santé expérimenté seulement. Le médecin doit appliquer METVIX avec précaution pour éviter tout contact cutané par inadvertance (voir *Mises en garde et précautions*). Ce produit ne doit pas être appliqué par les patients ni par un personnel médical non qualifié; ce produit n'est donc distribué qu'aux médecins.

Gériatrie (> 65 ans) : Globalement, on n'a pas observé de différence relativement à l'innocuité et

à l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes.

Pédiatrie : Il n'est pas recommandé d'utiliser METVIX chez les enfants (voir *Mises en garde et précautions*).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'acide aminolévulinique ou à toute composante de la préparation (y compris l'huile d'arachide et l'huile d'amande) ou du contenant. Pour la liste complète des ingrédients, voir la section *Formes posologiques, composition et conditionnement* de la monographie de produit
- Photosensibilité cutanée, porphyrie ou allergies connues aux porphyrines.
- Carcinome basocellulaire sclérodermiforme.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- METVIX est destiné à l'usage topique. Ne pas appliquer sur les yeux ni sur les muqueuses.
- METVIX ne doit être administré que par des professionnels de la santé expérimentés.
- Le médecin qui applique METVIX doit prendre soin d'éviter tout contact cutané par inadvertance (voir la section ci-dessous Sensibilité/résistance).
- Les patients présentant un carcinome basocellulaire superficiel (CBCs) qui reçoivent METVIX dans le cadre d'une c-PDT doivent faire l'objet d'un suivi régulier pour la zone traitée, car ce traitement est en général moins efficace que l'intervention chirurgicale.
- L'efficacité à long terme de la c-PDT avec METVIX pour le traitement du CBCs n'a pas été établie. Les données issues d'études effectuées avec une lampe différente ont montré que le taux de réponse complète (RC) des lésions de CBCs était semblable à celui observé avec la lampe Aktelite CL128 à 12 mois, mais n'était que de 29 à 60 % 60 mois après le traitement.

Généralités

Toute photothérapie UV doit être arrêtée avant de commencer le traitement. Il faut éviter tout contact direct de la crème METVIX avec les yeux.

c-PDT avec METVIX : Pendant la période entre l'application de METVIX et l'exposition à la lumière rouge, la zone traitée deviendra photosensible. Après l'application de METVIX, les patients doivent éviter l'exposition des zones traitées photosensibles à la lumière du soleil ou à une lumière intérieure vive (p. ex., lampes d'examen, lampes de salle d'opération, lits de bronzage, ou lumières proches) durant la période précédant le traitement à la lumière rouge. L'exposition à la lumière peut donner lieu à une sensation de picotement ou de brûlure et causer un érythème ou un œdème au

niveau des lésions. Avant l'exposition au soleil, les patients doivent donc protéger du soleil les lésions traitées en portant un chapeau à larges bords, des vêtements protecteurs ou autres pièces vestimentaires en tissu opaque. Les écrans solaires ne protégeront pas contre les réactions de photosensibilité causées par la lumière visible. Le patient doit protéger la zone traitée du froid extrême en portant des vêtements adéquats ou en restant à l'intérieur entre l'application de METVIX et la thérapie photodynamique.

Après la séance d'illumination, il convient de garder la zone traitée couverte et à l'abri de la lumière pendant au moins 48 heures.

Étant donné que la peau peut devenir photosensible, METVIX doit être appliqué par un médecin expérimenté sur la lésion cutanée et sur une marge de 5 mm autour de la lésion. Il faut s'attendre à ce que le traitement provoque des rougeurs, un gonflement, une sensation de brûlure et un picotement; toutefois, si ces symptômes s'aggravent et persistent plus de trois semaines, le patient doit communiquer avec son médecin.

Précautions concernant la photosensibilité et le dispositif – c-PDT avec METVIX : Le patient, l'opérateur et les autres personnes présentes pendant le traitement à la lumière rouge doivent porter des lunettes de protection qui bloquent suffisamment la lumière rouge d'une longueur d'onde allant de 570 à 670 nm. Lors d'un traitement par lumière rouge avec la crème METVIX, seule la lampe Aktelite CL est approuvée; aucun autre appareil ne doit être utilisé.

Si, pour une raison quelconque, le patient ne peut pas subir le traitement à la lumière rouge après l'application de METVIX, la crème doit être enlevée par rinçage, et le patient doit protéger la zone traitée du soleil ou de l'exposition prolongée à une lumière intense pendant deux jours. Il faut éviter une exposition de plus de quatre heures à METVIX.

DL-PDT avec METVIX : La DL-PDT avec METVIX peut être utilisée si les conditions météorologiques (idéalement entre 10 °C et 35 °C) permettent un séjour extérieur confortable pendant 2 heures. La lumière du jour peut ne pas suffire pour la DL-PDT avec METVIX de novembre à mars. Si le temps est pluvieux, neigeux ou susceptible de le devenir, la DL-PDT avec METVIX ne devrait pas être utilisée.

Si l'exposition à la lumière du jour ne peut avoir lieu comme prévu, la crème METVIX doit être rincée. Le patient doit protéger la zone traitée du soleil ou d'une exposition prolongée ou intense à une lumière pendant deux jours.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir la section *Toxicologie*. Aucune étude à long terme visant à évaluer le potentiel cancérigène de METVIX n'a été menée.

Système cardiovasculaire

La douleur ressentie pendant l'exposition à la source lumineuse peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. On a signalé des cas d'hypertension aiguë et de crise hypertensive après l'intervention. Ces cas étaient associés à la douleur ressentie pendant la PDT avec METVIX. L'hypertension grave a été signalée plus fréquemment chez les patients présentant une hypertension

au départ, souffrant de douleur grave ou traités pour une lésion d'une grande surface située sur la tête. Il est recommandé de mesurer la pression artérielle chez les patients qui ressentent une douleur grave. On doit interrompre l'illumination (en plus de prendre des mesures particulières, au besoin) si ces patients présentent également une hypertension grave.

Hématologie

La crème METVIX n'a pas été testée chez les patients présentant des anomalies de la coagulation héréditaires ou acquises.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Les résultats des études de toxicité chronique ont indiqué que le foie était l'organe cible pour les doses intraveineuses élevées d'aminolévulinate méthylique chez le rat, mais l'examen des résultats des tests de la fonction hépatique provenant des essais de phase I chez l'humain n'a révélé aucun changement ne cadrant pas avec l'effet de la variation aléatoire.

Système immunitaire

Une étude menée parmi des transplantés immunodéprimés n'a fait ressortir aucun problème d'innocuité chez cette population, les événements indésirables étant semblables à ceux signalés dans les essais menés parmi des patients immunocompétents. Toutefois, l'efficacité de METVIX chez les patients immunodéprimés n'a pas été bien établie.

Ophtalmologie

On doit éviter d'appliquer METVIX sur les yeux ou les muqueuses.

Sensibilité/résistance

L'aminolévulinate méthylique peut causer une sensibilisation au contact de la peau pouvant entraîner de l'eczéma au site d'application, une dermatite de contact allergique ou des réactions plus graves, comme un œdème de Quincke. Les véhicules alcool céstostérylique et huile d'arachide peuvent déclencher des réactions cutanées locales comme un eczéma de contact dans de rares cas, tandis que le parahydroxybenzoate de méthyle et le parahydroxybenzoate de propyle peuvent parfois provoquer des réactions allergiques.

On a observé une sensibilisation de contact (allergénicité) chez 14 à 52 % des sujets exposés à METVIX à au moins quatre reprises (voir Toxicologie/Études spéciales sur la tolérance chez l'humain). Des cas d'œdème de Quincke, d'œdème des paupières et d'œdème du visage ont été signalés après la commercialisation de METVIX. On doit interrompre le traitement chez les patients qui présentent une grave réaction d'hypersensibilité.

Le médecin qui applique METVIX doit prendre garde d'éviter tout contact par inadvertance avec la peau. Il faut porter des gants en nitrile lorsqu'on applique et enlève la crème. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection adéquate lorsqu'on utilise ce produit.

Fonction sexuelle/reproduction

On n'a pas exploré l'effet de la PDT avec METVIX sur la fonction sexuelle et la reproduction.

Peau

L'innocuité et l'efficacité de METVIX n'ont pas été établies chez les patients atteints de porphyrie ou de lésions pigmentées ou très infiltrantes. Les lésions de kératose actinique épaisses (hyperkératosiques) ne doivent pas être traitées par METVIX.

Voir ci-dessus dans *Généralités* les précautions concernant les réactions de photosensibilité.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'aminolévulinate méthylique par voie intraveineuse s'est révélé tératogène à forte dose chez le lapin (voir *Toxicologie*). On ne sait pas si METVIX peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction.

Le traitement par METVIX n'est pas recommandé pendant la grossesse. METVIX sera administré à la femme enceinte seulement si les bienfaits thérapeutiques l'emportent sur les risques.

Femmes qui allaitent : On ne connaît pas la quantité d'aminolévulinate méthylique excrété dans le lait maternel après administration topique de METVIX. En l'absence d'études cliniques et sachant que de nombreux médicaments passent dans le lait humain, un risque pour les nouveau-nés et les nourrissons ne peut être exclu.

L'allaitement doit être interrompu pendant 48 heures après l'application de METVIX.

Pédiatrie : La kératose actinique et le carcinome basocellulaire étant rarement observés chez les moins de 18 ans, on n'a par conséquent aucune expérience de l'utilisation de METVIX en PDT parmi cette population.

METVIX n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du médicament sont classés selon qu'ils surviennent au niveau de la zone traitée ou en dehors de celle-ci.

Les effets indésirables courants du médicament signalés dans toutes les études sur la PDT avec METVIX étaient des réactions phototoxiques locales. Les réactions phototoxiques correspondaient à des réactions localisées au site de traitement, attribuables aux effets toxiques de la thérapie photodynamique. Les symptômes les plus fréquents sont une sensation de douleur et de brûlures sur la peau, qui commence généralement pendant ou peu de temps après l'exposition à la source lumineuse et qui dure pendant quelques heures et disparaît le jour du traitement. Les signes les plus fréquents de phototoxicité sont l'érythème et les squames. La majorité des symptômes sont de gravité légère ou modérée, exigent rarement l'arrêt précoce de l'exposition à la source lumineuse avec la lampe, et persistent pendant 1 à 2 semaines ou parfois plus longtemps.

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Études sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX :

Un total de 231 sujets, chacun présentant 4 à 10 lésions de kératose actinique, ont été inclus dans

deux essais cliniques à double insu, randomisés, contrôlés par véhicule (études PC T404/05 et PC T405/05). Les sujets ont reçu une PDT avec soit la crème METVIX, soit la crème véhicule à deux reprises, à une semaine d'intervalle. L'application de la crème, maintenue sous pansement occlusif pendant environ trois heures, a été suivie immédiatement d'une illumination avec la lampe Aktilite CL128 émettant une lumière rouge, à une dose de 37 J/cm².

Le tableau 1-1 montre l'incidence et la gravité des effets indésirables du médicament dans ces deux essais.

Tableau 1-1 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans les études PC T404/05 et PC T405/05 (population évaluable en regard de l'innocuité)

Tout effet indésirable sur la zone traitée	PDT (METVIX + Aktilite) n = 126		PDT (véhicule + Aktilite) n = 105	
	Tous les événements*	Effets graves	Tous les événements*	Effets graves
	113 (90 %)	28 (22 %)	48 (46 %)	0 (0 %)
Sensation de brûlure, de douleur ou d'inconfort cutané	109 (86 %)	25 (20 %)	38 (36 %)	0 (0 %)
Érythème	80 (63 %)	7 (6 %)	11 (10 %)	0 (0 %)
Squames/croûtes/cloques/ulcérations	36 (29 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Prurit	28 (22 %)	0 (0 %)	8 (8 %)	0 (0 %)
Cédème cutané ou palpébral	23 (18 %)	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Exfoliation cutanée	17 (14 %)	4 (3 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Sensation de chaleur cutanée	5 (4 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)
Écoulement au site d'application	3 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hémorragie cutanée	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Tiraillement de la peau	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Hyperpigmentation cutanée	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Effets indésirables en dehors de la zone traitée	13 (10 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Mal de tête	3 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

*Légers, modérés ou graves

Effets indésirables moins courants observés dans les études cliniques sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX (< 1 %) :

Troubles oculaires : douleur oculaire, larmoiement accru

Troubles gastro-intestinaux : nausées

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons

Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention : contusions

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : hyperhidrose

Une autre étude prospective, randomisée, comparative et multicentrique (étude PC T311/01) comprenait un total de 211 sujets, comptant entre 1 et 8 lésions de kératoses actiniques situées sur le

visage ou le cuir chevelu. Les sujets ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir la crème METVIX une seule fois (régime I), ou deux fois à une semaine d'intervalle (régime II). L'application de la crème, maintenue sous pansement occlusif pendant environ trois heures, a été suivie immédiatement d'une thérapie photodynamique (PDT) émettant une dose de lumière de 37 J/cm².

Le tableau 1-2 montre l'incidence et la gravité des effets indésirables du médicament dans cet essai.

Tableau 1-2 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans l'étude PC T311/01 (population évaluable en regard de l'innocuité)

	Régime de traitement			
	Régime I – PDT avec METVIX Un traitement (n = 105)		Régime II – PDT avec METVIX Deux traitements à une semaine d'intervalle (n = 106)	
	Tous les événements* n (%)	Grave n (%)	Tous les événements* n (%)	Grave n (%)
Tout effet indésirable sur la zone traitée				
Sensation de brûlure sur la peau	16 (15 %)	0 (0 %)	20 (19 %)	0 (0 %)
Douleur cutanée	9 (9 %)	0 (0 %)	19 (18 %)	4 (3 %)
Érythème	9 (9 %)	1 (1 %)	11 (10 %)	0 (0 %)
Œdème cutané	2 (2 %)	0 (0 %)	10 (9 %)	1 (1 %)
Picotements	6 (6 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Sensation de picotement sur la peau	1 (1 %)	0 (0 %)	7 (7 %)	0 (0 %)
Démangeaisons	2 (2 %)	0 (0 %)	4 (4 %)	0 (0 %)
Formation de croûtes	1 (1 %)	0 (0 %)	4 (4 %)	0 (0 %)
Réaction toxique de photosensibilité	1 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	2 (2 %)
Ulcération cutanée	1 (1 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Érosion	2 (2 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Desquamation	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Prurit	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (3 %)	0 (0 %)
Eczéma	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	1 (1 %)
Toxidermie	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (2 %)	0 (0 %)
Folliculite	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Éruption cutanée	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Éruption	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Effets indésirables en dehors de la zone traitée				
Enflure des lèvres	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Ulcération des lèvres	1 (1 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Réaction allergique	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Infection aggravée	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
Inflammation localisée	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	0 (0 %)

* Légers, modérés, graves

** Nombre (%) de sujets ayant présenté au moins un effet indésirable (c.-à-d. si un patient a signalé la même réaction plus d'une fois, il n'a été compté qu'une seule fois dans le tableau)

Études sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la DL-PDT avec METVIX :

Dans les deux études de phase III (études SPR.29102 et SPR.29112), un total de 231 patients atteints de kératoses actiniques ont été traités par DL-PDT avec METVIX sur un côté du visage et du cuir chevelu. Parmi ces 231 patients, 208 ont été traités par c-PDT avec METVIX et 23 par c-PDT avec une crème véhicule du côté controlatéral. Les patients présentaient de 5 à 36 et de 5 à 23 lésions par côté dans les études SPR.29102 et SPR.29112, respectivement. Des effets indésirables locaux ont été signalés moins fréquemment avec la DL-PDT avec METVIX que pour les côtés traités par c-PDT (45,0 % et 60,1 % des sujets, respectivement) (voir le tableau 1-3). Aucun nouvel effet indésirable local n'a été signalé. La DL-PDT avec METVIX était associée à beaucoup moins de douleur par rapport à la c-PDT avec METVIX (voir *Essais cliniques*).

Le tableau 1-3 montre les taux d'incidence des effets indésirables du médicament chez ≥ 1 % des patients dans la population combinée évaluable en regard de l'innocuité de ces deux essais.

Tableau 1-3 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets présentant des kératoses actiniques dans les études européenne et australienne (population évaluable en regard de l'innocuité)

	DL-PDT avec METVIX Côté traité (N = 231) n (%)	c-PDT avec METVIX Côté traité (N = 208) n (%)	c-PDT avec véhicule Côté traité (N = 23) n (%)	Côté traité non spécifique (N = 231) n (%)
Système ou organe/terme privilégié				
Tous les effets indésirables	104 (45,0 %)	125 (60,1 %)	7 (30,4 %)	6 (2,6 %)
Infections et infestations	1 (0,4 %)	2 (1,0 %)	-	-
Éruption pustuleuse	1 (0,4 %)	2 (1,0 %)	-	-
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	104 (45,0 %)	124 (59,6 %)	7 (30,4 %)	-
Dermatite	1 (0,4 %)	1 (0,5 %)	1 (4,3 %)	-
Érythème	33 (14,3 %)	44 (21,2 %)	4 (17,4 %)	-
Douleur cutanée	12 (5,2 %)	17 (8,2 %)	-	-
Réaction de photosensibilité	15 (6,5 %)	18 (8,7 %)	1 (4,3 %)	-
Prurit	13 (5,6 %)	17 (8,2 %)	1 (4,3 %)	-
Croûtes	21 (9,1 %)	25 (12,0 %)	-	-
Sensation de brûlure sur la peau	12 (5,2 %)	18 (8,7 %)	-	-
Érosion cutanée	-	5 (2,4 %)	-	-
Exfoliation cutanée	2 (0,9 %)	4 (1,9 %)	1 (4,3 %)	-
Hémorragie cutanée*	7 (3,0 %)	8 (3,8 %)	1 (4,3 %)	-
Irritation cutanée	1 (0,4 %)	2 (1,0 %)	-	-
Edème cutané	2 (0,9 %)	2 (1,0 %)	-	-
Réaction cutanée	24 (10,4 %)	30 (14,4 %)	-	-

* Ce terme inclut l'hémorragie après le traitement, l'hémorragie et l'hémorragie cutanée.

Effets indésirables moins courants (< 1 %) observés lors des études cliniques sur le traitement des kératoses actiniques à l'aide de la DL-PDT avec METVIX :

Troubles oculaires : irritation oculaire, douleur oculaire, enflure oculaire, œdème des paupières, larmoiement accru

Troubles généraux et affections au site d'administration : fatigue

Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention : étourdissement pendant le

traitement

Système nerveux : céphalée

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : cloques, purpura, sensations cutanées désagréables, enflure cutanée, tiraillement de la peau, enflure du visage

Étude sur le carcinome basocellulaire superficiel :

Un total de 234 sujets ont été sélectionnés dont 196 ont été inclus dans l'étude pivot sur le carcinome basocellulaire superficiel. On a relevé un pourcentage et un nombre plus élevés d'événements indésirables reliés au traitement dans le groupe de c-PDT avec METVIX (37 % des sujets présentant 65 événements indésirables liés) que dans le groupe avec intervention chirurgicale (14,6 % des sujets présentant 21 événements indésirables liés). Ces événements indésirables, d'ordre dermatologique pour la plupart, étaient plus fréquents dans le groupe de c-PDT avec METVIX (34 % des sujets présentant 61 événements indésirables dermatologiques) que dans le groupe avec intervention chirurgicale (7,3 % des sujets présentant 8 événements indésirables). Ces événements indésirables sont résumés au tableau 1-4.

Tableau 1-4 : Incidence des effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des sujets dans l'étude sur le carcinome basocellulaire superficiel (population évaluable en regard de l'innocuité)

		METVIX (N = 100)		Intervention chirurgicale (N = 96)		
		Léger	Modéré	Léger	Modéré	Grave
Tout événement indésirable		26 (26,0 %)	11 (11 %)	10 (10,4 %)	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)
Troubles généraux et affections au site d'administration	Douleur	1 (1 %)	1 (1 %)	-	-	1 (1,0 %)
Infections et infestations	Toutes	1 (1 %)	-	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
	Infection au site d'application	1 (1 %)	-	-	-	-
	Infection de la plaie	-	-	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes)	Carcinome basocellulaire	-	1 (1 %)	-	-	-
Troubles du système nerveux	Mal de tête	1 (1 %)	-	-	-	-
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Toutes	24 (24 %)	9 (9 %)	5 (5,2 %)	1 (1,0 %)	-
	Milium	2 (2 %)	-	-	-	-
	Réaction de photosensibilité	22 (22 %)	9 (9 %)	-	-	-
	Hyperpigmentation cutanée	-	1 (1 %)	-	-	-
	Érythème	-	-	3 (3,1 %)	-	-
	Cicatrice chéloïde	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Douleur cutanée	-	-	-	1 (1,0 %)	-
	Prurit	-	-	1 (1,0 %)	-	-
	Cicatrice	-	-	1 (1,0 %)	-	-
Blessures, intoxication et complications liées à l'intervention	Toutes	-	-	4 (4,2 %)	1 (1,0 %)	-
	Douleur après l'intervention	-	-	2 (2,1 %)	1 (1,0 %)	-
	Lâchage de suture	-	-	2 (2,1 %)	-	-
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Douleur à l'épaule	-	-	1 (1,0 %)	-	-

		METVIX (N = 100)		Intervention chirurgicale (N = 96)		
		Léger	Modéré	Léger	Modéré	Grave
Tout événement indésirable		26 (26,0 %)	11 (11 %)	10 (10,4 %)	3 (3,1 %)	1 (1,0 %)
Actes chirurgicaux et médicaux	Tous	-	-	2 (2,1 %)	-	-
	Excision des lésions cutanées	-	-	1 (1,0 %)	-	-
		-	-	1 (1,0 %)	-	-

Lié(s) = lien possible, probable ou certain

Les événements indésirables liés les plus couramment signalés étaient attendus : réaction de photosensibilité pour la c-PDT avec METVIX (31 % des sujets présentant 57 événements indésirables) et infection de la plaie pour l'intervention chirurgicale (5,2 % présentant 5 événements indésirables). Un sujet (1,7 %) soumis à la chirurgie a signalé des effets indésirables graves. Dans le groupe soumis à la c-PDT avec Metvix, la majorité des événements indésirables étaient de faible intensité.

Anomalies hématologiques et biologiques

On n'a observé aucune anomalie attribuable à la thérapie photodynamique (PDT) avec METVIX. Les résultats des études de toxicité chronique ont indiqué que le foie était l'organe cible pour les doses intraveineuses élevées d'aminolévulinate méthylique chez le rat, mais l'examen des résultats des tests de la fonction hépatique provenant des essais de phase I chez l'humain n'a révélé aucun changement ne cadrant pas avec l'effet de la variation aléatoire.

Effets indésirables du médicament survenus lors d'autres essais cliniques

Par ailleurs, des cas de paresthésie, d'urticaire, d'éruption cutanée, d'hypopigmentation de la peau, d'éruption sudorale et de fatigue ont été signalés au cours d'études de phase III dans lesquelles la c-PDT avec METVIX a été effectuée avec une lampe différente (CureLight 01). On a également rapporté des cas isolés de cicatrices dans une étude de détermination posologique, où on a utilisé la lampe CureLight; la relation avec le traitement a été jugée incertaine.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des études de pharmacovigilance

Des cas d'eczéma au site d'application, de dermatite de contact allergique, d'œdème de Quincke, d'œdème du visage (enflure du visage), d'hypertension, d'éruption pustuleuse (pustule au site d'application) et d'urticaire ont été décrits dans les rapports de surveillance après commercialisation. La plupart des réactions étaient localisées à la zone traitée et n'étaient pas graves; dans certains cas, l'érythème et l'œdème étaient plus étendus ou plus prononcés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude n'a été effectuée en vue de déterminer si METVIX interagit avec d'autres médicaments, y compris les anesthésiques locaux. Il est possible que l'utilisation concomitante d'autres agents photosensibilisants connus amplifie les réactions de photosensibilité à

METVIX. La population traitée se compose surtout de personnes âgées qui prennent plusieurs autres médicaments à action générale; aucun signe d'interaction entre la thérapie photodynamique avec METVIX et ces médicaments n'a été observé.

Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ce produit ne doit pas être appliqué par les patients ni par un personnel médical non qualifié; ce produit n'est donc distribué qu'aux médecins. L'utilisation de METVIX sans thérapie photodynamique subséquente (c-PDT ou DL-PDT) n'est pas recommandée.

Posologie recommandée et modification posologique

c-PDT avec METVIX pour le traitement de la kératose actinique et du carcinome basocellulaire superficiel

Kératose actinique : Pour le traitement des lésions de kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu, une séance de traitement par c-PDT avec METVIX en combinaison avec une source lumineuse DEL rouge doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après trois mois, et une séance supplémentaire pourrait être nécessaire. De multiples lésions peuvent être traitées durant la même séance. La c-PDT avec METVIX n'est pas recommandée pour le traitement des lésions hyperkératosiques de grade III. Un maximum de 2 g de METVIX par séance de traitement doit être appliqué.

Carcinome basocellulaire superficiel (en dehors de la zone H du visage) : Une séance de traitement par c-PDT avec METVIX en combinaison avec une source lumineuse DEL rouge doit être effectuée, puis une seconde séance sept jours plus tard. Les lésions traitées seront évaluées au bout de trois mois, et si nécessaire, on prescrira deux séances de traitement supplémentaires à sept jours d'intervalle. Un maximum de 2 g de METVIX par séance de traitement doit être appliqué.

DL-PDT avec METVIX pour le traitement de la kératose actinique

Pour le traitement des lésions de kératoses actiniques fines ou non hyperkératosiques et non pigmentées sur le visage et le cuir chevelu, une séance de traitement par PDT avec METVIX en

combinaison avec la lumière du jour doit être effectuée. Les lésions traitées doivent être évaluées après trois mois, et une séance supplémentaire pourrait être nécessaire. La DL-PDT avec METVIX n'est pas recommandée pour le traitement des lésions hyperkératosiques de grade III (graves). Un maximum de 2 g de METVIX par séance de traitement doit être appliqué.

Dose oubliée

Si, pour une raison quelconque, le patient ne peut pas subir le traitement à la lumière rouge trois heures après l'application, la crème doit être enlevée par rinçage. Il faut demander au patient de protéger la zone traitée du soleil et d'éviter toute exposition prolongée ou à une lumière intense pendant deux jours.

Administration

c-PDT avec METVIX pour le traitement de la kératose actinique et du carcinome basocellulaire superficiel

Toutes les étapes suivantes doivent être effectuées par un professionnel de la santé portant des gants en nitrile, et les précautions universelles doivent être prises. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection adéquate lorsqu'on utilise ce produit. Une séance de c-PDT avec METVIX comprend les étapes suivantes:

1) Préparer la lésion

Avant d'appliquer la crème METVIX, il faut préparer le site de la lésion en enlevant les squames et les croûtes à l'aide d'une curette dermique et en grattant légèrement la surface pour la rendre rugueuse (figures 1 et 2) afin de favoriser une meilleure pénétration de la crème et de la lumière dans toutes les parties de la lésion.

Figure 1

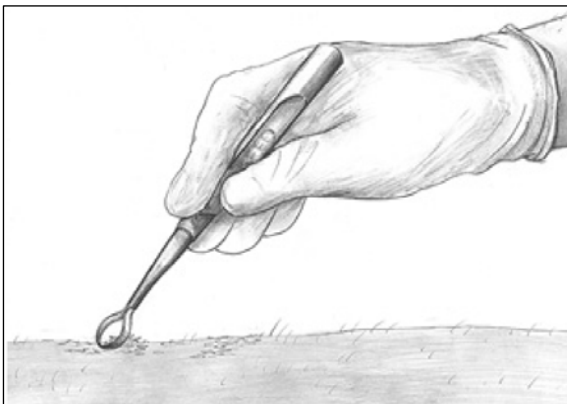


Figure 2



2) Appliquer la crème METVIX

À l'aide d'une spatule, appliquer une couche de METVIX d'environ 1 mm d'épaisseur sur la lésion et sur une marge de 5 mm de peau saine au pourtour de la lésion. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance de traitement. Chaque champ d'irradiation doit être limité à la dimension du champ lumineux de la lampe.

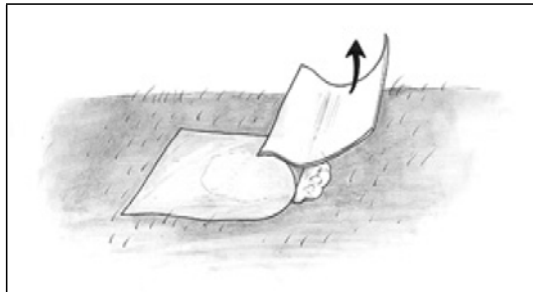
3) Recouvrir la lésion

La zone sur laquelle la crème a été appliquée devra ensuite être recouverte d'un pansement occlusif non absorbant (figure 3). Après l'application de la crème, les patients doivent éviter l'exposition des zones traitées au soleil ou à une lumière intérieure intense (c.-à-d. lampes d'examen, lampes de salle d'opération, lits de bronzage ou lumières proches) avant le traitement à la lumière rouge.

L'exposition à d'autres sources lumineuses peut entraîner une sensation de picotement ou de brûlure et provoquer un érythème ou un œdème des lésions. Les patients doivent protéger les zones traitées du soleil en portant un chapeau à larges bords, des vêtements protecteurs ou autres pièces vestimentaires en tissu opaque.

Les écrans solaires ne protégeront pas contre les réactions de photosensibilité causées par la lumière visible. On n'a pas déterminé si la transpiration peut étendre METVIX en dehors de la zone traitée, aux yeux ou à la peau environnante. Le patient doit protéger la zone traitée du froid extrême en portant des vêtements adéquats ou en restant à l'intérieur entre l'application de METVIX et la thérapie photodynamique.

Figure 3



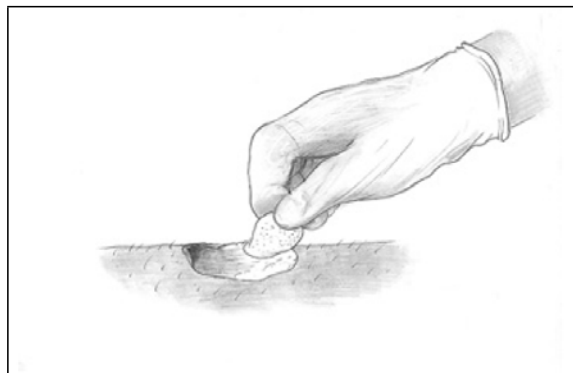
4) Attendre trois heures (au moins 2,5 heures, mais pas plus de quatre heures) (voir *Mises en garde et précautions*)

La crème METVIX ne doit pas être laissée en place plus longtemps que la durée recommandée. Si la PDT ne peut pas être effectuée sur le patient après l'application de METVIX, il y a lieu d'enlever la crème à l'aide d'une compresse de gaze et de sérum physiologique et de protéger les zones traitées contre la lumière directe du soleil et l'exposition prolongée à une lumière intense pendant deux jours.

5) Enlever le pansement et nettoyer la crème résiduelle

Après avoir enlevé le pansement occlusif, il faut nettoyer la zone avec une compresse de gaze et du sérum physiologique (figure 4).

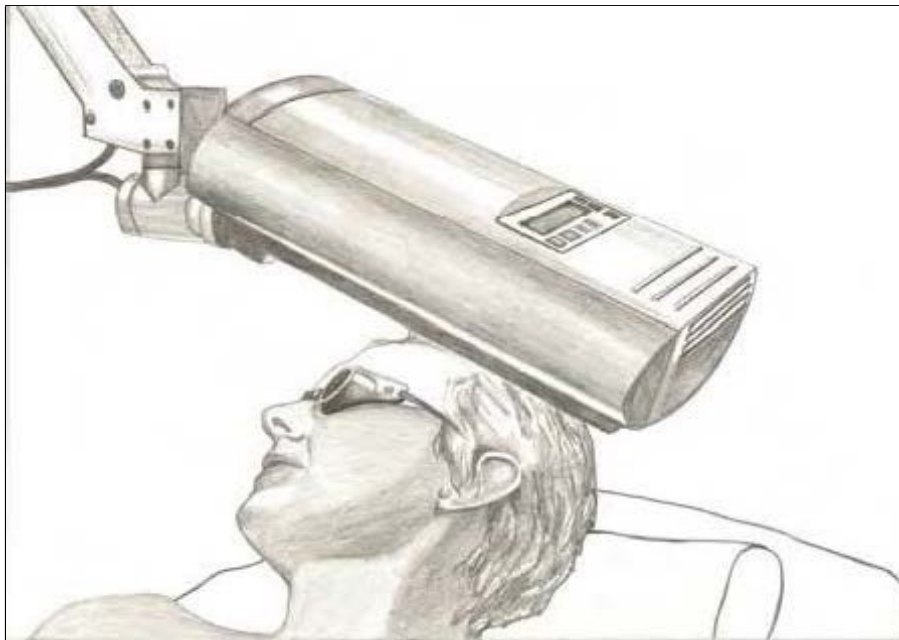
Figure 4



6) Procéder à l'illumination de la lésion traitée par METVIX (voir *Mises en garde et précautions*)

Il est important de s'assurer que la dose correcte de lumière est administrée. L'intensité de la lumière à la surface de la lésion ne doit pas dépasser 200 mW/cm^2 . Le patient et l'opérateur doivent se conformer aux consignes de sécurité et aux précautions fournies avec la lampe et porter des lunettes protectrices pendant l'illumination. La lampe doit être positionnée avec soin afin que la dose délivrée soit exacte, et immédiatement après, la lésion doit être exposée à la lumière rouge à 630 nm pour une dose lumineuse totale de 37 J/cm^2 (figure 5).

Figure 5



Il convient d'avertir les patients qu'une sensation passagère de picotement et/ou de brûlure sur les zones de lésions cibles peut survenir durant la période d'exposition à la lumière. Il n'est pas nécessaire de protéger la peau saine entourant les lésions pendant l'exposition.

Si le traitement par lumière rouge est interrompu ou arrêté pour une raison quelconque, il peut être recommencé. METVIX a été conçu pour être utilisé uniquement avec la lampe approuvée : Aktelite CL 128.

DL-PDT avec METVIX pour le traitement de la kératose actinique

La DL-PDT avec METVIX peut être utilisée si les conditions météorologiques (idéalement entre 10 °C et 35 °C) permettent un séjour extérieur confortable pendant 2 heures. La lumière du jour peut ne pas suffire pour la DL-PDT avec METVIX de novembre à mars. Si le temps est pluvieux, neigeux ou susceptible de le devenir, la DL-PDT avec METVIX ne devrait pas être utilisée.

Figure 6



Une séance de traitement à l'aide de la lumière du jour comporte les étapes suivantes:

- 1) Appliquer l'écran solaire :** Un écran solaire doit être appliqué sur toutes les zones exposées au soleil, y compris les zones de traitement, avant la préparation de la lésion. L'écran solaire utilisé doit offrir une protection adéquate (FPS 30 ou plus) et ne doit pas comprendre de filtres physiques (p. ex., dioxyde de titane, oxyde de zinc, oxyde de fer), car ceux-ci inhibent l'absorption de la lumière visible, ce qui peut nuire à l'efficacité. Seuls les écrans solaires avec filtres chimiques doivent être utilisés avec la procédure par lumière du jour.
- 2) Préparer la lésion :** Lorsque l'écran solaire est sec et avant d'appliquer la crème METVIX, il faut préparer le site de la lésion en enlevant les squames et les croûtes à l'aide d'une curette dermique et en grattant légèrement la surface pour la rendre rugueuse (figures 1 et 2) afin de favoriser une meilleure pénétration de la crème et de la lumière dans toutes les parties de la lésion.
- 3) Appliquer la crème METVIX :** Les professionnels de la santé doivent porter des gants en nitrile pendant cette étape, et prendre les précautions universelles. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection adéquate lorsqu'on utilise ce produit. À l'aide d'une spatule, appliquer une couche mince (environ 1 mm) de METVIX sur les zones à traiter. Les lésions multiples peuvent être traitées durant la même séance de traitement.
- 4) Aucune occlusion n'est nécessaire.**
- 5) Thérapie par lumière du jour :** Les patients doivent aller à l'extérieur après l'application de la crème METVIX ou, au plus tard 30 minutes après l'application pour éviter l'accumulation excessive de protoporphyrine IX qui entraînerait une douleur accrue au moment de l'exposition à la lumière.

6) Afin de réduire au minimum la douleur et de garantir une efficacité maximale, le patient doit ensuite rester à l'extérieur pendant 2 heures continues en pleine lumière du jour et éviter d'aller à l'intérieur. Les jours de soleil, si le patient n'est pas confortable en plein soleil, il peut s'installer à l'ombre. Les patients doivent s'assurer que la zone traitée est continuellement exposée à la lumière du jour et qu'elle n'est pas couverte.

7) **Nettoyer la crème résiduelle:** Après la période d'exposition de 2 heures, les patients doivent être avisés de retirer la crème METVIX avec de l'eau et du savon.

SURDOSAGE

METVIX : Aucun cas de surdosage par METVIX n'a pas été signalé dans les essais cliniques ou dans les rapports de surveillance après commercialisation. Le surdosage est peu probable en clinique en raison de la nature du traitement administré directement par un médecin.

Aucun incident d'ingestion orale de METVIX n'a été signalé. Dans le cas improbable où le médicament serait ingéré, une surveillance et des soins de soutien sont recommandés. L'aminolévulinate méthylique a une faible toxicité aiguë, orale et intraveineuse, chez la souris et le rat; la dose létale minimale aiguë par voie orale était de plus de 2000 mg/kg.

Lumière rouge : Il n'existe aucune information sur une surdose de lumière rouge suivant l'application de METVIX. En cas de surexposition à la lumière rouge et de brûlure de la peau, il faut traiter le patient conformément à la pratique standard pour le traitement des brûlures cutanées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La photosensibilisation résulte de la conversion métabolique de l'aminolévulinate méthylique (précurseur du médicament) en porphyrines photoactives (PAP) qui s'accumulent dans les lésions cutanées où METVIX a été appliqué. Lorsqu'elles sont exposées à une lumière d'une énergie et d'une longueur d'onde appropriées, les porphyrines photoactives accumulées produisent une réaction photodynamique, qui déclenche un mécanisme cytotoxique dépendant de l'oxygène. L'absorption de la lumière provoque un état d'excitation des molécules de porphyrine, et le transfert de spin subséquent des porphyrines photoactives à l'oxygène moléculaire produit de l'oxygène singulet, qui peut ensuite réagir pour former des radicaux superoxydes et hydroxyles. La photosensibilisation des lésions avec METVIX, couplée à l'illumination avec la lampe Aktelite CL 128 (lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm) à 37 J/cm², est le fondement de la thérapie photodynamique par METVIX (PDT).

Lorsque METVIX est utilisé avec la lumière du jour, la protoporphyrine IX est continuellement produite et activée dans les cellules cibles durant les 2 heures d'exposition à la lumière du jour,

créant un effet micro-phototoxique constant.

Pharmacodynamie

Voir *Mode d'action* ci-dessus.

Pharmacocinétique

Absorption : On a étudié l'absorption dermique *in vitro* d'aminolévulinate méthylique radiomarqué appliqué sur la peau de cadavre humain. Après 24 heures, l'absorption cumulative moyenne par la peau humaine était de 0,26 % de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9 % de la dose s'est formé. Aucune étude correspondante sur la peau humaine lésée (atteinte semblable à la kératose actinique, au CBC superficiel, aux surfaces rendues rugueuses ou en l'absence de couche cornée) n'a été menée.

Il n'existe aucune information sur la pharmacocinétique de l'aminolévulinate méthylique dans le sérum humain en raison de l'instabilité du médicament dans le sérum.

Métabolisme, distribution et élimination : Chez l'humain, la voie métabolique par laquelle les porphyrines photoactives sont produites à partir de l'aminolévulinate méthylique n'a pas été entièrement élucidée.

Chez l'humain, les taux de porphyrines photoactives dans la peau ont été indirectement déterminés par une méthode semi-quantitative mesurant la fluorescence cutanée après une application d'aminolévulinate méthylique. On a démontré qu'il y avait une accumulation plus élevée de porphyrines photoactives dans les lésions que dans la peau normale après l'application topique d'aminolévulinate méthylique.

Après l'application d'aminolévulinate méthylique sur la peau de sujets humains pendant trois heures, l'illumination subséquente par un spectre étroit de lumière rouge d'une longueur d'onde de 630 nm et une dose lumineuse totale de 37 J/cm² a réduit la fluorescence des lésions cutanées, la ramenant près de la valeur préthérapeutique, immédiatement après l'illumination, mais n'a pas donné lieu au photoblanchiment complet. Par la suite, une augmentation de la fluorescence deux heures après l'illumination a été observée. Le photoblanchiment complet a été observé 24 heures après l'illumination.

Populations et conditions particulières

La pharmacocinétique de l'aminolévulinate méthylique n'a pas été étudiée en présence d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance rénale. Les effets sur l'organisme entier sont considérés comme négligeables en raison de l'accumulation sélective du composé dans les lésions comparativement à la peau normale et étant donné que l'absorption systémique est en général minimale après l'administration topique (voir *Effets indésirables*).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

Utiliser le contenu dans un délai de 28 jours après l'ouverture. Le produit ne doit pas être utilisé après 24 heures sans réfrigération.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

On a observé une sensibilisation de contact (allergénicité) avec l'utilisation de METVIX (voir *Effets indésirables* et *Essais cliniques*). Les personnes qui manipulent METVIX doivent prendre des précautions pour éviter tout contact par inadvertance avec la peau. Il faut porter des gants en nitrile lorsqu'on applique et enlève la crème. Les gants en vinyle et en latex n'apportent pas une protection suffisante lorsqu'on utilise ce produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

METVIX est une émulsion huile dans l'eau. METVIX contient du chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique équivalant à 168 mg/g d'aminolévulinate méthylique.

Il contient aussi du monostéarate de glycéryle, de l'alcool cétostyréylique, du stéarate polyoxyéthylénique, du cholestérol et de l'alcool oléylique comme agents émulsifiants. Les autres ingrédients sont les suivants : glycérol, paraffine blanche molle, myristate d'isopropyle, huile d'arachide, huile d'amande raffinée comme émoullients, édétate disodique comme agent chélateur, parahydroxybenzoate de méthyle et parahydroxybenzoate de propyle comme agents de conservation, et eau purifiée.

METVIX est conditionné en tube d'aluminium de 2 grammes scellé par une membrane en aluminium et fermé par un bouchon à vis.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

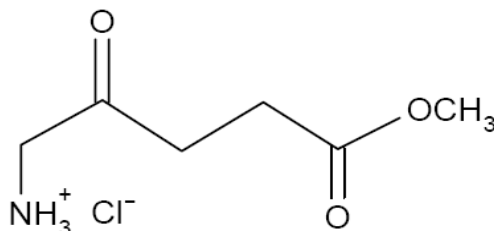
Dénomination commune : chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique

Noms chimiques : chlorhydrate de méthyl-5-aminolévulinate,
chlorhydrate de méthylester d'acide 5-aminolévulinique,
chlorhydrate de méthylester d'acide 5-amino-4-oxopentanoïque, chlorhydrate de 5-amino-4-oxopentanoate de méthyle,
chlorhydrate de 5-amino-4-oxovaléroate de méthyle,
chlorhydrate de méthylester d'acide 5-amino-4-oxovalérique

Formule moléculaire: $C_6H_{11}NO_3 \cdot HCl$

Masse moléculaire : 181,62

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique est une poudre de couleur blanche à jaune pâle qui est facilement soluble dans l'eau et le méthanol, soluble dans l'éthanol, et pratiquement insoluble dans la plupart des solvants organiques. Le chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique est un acide faible; pKa = 8,1.

ESSAIS CLINIQUES

Traitement des kératoses actiniques à l'aide de la c-PDT avec METVIX

Essais contrôlés par placebo

Données démographiques des études et modèle des essais

Les études PC T404/05 et PC T405/05 étaient des études de phase III randomisées, à double insu contrôlées par placebo, à groupes parallèles, conçues pour évaluer l'innocuité et l'efficacité de la c-

PDT avec METVIX pour le traitement de la kératose actinique. Au total, 1555 kératoses actiniques non hyperkératosiques ont été étudiées chez 211 sujets. Les patients ont été traités par c-PDT avec METVIX à l'aide de la lampe Aktilite CL128 à la dose recommandée de 37 J/cm². Une seconde séance de traitement a été effectuée sept jours plus tard. Tous les patients dans les deux études étaient de race blanche. Le sexe, l'âge et le type de peau étaient similaires dans les deux études et étaient bien équilibrés dans les groupes traités au sein de chaque étude. Les autres caractéristiques démographiques figurent au tableau 2-1.

Le taux de réponse complète des sujets a été évalué trois mois après le dernier traitement. La réponse clinique complète de la lésion a été définie comme la disparition complète d'une lésion à l'inspection visuelle et à la palpation. Si toutes les lésions traitées chez un même sujet étaient en réponse clinique complète trois mois après le traitement, le sujet était évalué comme « répondeur complet ».

Tableau 2-1 : Données démographiques des patients dans les études contrôlées par placebo sur la kératose actinique

	Étude PC T404/05 (Étude 1)			Étude PC T405/05 (Étude 2)			Globalement		
	METVIX c-PDT n = 49	Véhicule c-PDT n = 47	Total n = 96	METVIX c-PDT n = 57	Véhicule c-PDT n = 58	Total n = 115	METVIX c-PDT n = 106	Véhicule c-PDT n = 105	Total n = 211
Sexe, n (%)									
Hom	42 (86)	37 (79)	79 (82)	46 (81)	45 (78)	91 (79)	88 (83)	82 (78)	170 (81)
Femme	7 (14)	10 (21)	17 (18)	11 (19)	13 (22)	24 (21)	18 (17)	23 (22)	41 (19)
Âge (années)									
Moye	66,1	66,7	66,4	69,5	67,0	68,2	67,9	66,8	67,4
(ET)	(10,2)	(9,2)	(9,7)	(9,0)	(10,4)	(9,8)	(9,7)	(9,8)	(9,7)
Plage	43 – 86	48 – 89	43 – 89	47 – 88	41 – 90	41 – 90	43 – 88	41 – 90	41 – 90
Nombre (%) de patients âgés de 65 ans ou moins et de plus de 65 ans									
≤ 65 ans	21 (43)	22 (47)	43 (45)	13 (23)	28 (48)	41 (36)	34 (32)	50 (48)	84 (40)
> 65 ans	28 (57)	25 (53)	53 (55)	44 (77)	30 (52)	74 (64)	72 (68)	55 (52)	127 (60)
Nombre (%) de patients pour chaque type de peau									
I	12 (24)	10 (21)	22 (23)	10 (18)	12 (21)	22 (19)	22 (21)	22 (21)	44 (21)
II	22 (45)	26 (55)	48 (50)	28 (49)	23 (40)	51 (44)	50 (47)	49 (47)	99 (47)
III	12 (24)	10 (21)	22 (23)	13 (23)	18 (31)	31 (27)	25 (24)	28 (27)	53 (25)
IV	3 (6)	1 (2)	4 (4)	6 (11)	5 (9)	11 (10)	9 (8)	6 (6)	15 (7)

Résultats de l'étude

Le tableau 2-2 montre le nombre et le pourcentage de réponses complètes chez les patients. Dans toutes les études, la PDT avec METVIX s'est révélée clairement supérieure à la PDT avec le véhicule à ce chapitre ($p < 0,0001$).

Tableau 2-2 : Réponses complètes – Études contrôlées par placebo

	Étude 1		Étude 2	
	c-PDT avec METVIX n = 49	c-PDT avec véhicule n = 47	c-PDT avec METVIX n = 57	c-PDT avec véhicule n = 58
Nombre et pourcentage de réponses complètes	29 59,2 %	7 14,9 %	39 68,4 %	4 6,9 %

Le tableau 2-3 montre les taux de réponse complète des lésions. Dans toutes les études sur la PDT, les taux de réponse complète ont été plus élevés avec METVIX qu’avec le véhicule.

Tableau 2-3 : Réponse complète des lésions dans les études contrôlées par placebo

		Étude 1		Étude 2	
		c-PDT avec METVIX n = 363	c-PDT avec véhicule n = 360	c-PDT avec METVIX n = 418	c-PDT avec véhicule n = 414
Lésions avec réponse complète		313 (86 %)†	188 (52 %)	348 (83 %)†	119 (29 %)
Grade 1		259	267	182*	161
Visage	Total	191	201	99	88
	RC	167 (87 %)	121 (60 %)	90 (91 %)	33 (38 %)
Cuir chevelu	Total	68	66	76	73
	RC	63 (93 %)	29 (44 %)	66 (87 %)	31 (42 %)
Grade 2		104	93	236*	253
Visage	Total	76	68	119	157
	RC	65 (86 %)	29 (43 %)	103 (87 %)	35 (22 %)
Cuir chevelu	Total	28	25	115	96
	RC	18 (64 %)	9 (36 %)	89 (77 %)	20 (21 %)

† $p < 0,0001$

* La population de l’analyse selon l’intention de traiter de l’étude 2 incluait un patient du groupe METVIX-PDT présentant neuf lésions sur les mains, soit sept lésions de grade 1 (4 % de toutes les lésions de grade 1 dans ce groupe) et deux lésions de grade 2 (1 % de toutes les lésions de grade 2). Ces lésions sont comprises dans le nombre total de lésions de grades 1 et 2.

RC = réponse complète

Il n’y a eu aucune différence entre les taux de réponse à la c-PDT avec METVIX pour les lésions de grade 1 sur le visage et le cuir chevelu (taux de RC de 89 % et de 90 % respectivement). Pour les lésions de grade 2, les taux correspondants de RC ont été de 86 % et de 75 % respectivement.

Études contrôlées par comparateur actif

Données démographiques des études et modèle des essais

Une étude randomisée, ouverte, de non-infériorité (étude PC T311/01) visait à comparer deux régimes de traitement par c-PDT avec METVIX chez des patients présentant des lésions de kératoses actiniques cliniquement confirmées (moyenne de 2 lésions/patient, plage : 1-8) sur le visage ou le cuir chevelu. Un total de 211 patients présentant 413 lésions ont été inclus dans l’étude. La crème METVIX a été appliquée 3 heures avant l’illumination par une source lumineuse DEL avec une longueur d’onde moyenne de 630 nm et une dose de 37 J/cm².

Régime I : Les patients ont été traités une fois par c-PDT avec METVIX. Un traitement supplémentaire a été appliqué sur les lésions pour lesquelles la réponse n'était pas complète lors de la visite de 3 mois.

Régime II : Le traitement par c-PDT avec METVIX se composait de deux séances à une semaine d'intervalle.

Tous les patients se sont livrés à une évaluation clinique trois mois après leur traitement final avec METVIX.

Tous les patients de cette étude étaient de race blanche. Le sexe, l'âge et le type de peau étaient similaires dans les deux groupes de traitement.

Tableau 2-4 : Données démographiques des patients – Étude PC T311/01

	Régime I n = 105	Régime II n = 106
Sexe, n (%)		
Hommes	41 (39)	41 (39)
Femmes	64 (61)	65 (61)
Âge (années)		
Moyenne (écart-type)	69 (10)	68 (11)
Plage	44-91	44-96
Type de peau, n (%)		
I	7 (7)	8 (8)
II	59 (56)	58 (55)
III	27 (26)	31 (29)
IV	9 (9)	7 (7)
V	3 (3)	2 (2)

Résultats de l'étude

Les taux de réponse complète du patient (c.-à-d. la proportion de patients chez qui la réponse clinique de toutes les lésions a été complète) et les taux de réponse complète des lésions pour chaque groupe de traitement sont présentés dans les tableaux 2-5 et 2-6, respectivement.

Tableau 2-5 : Réponse complète du patient – Étude PC T311/01

Régime I		Régime II	
À la fin de l'étude PP et ITT* N = 105	Après une séance seulement PP et ITT* N = 105	À la fin de l'étude PP* N = 100	À la fin de l'étude ITT* N = 106
93 (89 %) ¹	77 (73 %)	80 (80 %)	83 (78 %)

* PP = analyse selon le respect du protocole ; ITT = analyse selon l'intention de traiter. Les valeurs ITT et PP étaient les mêmes pour le régime I.

¹ Comprend 27 % des patients traités de nouveau après 3 mois.

À la fin de l'étude, le régime I s'est avéré non inférieur au régime II en ce qui a trait au critère principal d'évaluation du taux de réponse complète du patient, avec une différence de moins de 1 %, ce qui est bien inférieur à la marge de non-infériorité prédéfinie de 15 %.

Tableau 2-6 : Réponse complète des lésions – Étude PC T311/01

	Régime I		Régime II	
	À la fin de l'étude PP et ITT*	Après une séance seulement PP et ITT*	À la fin de l'étude PP*	À la fin de l'étude ITT*
Globalement (visage et cuir chevelu, grade 1 et grade 2)	183/198 (92 %)	161/198 (81 %)	175/202 (87 %)	185/215 (86 %)
Grade 1	96/99 (97 %)	92/99 (93 %)	76/85 (89 %)	85/95 (89 %)
Visage	90/93 (97 %)	86/93 (92 %)	71/79 (90 %)	80/89 (90 %)
Cuir chevelu	6/6 (100 %)	6/6 (100 %)	5/6 (83 %)	5/6 (83 %)
Grade 2	87/99 (88 %)	69/99 (70 %)	95/113 (84 %)	95/115 (83 %)
Visage	81/91 (89 %)	65/91 (71 %)	79/93 (85 %)	79/95 (83 %)
Cuir chevelu	6/8 (75 %)	4/8 (50 %)	16/20 (80 %)	16/20 (80 %)

* PP = population conforme au protocole ; ITT = population avec intention de traiter. Les valeurs ITT et PP étaient les mêmes pour le régime I.

TRAITEMENT DE LA KÉRATOSE ACTINIQUE À L'AIDE DE LA DL-PDT AVEC METVIX

Données démographiques des études et modèle des essais

L'efficacité et l'innocuité de la thérapie photodynamique avec la lumière du jour (DL-PDT) avec METVIX ont été comparées à celles de la thérapie photodynamique classique avec METVIX (c-PDT) dans deux études cliniques randomisées, avec comparaison intra-individuelle et investigateur en aveugle menées en Europe (étude SPR.29112) et en Australie (étude SPR.29102), incluant un total de 231 patients présentant une kératose actinique. Parmi ces patients, un petit groupe de 23 patients présentant une kératose actinique a été inclus dans l'étude européenne pour comparer la DL-PDT avec METVIX à la c-PDT avec véhicule.

Les sujets de l'étude européenne (n = 131) étaient à prédominance masculine (92 %), avec un âge moyen de 73,0 ans (plage de 47 à 91 ans) et tous étaient de race blanche sauf 1. Les sujets de l'étude australienne (n = 100) étaient également à prédominance masculine (75 %), avec un âge moyen de 66,9 ans (plage de 42 à 90 ans) et tous étaient de race blanche. Les sujets de l'étude européenne avaient tendance à avoir une peau légèrement plus foncée (principalement à phototype de peau II) par rapport aux sujets de l'étude australienne (principalement à phototype de peau I, voir le tableau 2-7).

Tableau 2-7 : Données démographiques des patients et caractéristiques de l'affection – Études SPR.29102 et SPR.29112 (population ITT)

	Étude européenne SPR.29112 (N = 131)*		Étude australienne SPR.29102 (N = 100)	
Sexe				
Hommes	121 (92,4 %)		75 (75,0 %)	
Femmes	10 (7,6 %)		25 (25,0 %)	
Âge (années)				
Moyenne (écart-type)	73,0 (9,5)		66,9 (10,5)	
Plage	(47, 91)		(42, 90)	
Nombre (%) de patients âgés de moins de 65 ans et de ≥ 65 ans				
Moins de 65 ans	21 (16,0 %)		41 (41,0 %)	
≥65 ans	110 (84,0 %)		59 (59,0 %)	
Nombre (%) de patients pour chaque type de peau				
I	11 (8,4 %)		56 (56,0 %)	
II	86 (65,6 %)		33 (33,0 %)	
III	27 (20,6 %)		11 (11,0 %)	
IV	7 (5,3 %)		0 (0 %)	
	Côté traité par DL-PDT avec METVIX**	Côté traité par c-PDT avec METVIX**	Côté traité par DL-PDT avec METVIX	Côté traité par c-PDT avec METVIX
Nombre de lésions traitées	957	960	1379	1372
Visage	483 (50,5 %)	500 (52,1 %)	1038 (75,3 %)	1011 (73,7 %)
Cuir chevelu	474 (49,5 %)	460 (47,9 %)	341 (24,7 %)	361 (26,3 %)
Intensité des lésions traitées				
Légère	554 (57,9 %)	555 (57,8 %)	1335 (96,8 %)	1322 (96,4 %)
Modérée	403 (42,1 %)	405 (42,2 %)	44 (3,2 %)	50 (3,6 %)

* Comprend le groupe 1 (n = 108) : DL-PDT avec METVIX vs c-PDT avec METVIX et le groupe 2 (n = 23) : DL-PDT avec METVIX vs c-PDT avec véhicule

** Groupe 1 (n = 108) : Patients DL-PDT avec METVIX vs c-PDT avec METVIX

Les lésions de kératoses actiniques dans l'étude européenne ont été définies comme « légères » (légèrement palpables, plus faciles à sentir qu'à voir) ou « modérées » (modérément épaisses, faciles à sentir et à voir), tandis que celles dans l'étude australienne se limitaient à des lésions « légères ». Dans l'étude européenne, le pourcentage de traitement global des lésions légères était légèrement plus élevé (58 % des lésions légères des deux côtés, contre 42 % des lésions modérées des deux côtés) et les patients présentaient en moyenne 9 lésions/côté (plage : 5-23). Dans l'étude australienne, la plupart des lésions étaient légères des deux côtés (environ 96 %) et les patients comptaient en moyenne 14 lésions/côté (plage : 5-36). Pour les deux études, le nombre, l'emplacement et la gravité des lésions étaient similaires entre les côtés traités (voir le tableau 2-7).

L'objectif principal d'efficacité des deux études était de montrer la non-infériorité de la DL-PDT avec METVIX par rapport à la c-PDT avec METVIX concernant le taux de réponse complète sujet-

lésion (défini comme la variation en pourcentage entre les lésions au départ et le nombre total de lésions traitées par côté) à la semaine 12 après un seul traitement, chez les patients avec une kératose actinique légère ou modérée pour l'étude européenne et une kératose actinique légère pour l'étude australienne. Un objectif d'innocuité principal dans l'évaluation de la douleur maximale des sujets au cours de la première séance de traitement figurait également dans les deux études. La réponse complète par sujet-côté (définie comme l'absence totale de lésion sur un côté de traitement) était un critère clé d'évaluation secondaire dans les deux études. Les patients ont été traités sur un côté du visage ou du cuir chevelu par DL-PDT avec METVIX et du côté controlatéral par c-PDT avec METVIX à l'aide de la lampe Aktelite CL128 le jour 1. Dans l'étude australienne, un second traitement a été autorisé à la semaine 12 pour les lésions sans réponse ou les nouvelles lésions. Dans l'étude européenne, une comparaison entre la DL-PDT avec METVIX et la c-PDT avec véhicule a été effectuée à l'aide de la réponse sujet-lésion afin d'évaluer la sensibilité de l'étude pour détecter les différences.

Résultats de l'étude

Les résultats des deux études ont démontré que la DL-PDT avec METVIX est non inférieure à la c-PDT avec METVIX pour traiter les lésions de kératoses actiniques en fonction du pourcentage de variation par rapport au départ de la réponse complète par sujet-lésion à la semaine 12 après un traitement (voir le tableau 2-8).

Dans l'étude européenne, la variation moyenne de réponse complète par sujet-lésion (légère ou modérée) par rapport au départ était de 70,1 % contre 73,6 % pour les côtés traités à la lumière du jour contre la PDT classique respectivement (IC à 95 % de la différence de traitement moyenne : [-9,5; 2,4], population conforme au protocole : n = 96). Dans l'étude australienne, la variation moyenne de réponse complète par sujet-lésion (lésions légères seulement) par rapport au départ était de 89,2 % contre 92,8 % pour les côtés traités à la lumière du jour contre la PDT classique respectivement (IC à 95 % de la différence de traitement moyenne : [-6,8; -0,3], population conforme au protocole : n = 90).

Dans les deux études, les taux de réponse complète par sujet-côté (absence totale de lésion sur un côté de traitement) ont été plus bas que les taux de réponse par lésion en raison du nombre élevé de lésions par côté. Dans l'étude européenne, qui comprenait une proportion plus élevée de lésions modérées par rapport à l'étude australienne, le taux de réponse complète par sujet-côté était de 15,7 % contre 24,1 % pour les côtés traités à la lumière du jour contre la PDT classique, respectivement (population ITT : n = 108). Dans l'étude australienne, le taux de réponse complète par sujet-côté était de 49,5 % contre 62,6 % pour les côtés traités à la lumière du jour contre la PDT classique, respectivement.

Tableau 2-8 : Variation moyenne en pourcentage des taux de réponse complète par sujet-lésion et taux de réponse complète par sujet-côté à la semaine 12

		Étude européenne SPR.29112 ⁽¹⁾		Étude australienne SPR.29102 ⁽¹⁾	
		METVIX Côté traité par DL-PDT	METVIX Côté traité par c-PDT	METVIX Côté traité par DL-PDT	METVIX Côté traité par c-PDT
Critère d'évaluation principal : réponse complète par sujet-lésion⁽¹⁾					
PP*	N	96	96	90	90
	Moyenne (écart-type)	70,1 (27,4)	73,6 (25,5)	89,2 (15,0)	92,8 (14,1)
	Différence de traitement (écart-type) : (DL-PDT avec METVIX) – (c-PDT avec METVIX), [IC à 95 %]	-3,5 (29,3) [-9,5; 2,4]		-3,5 (15,6) [-6,8; -0,3]	
ITT/ pire des scénarios*	N	108	108	98	98
	Moyenne (écart-type)	68,4 (27,7)	71,5 (27,6)	86,5 (21,3)	89,9 (21,0)
Critère d'évaluation secondaire : taux de réponse complète par sujet-côté					
ITT/ pire des scénarios*	N	108	108	99	99
	Réponse complète (taux)	17 (15,7 %)	26 (24,1 %)	49 (49,5 %)	62 (62,6 %)

* PP = analyse selon le respect du protocole; ITT/pire des scénarios = analyse selon l'intention de traiter, avec les valeurs manquantes considérées comme une « réponse non complète »

⁽¹⁾ Lésions légères et modérées pour l'étude SPR.29112 et lésions légères pour l'étude SPR.29102

Selon l'évaluation des patients de la douleur maximale liée au traitement (sur une échelle en 11 points de 0 à 10) pendant la première séance de traitement, la DL-PDT avec METVIX était beaucoup moins douloureuse que la c-PDT avec METVIX, avec une évaluation de la douleur de 0,8 (écart-type de 1,2) contre 5,7 (écart-type de 2,3) ($p < 0,001$) dans l'étude australienne et de 0,7 (écart-type de 1,3) contre 4,4 (écart-type de 2,8) ($p < 0,001$) dans l'étude européenne.

Dans l'étude européenne, dans le petit groupe de 23 patients inclus pour comparer la DL-PDT avec METVIX à la c-PDT avec véhicule, la variation moyenne de la réponse complète par sujet-lésion par rapport au départ était de 78,3 % avec la DL-PDT avec METVIX et de 61,2 % avec la c-PDT avec véhicule ($p = 0,005$), confirmant la sensibilité de l'étude pour détecter les différences. Le taux de réponse complète par sujet-côté était de 21,7 % avec la DL-PDT avec METVIX contre 13,0 % avec la c-PDT avec véhicule ($p = 0,32$).

Dans les deux études, peu importe s'il faisait soleil ou s'il pleuvait, l'efficacité a été démontrée.

ÉTUDE SUR LE TRAITEMENT DU CARCINOME BASOCELLULAIRE SUPERFICIEL À L'AIDE DE LA C-PDT AVEC METVIX

Données démographiques des études et modèle des essais

Une étude pivot de phase III incluant des patients présentant un carcinome basocellulaire (CBC) superficiel primitif en dehors de la zone H du visage a été menée (étude 29040). Dans cette étude,

les taux de réponse chez 100 patients traités par c-PDT (METVIX + Aktilite CL128) ont été comparés à ceux observés chez 96 patients soumis à une excision chirurgicale. Un total de 196 sujets ont été inscrits dans les 27 sites, dont 66 (33,7 %) étaient des femmes et 130 (66,3 %) étaient des hommes. L'âge moyen était de 63,8 ans (de 31 à 92 ans). Tous les sujets étaient de race blanche. Sur les 196 sujets formant la population en intention de traiter et évaluable en regard de l'innocuité, 100 ont été assignés de façon aléatoire à la c-PDT avec METVIX et 96 à une excision chirurgicale. Il n'y avait aucune différence notable entre les groupes traités quant aux caractéristiques démographiques (voir le tableau 2-9). Vingt-trois sujets (11,7 %) ont abandonné l'étude et 14 autres (7,1 %) ont été exclus de l'analyse selon le respect du protocole (PP). La population conforme au protocole (PP) comprenait 96 sujets assignés à la c-PDT avec METVIX et 86 sujets assignés de façon aléatoire à l'excision chirurgicale.

Tableau 2-9 : Données démographiques des patients pour l'étude sur le carcinome basocellulaire superficiel (population ITT)

		c-PDT avec METVIX	Intervention	TOTAL
Sexe	N	100 (100 %)	96 (100 %)	196 (100 %)
	Hommes	64 (64,0 %)	66 (68,8 %)	130 (66,3 %)
	Femmes	36 (36,0 %)	30 (31,3 %)	66 (33,7 %)
Âge (années)	N	100	96	196
	Moyenne (écart-type)	64,5 (12,7)	63,1 (13,9)	63,8 (13,3)
	Médiane	68,5	66,5	67
	(Min.; max.)	(33; 85)	(31; 92)	(31; 92)
Race	N	100 (100 %)	96 (100 %)	196 (100 %)
	Blanche	100 (100,0 %)	96 (100,0 %)	196 (100,0 %)
Diamètre des lésions (mm)	N	100	94	
	Moyenne (écart-type)	12,5 (3,7)	12,6 (3,7)	
Nombre de lésions par patient	N	100	96	
	Médiane	1,0	1,0	
Répartition des lésions	01	79 (79 %)	77 (80,2 %)	
	02	11 (11 %)	8 (8,3 %)	
	03	7 (7 %)	7 (7,3 %)	
	04	2 (2 %)	2 (2,1 %)	
	05	1 (1 %)	2 (2,1 %)	

N = nombre de sujets évaluables
ET = écart-type

Le critère d'efficacité principal était la réduction en pourcentage du nombre de lésions par sujet trois mois après le dernier traitement. La réponse a été définie comme étant complète (RC) s'il y avait disparition complète de la lésion, ou partielle (RP) si la lésion n'avait pas complètement disparu.

Les critères d'efficacité secondaires étaient les suivants :

- Résultat esthétique, évalué par l'investigateur 3, 6 et 12 mois après le dernier traitement.

- Réduction en pourcentage du nombre de lésions par sujet 6 et 12 mois après le dernier traitement.

Les modalités de préparation de la lésion, d'application de METVIX et d'illumination étaient semblables à celles employées dans les essais sur les kératoses actiniques, décrites dans la monographie, et ont été exécutées de façon standardisée dans les trois études. Les paramètres d'efficacité évalués étaient également semblables à ceux retenus dans les essais sur la kératose actinique.

Résultats de l'étude

Trois mois après le dernier traitement, la réduction du nombre de lésions par sujet était de plus de 90 % dans la population PP des groupes de la c-PDT avec METVIX et de l'intervention chirurgicale, soit 92 % et 99 %, respectivement. Les résultats de la population ITT pour la dernière observation reportée (LOCF) sont presque identiques pour les deux groupes (87,4 % et 89,4 % respectivement). Les principaux résultats figurent au tableau 2-10.

Tableau 2-10 : Réduction du nombre de lésions par sujet traité par la c-PDT avec METVIX comparativement à l'intervention chirurgicale, 3 mois après le dernier traitement

Population	Réduction en pourcentage du nombre de lésions	Réduction en pourcentage du nombre de lésions		IC à 95 %
		c-PDT avec METVIX	Intervention chirurgicale	
PP	Moyenne des moindres carrés ± erreur type de la moyenne ± ET	n = 96	n = 86	[-12,1; -1,9]
		92,2 ± 1,8	99,2 ± 1,9	
		94,5 ± 21,1	99,4 ± 5,4	
Population ITT-LOCF	Moyenne des moindres carrés ± erreur type de la moyenne ± ET	n = 100	n = 96	[-10,6; 6,6]
		87,4 ± 3,1	89,4 ± 3,1	
		90,8 ± 27,8	90,1 ± 29,6	

PP – par protocole

ITT – intention de traiter

LOCF : dernière observation reportée

IC : intervalle de confiance

MC : moindres carrés

ET : écart-type

En ce qui concerne les paramètres secondaires, l'efficacité de l'intervention chirurgicale a été supérieure à celle de la c-PDT avec METVIX à partir du mois 6 après le dernier traitement. Pour la population ITT-LOCF, la réduction moyenne du nombre de lésions par sujet était de 84 % dans le groupe c-PDT avec METVIX contre 92 % dans le groupe de l'intervention chirurgicale, 6 mois après le dernier traitement ($p = 0,043$) et de 79 % contre 92 %, 12 mois après le dernier traitement ($p = 0,004$). Pour les lésions à RC à 3 mois, 91 % étaient maintenues ainsi à 12 mois comparativement à 100 % des cas pour l'intervention chirurgicale.

Les résultats esthétiques ont été évalués par l'investigateur pour chaque lésion qui avait répondu complètement d'après la présence des signes ou symptômes suivants : cicatrices, atrophie, induration, rougeur ou changement de pigmentation. Trois et six mois après le dernier traitement, les résultats esthétiques dans le groupe c-PDT avec METVIX étaient supérieurs à ceux du groupe

de l'intervention chirurgicale ($p < 0,001$). Se reporter au tableau 2-11 pour les détails. Douze mois après le dernier traitement, l'investigateur a déterminé que les résultats esthétiques étaient supérieurs après la c-PDT avec METVIX qu'après l'intervention chirurgicale ($p < 0,001$), le taux de réussite étant respectivement de 92,8 % et de 51,2 %. Douze mois après le dernier traitement, 64,7 % des lésions présentaient d'excellents résultats esthétiques avec la c-PDT contre 18,8 % avec l'intervention chirurgicale. Aucun résultat esthétique médiocre n'a été observé dans le groupe c-PDT avec METVIX tandis que cinq résultats (4,8 %) ont été évalués comme médiocres pour le groupe de l'intervention chirurgicale.

Tableau 2-11 : Résultat esthétique, évalué par l'investigateur 3, 6 et 12 mois après le dernier traitement

		c-PDT avec METVIX	Intervention chirurgicale	valeur p (1)
Après 3 mois (cas observés)	N	92 (100,0 %)	87 (100,0 %)	< 0,001
	Réussite	78 (84,8 %)	44 (50,6 %)	
	Échec	14 (15,2 %)	43 (49,4 %)	
Après 6 mois (cas observés)	N	88 (100,0 %)	87 (100,0 %)	< 0,001
	Réussite	83 (94,3 %)	45 (51,7 %)	
	Échec	5 (5,7 %)	42 (48,3 %)	
Après 12 mois (cas observés)	N	83 (100,0 %)	86 (100,0 %)	< 0,001
	Réussite	77 (92,8 %)	44 (51,2 %)	
	Échec	6 (7,2 %)	42 (48,8 %)	

(1) Les valeurs p ont été obtenues à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par pseudo-centre en utilisant le score Ridit.

Réussite = excellent ou bon résultat esthétique

Échec = résultat esthétique moyen ou médiocre

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique : Le mode d'action de l'aminolévulinate méthylique a été démontré dans des études pharmacodynamiques menées sur des lignées de cellules tumorales *in vitro* et dans le modèle de peau normale de la souris athymique (*nude*) *in vivo* ainsi que dans la littérature scientifique. Après l'application topique d'aminolévulinate méthylique, les porphyrines s'accumulent à l'intérieur des cellules dans les lésions cutanées traitées. Les porphyrines intracellulaires (y compris la protoporphyrine IX) sont des composés photoactifs fluorescents qui, une fois activés par une source lumineuse en présence d'oxygène, donnent lieu à la formation d'oxygène singulet responsable de la destruction des compartiments cellulaires, en particulier les mitochondries. Cette réaction photochimique provoque une phototoxicité dans les cellules cibles exposées à la lumière.

Pharmacocinétique non clinique : La pénétration dermique de l'aminolévulinate méthylique a été étudiée *in vitro* sur des fragments de peau excisée chez le rat et l'être humain. L'utilisation d'aminolévulinate méthylique radiomarké en application topique chez le rat pendant 48 heures a donné lieu à une absorption systémique de 13,1 % par la peau abrasée et de 6,4 % par la peau non abrasée. La fraction restante au site d'application chez le rat était de 6,3 % (peau abrasée) et de 8,4 % (peau non abrasée) après 24 heures d'exposition. Par contraste, l'absorption dermique *in vitro* d'aminolévulinate méthylique radiomarké appliqué sur la peau de cadavre humain, mesurée par la

technique des cellules de Franz, a montré qu'après 24 heures, l'absorption cumulative moyenne dans la peau humaine n'était que de 0,26 % de la dose administrée. Un dépôt cutané contenant 4,9 % de la dose s'est formé. Aucune étude correspondante sur la peau humaine lésée (atteinte semblable à la kératose actinique, au CBCs, aux surfaces rendues rugueuses ou en l'absence de couche cornée) n'a été menée.

Pharmacologie clinique : La pharmacocinétique de la crème d'aminolévulinate méthylique après l'application topique chez l'humain *in vivo* a été explorée à l'aide de la fluorescence naturelle des porphyrines photoactives (PAP). La pénétration et l'accumulation d'aminolévulinate méthylique et de PAP dans les lésions et la peau normale des patients présentant une kératose actinique (KA) et un carcinome basocellulaire (CBC) ont été évaluées dans deux études cliniques. Dans une étude, on a effectué une analyse de microscopie en fluorescence sur les échantillons de lésions prélevés par biopsie; dans l'autre, on a mesuré la fluorescence de la surface des lésions et de la peau saine traitée.

L'absorption dans la plupart des lésions a atteint un plateau en quelques heures. La profondeur et l'étendue de l'accumulation des porphyrines photoactives étaient les plus élevées avec la plus forte concentration testée (168 mg/g). Augmenter la durée d'application au-delà de 10 à 12 heures a peu d'effet sur la profondeur de pénétration de la fluorescence dans la lésion, mais cela accroît la fluorescence dans la peau normale adjacente.

Il y avait des preuves nettes de la localisation sélective dans les lésions par rapport à la peau normale environnante. Les porphyrines photoactives accumulées semblent être retenues dans les lésions pendant de nombreuses heures après l'application de la crème, mais l'illumination subséquente avec une lumière non cohérente d'une longueur d'onde de 570 à 670 nm pour une dose lumineuse totale de 75 J/cm² a donné lieu au photoblanchiment complet, les taux de porphyrines retournant aux taux d'avant le traitement. L'illumination à la lumière rouge avec un spectre étroit de 630 nm pour une dose lumineuse totale de 37 J/cm² a réduit la fluorescence des lésions cutanées, la ramenant près de la valeur préthérapeutique immédiatement après l'illumination, mais n'a pas entraîné de photoblanchiment complet. Par la suite, une augmentation de la fluorescence deux heures après l'illumination a été observée. Le photoblanchiment complet a été observé 24 heures après l'illumination.

L'absorption systémique de l'aminolévulinate méthylique chez l'humain n'a pas été évaluée de façon appropriée. Aucun test spécifique n'a été effectué pour évaluer l'élimination dans l'urine de l'aminolévulinate méthylique et de ses composés dérivés.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Études spéciales de tolérance chez l'humain

Une étude sur l'effet irritant et sensibilisant cumulatif de METVIX a été menée chez 25 sujets en

bonne santé. Des signes d'irritation cutanée légère ou modérée ont été observés chez 12 sujets après quatre jours d'exposition continue. Des applications de provocation sur des sites non testés précédemment, après une période d'induction de deux semaines, ont déclenché une sensibilisation de contact chez cinq sujets.

Une deuxième étude sur l'effet irritant et sensibilisant cumulatif (allergénicité) de METVIX, comprenant une épreuve de sensibilisation croisée avec l'acide aminolévulinique (ALA), a été effectuée chez 156 sujets en bonne santé. METVIX a été appliqué trois fois par semaine pendant trois semaines (neuf applications en tout) à des endroits différents du dos de volontaires en bonne santé. Après chaque application, la zone a été protégée par une cupule en aluminium Finn Chamber. Après la période de traitement continu de trois semaines et un intervalle de deux semaines sans autre application, les sujets ont fait l'objet d'une provocation avec la crème METVIX, le véhicule de METVIX, l'ALA ou le véhicule de l'ALA pendant 48 heures. L'évaluation des réactions cutanées a été effectuée 48, 72 et 96 heures après le début de l'application de la crème. Seulement 98 des 156 sujets testés ont été inclus dans la phase de provocation en raison d'une incidence élevée d'irritation locale sous forme d'érythème. Sur les 58 sujets qui ont fait l'objet d'une provocation avec la crème METVIX, 30 (52 %) ont manifesté une sensibilisation de contact. Sur les 98 sujets qui ont fait l'objet d'une provocation avec l'ALA, seulement 2 (2 %) ont montré des réactions équivoques, les sujets restants ayant obtenu une réponse négative.

Le potentiel de sensibilisation a également été évalué par test épicutané chez 21 patients présentant des kératoses actiniques, préalablement traités par PDT avec METVIX au moins quatre fois. La crème METVIX (168 mg/g) et la crème véhicule ont été appliquées à différents sites dans la région lombaire pendant 48 heures. Trois des 21 patients (14 %) ont affiché une sensibilisation de contact associée à des scores d'érythème ≥ 4 (érythème prononcé se disséminant à l'extérieur du timbre) ainsi qu'à l'apparition d'œdème, de vésicules, de papules et de peau vernissée.

Ces conditions artificiellement intenses ne sont pas représentatives de l'exposition clinique. Jusqu'à présent, aucun cas de sensibilisation de contact n'a été relevé dans les essais cliniques, et seulement quelques cas ont été décrits dans les rapports de surveillance après commercialisation (voir *Effets indésirables*).

Études de toxicité chez l'animal

Toxicité de doses uniques : Des études de toxicité de doses uniques chez le rat et la souris ont été menées en utilisant deux voies d'administration différentes (tableau 3-1). Aucune toxicité particulière n'a été observée après l'administration orale de 2000 mg/kg. Il a été établi que la dose létale minimale aiguë d'aminolévulinate méthylique par administration intraveineuse était aux alentours de 925 mg/kg chez la souris et de 1430 à 1500 mg/kg chez le rat.

Tableau 3-1 : Études de toxicité de doses uniques

Espèce	Voie d'administration	Forme posologique (véhicule)	Doses (mg/kg)	Nombre d'animaux et sexe
Souris	Gavage oral	Crème (eau purifiée)	2000	1 M, 1 F (étude préliminaire) 5 M, 5 F (étude principale)

Rat	Gavage oral	Crème (eau purifiée)	2000	2 F (étude préliminaire) 5 M, 5 F (étude principale)
Souris	IV	Crème (sérum physiologique)	585 700 840 925 1000 2000	2 M 2 M 2 M 5 M 1 M 1 M, 1 F
Rat	IV	Crème (sérum physiologique)	1000 1200 1430 1500 (étude principale) 2000	1M 1M 2 M 5 M 1 M, 1 F

Toxicité de doses multiples : Les études de toxicité de doses multiples réalisées chez le rat sont décrites au tableau 3-2. La dose sans effet observable était > 250 mg/kg dans l'étude de sept jours et 200 mg/kg dans l'étude de 14 jours.

Tableau 3-2 : Études de toxicité de doses multiples

Espèce	Voie d'administration; schéma posologique	Forme posologique (véhicule)	Doses (mg/kg/jour)	Nombre d'animaux et sexe
Rat	IV; une fois par jour pendant 7 jours consécutifs	Crème (sérum physiologique)	250 750	3 M, 3 F 3 M, 3 F
Rat	IV; une fois par jour pendant 14 jours consécutifs	Crème (sérum physiologique)	50 200 800/600*	10 M, 10 F 10 M, 10 F 10 M, 10 F

* Dose initiale de 800 mg/kg/jour, réduite à 600 mg/kg/jour à partir du jour 3, après la détection d'importants signes cliniques de toxicité et la mort d'un mâle dans ce groupe le jour 2.

Aucun animal n'est mort dans l'étude de sept jours. Les signes cliniques étaient limités à une coloration rouge/brune du nez et de la bouche. La pathologie clinique a révélé une baisse de la numération globulaire, de l'hémoglobine et de l'hématocrite, de même qu'une augmentation du nombre de lymphocytes et de globules blancs parmi les mâles. La bilirubinémie était augmentée tant chez les mâles que chez les femelles. Aucune anomalie macroscopique notable n'a été observée.

Dans l'étude de 14 jours, un rat mâle est mort après avoir reçu deux doses de 800 mg/kg. Les signes cliniques dans le groupe ayant reçu la forte dose, immédiatement après l'administration, comprenaient l'ataxie, le ptyalisme et une respiration bruyante. Une élévation de la bilirubine et de l'alanine aminotransférase et une baisse de la phosphatase alcaline ont également été observées. Une augmentation du poids du foie liée à la dose s'est manifestée chez les deux sexes. Le foie est clairement un organe cible pour la toxicité. La cholangite/péricholangite observée indique une sécrétion du composé ou de ses métabolites dans le canal cholédoque.

Génotoxicité : L'aminolévulinate méthylique n'a eu aucun effet génotoxique dans le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique. L'aminolévulinate méthylique n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamster chinois, en présence ou en l'absence de lumière. Le résultat du test du micronoyau *in vivo* chez le rat a également été négatif.

Il y avait des indices de cytotoxicité dans la tendance à la baisse du nombre de cellules dépendante de la dose. De plus, des effets phototoxiques ont été observés à des doses de lumière plus élevées. Le rôle de la photoactivation dans le test du micronoyau n'a pas pu être exploré en raison de l'inaccessibilité du fémur du rat à la lumière photoactivante. Dans l'étude du micronoyau *in vivo*, aucun signe clinique n'a été relevé à 250 mg/kg/jour; toutefois, les signes suivants sont apparus aux doses de 500 et 1000 mg/kg/jour : respiration irrégulière, horripilation et démarche instable. À la dose de 1000 mg/kg/jour, on a relevé également une prostration, des convulsions, une exophtalmie, un ptialisme, un larmolement et une posture voûtée.

Tableau 3-3 : Études de génotoxicité

Type d'étude	Voie d'administration; schéma posologique	Forme posologique (véhicule)	Dose
Test d'Ames	<i>in vitro</i> ; dose unique	Crème (eau purifiée)	<u>De 8 à 5000 µg/plaque</u>
Test d'Ames	<i>in vitro</i> avec photoactivation; dose unique	Crème (eau purifiée)	<u>De 5 à 5000 µg/plaque</u>
Aberrations chromosomiques – cellules ovariennes de hamster chinois	<i>in vitro</i> avec photoactivation; dose unique	Crème (eau purifiée)	<u>En µg/ml : de 24,45 à 1816</u>
Induction du micronoyau	IV; une fois par jour pendant 2 jours consécutifs	Crème (eau purifiée)	En mg/kg : 250 500 1000

Tolérance locale : Dans les études de tolérance locale (tableau 3-4), il n'y a eu aucune indication de toxicité systémique après une application dermique unique ou répétée de crème d'aminolévulinate méthylique. On n'a fait aucune constatation imprévue lors de l'examen macroscopique et histologique de la nature des lésions locales après un traitement dermique unique ou répété. De plus, les lésions cutanées ont semblé guérir après des traitements répétés.

Les échantillons et les analyses pharmacocinétiques n'ont montré aucune exposition systémique après un traitement unique, mais une exposition systémique possible après quatre applications répétées successives. Les résultats de l'étude d'irritation oculaire ont montré que l'exposition oculaire accidentelle ne provoque pas d'effets indésirables graves.

Tableau 3-4 : Études de tolérance locale

Espèce	Voie d'administration; schéma posologique	Dose (% P-1202* dans la crème)	Durée d'exposition	Photoactivation (J/cm ²)	Nombre d'animaux et sexe
Rat	Topique avec photoactivation; dose unique	20	<u>12</u>	100	11 M, 11 F
		20	<u>12</u>	200	11 M, 11 F
		2	<u>12</u>	100	11 M, 11 F
		20	<u>36</u>	100	11 M, 11 F
Rat	Topique avec photoactivation; quatre doses répétées	20	24	0	10 M, 10 F
		2	24	100	10 M, 10 F
		10	24	100	10 M, 10 F
		20	24	100	10 M, 10 F
Cochon nain	Topique avec photoactivation; quatre doses répétées	20	3	75 75	4 M, 4 F 4 M, 4 F
Lapin	Oculaire; dose unique	~7 mg/kg	-		2 M, 1 F 3 M 2 M, 1 F

* P-1202 est le chlorhydrate de méthyl-5-aminolévulinate

Étude de sensibilisation cutanée : Une injection intradermique de crème d'aminolévulinate méthylique à 10 à 60 % (p/v) a produit une réponse positive, indiquant une sensibilisation cutanée (hypersensibilité de contact retardée) chez 13 des 20 cobayes testés.

Potentiel cancérigène ou cocancérigène : Aucune étude à long terme évaluant le potentiel cancérigène de l'aminolévulinate méthylique n'a été menée.

Toxicité pour la reproduction Une dose topique maximale chez l'humain de 2 g de METVIX (168 mg/g d'aminolévulinate méthylique) contenant 420 mg de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique, correspondant à 7 mg/kg, soit 259 mg/m² pour un patient de 60 kg, et une absorption systémique maximale de 1 % ont été utilisées pour calculer l'exposition systémique chez l'humain en multiples de la dose chez l'animal.

Une étude de fertilité a été menée chez des rats mâles et femelles avec des doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique allant jusqu'à 500 mg/kg/jour (3000 mg/m², soit 1158 fois la dose topique maximale chez l'humain). Les mâles ont été traités pendant quatre semaines avant l'accouplement et pendant cinq autres semaines par la suite. Les femelles ont été traitées pendant deux semaines avant l'accouplement puis jusqu'au jour 6 de la gestation. Aucun effet lié au traitement sur la fertilité et la capacité d'accouplement n'a été observé dans cette étude. Des études de toxicité sur le développement ont été menées chez des rates gravides par injection de doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique jusqu'à 700 mg/kg/jour, du jour 6 au jour 16 de la gestation. On n'a relevé aucun effet lié au traitement sur le poids corporel fœtal, la proportion des sexes, les malformations et variations externes, les anomalies du squelette et le degré d'ossification. Seule une légère augmentation, non significative, de la mortalité embryonnaire précoce a été notée dans le groupe 700 mg/kg/jour comparativement au groupe témoin. La DSENO (dose sans effet nocif observé) pour le fœtus était de 350 mg/kg/jour d'aminolévulinate méthylique chez les rates gravides (2100 mg/m², soit 811 fois la dose topique maximale chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

Des études de toxicité sur le développement ont également été menées chez des lapines gravides par injection de doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique jusqu'à 200 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de la gestation. Un poids corporel fœtal légèrement inférieur et une incidence accrue de fœtus présentant un rattachement ou une fusion entre l'os malaire et la mandibule, des côtes surnuméraires, une ossification incomplète des os du crâne et d'autres anomalies de l'ossification ont été notés dans le groupe ayant reçu la forte dose (200 mg/kg/jour) par comparaison au groupe témoin. La DSENO pour le fœtus était de 100 mg/kg/jour d'aminolévulinate méthylique chez les lapines gravides (1200 mg/m², soit 463 fois la dose topique maximale chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

Dans l'étude de toxicité sur le développement prénatal et postnatal chez des rates traitées par doses intraveineuses d'aminolévulinate méthylique jusqu'à 500 mg/kg/jour du jour 6 de la gestation au jour 24 de la lactation, il n'y a eu aucun effet lié au traitement sur la taille de la portée, la mortalité des ratons, le poids des ratons et la performance postérieure au sevrage des animaux F1, y compris la capacité de développement et de reproduction. On a relevé seulement une durée légèrement plus longue de la gestation dans les groupes recevant 250 et 500 mg/kg/jour. La DSENO était de 125 mg/kg/jour de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylique (750 mg/m², soit 290 fois la dose topique maximale chez l'humain, basée sur des comparaisons en mg/m² et une absorption systémique maximale d'environ 1 %).

RÉFÉRENCES

BATH, FJ., BONG, J., PERKINS, W., WILLIAMS, HC. « Interventions for basal cell carcinoma of the skin », *Cochrane Database Syst Rev.*, 2003; CD003412.

DRAKE, LA. et al. « Guidelines of care for- actinic keratoses. », *Am Acad Dermatol.*, 1995, 32, p. 95-98.

FRITSCH, C., GOERZ, G., RUZICKA T. « Photodynamic therapy in dermatology. », *Arch Dermatol.*, 1998, 134, p. 207-214.

FRITSCH, CB., HOMEY, W., STAHL, PL. et al. « Preferential relative porphyrin enrichment in solar keratoses upon topical application of aminolevulinic acid methylester. », *Photochem Photobiol.*, 1998, 68, p. 218-221.

GAULLIER, JM., BERG, K., PENG, Q. et al. « Use of 5-aminolevulinic acid esters to improve photodynamic therapy on cells in culture », *Cancer Research*, 1997, 57, p. 1481-1486.

GEDERAAS, OA., HOLROYD, A., BROWN, SB., VERNON, D., MOAN, J., BERG, K. « 5-aminolevulinic acid methyl ester transport on amino acid carriers in a human colon adenocarcinoma cell line. », *Photochem Photobiol.*, 2001, 73, p. 164-169.

GOLDBERG, LH. « Basal cell carcinoma », *Lancet*, 1996, 347, p. 663-67.

HOGAN, DJ., TO, T., GRAN, L. et al. « Risk factors for basal cell carcinoma. », *Int J Dermatol.*, 1989, 28, p. 591-4.

JEFFES, EW., MCCULLOUGH, JL., WEINSTEIN, GD. et al. « Photodynamic therapy of actinic keratosis with topical 5-aminolevulinic acid. », *Arch Dermatol.*, 1997, 133, p. 727-732.

KLOEK, J., BEIJERSBERGEN VAN HENEGOUWEN, GMJ. « Prodrugs of 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy. », *Photochem Photobiol.*, 1996, 64, p. 994-1000.

KUIJPERS, DIM., THISSEN, MRTM., NEUMANN, MHA. « Basal Cell Carcinoma: Treatment options and prognosis, a scientific approach to a common malignancy », *Am J Clin Dermatol.*, 2002, 3, p. 247-259.

LACOUR, J-P., ULRICH, C., GILABERTE, Y. et al. « Daylight photodynamic therapy with methyl aminolevulinate cream is effective and nearly painless in treating actinic keratoses: a randomised, investigator-blinded, controlled, phase III study throughout Europe. », *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2015, p. 1-7.

LEFFELL, DJ., FITZGERALD, DA. Chapitre 81, « Basal Cell Carcinoma », *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, cinquième éd., 1999, publié par McGraw-Hill.

MARTIN, A., TOPE, WD., GREVELINK, JM. et al. « Lack of selectivity of protoporphyrin IX fluorescence for basal cell carcinoma after topical application of 5-aminolevulinic acid: implications for photodynamic treatment. », *Arch Dermatol Res.*, 1995, 287, p. 665-674.

MCCORMACK, CJ., KELLY, J., DOREVITCH, AP. « Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. », *Arch Dermatol.*, 1997, 133, p. 593-596.

MILLER, SJ. MORESI, JM. Chapitre 109, « Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma », *Dermatology*. Bologna, JL., Jorizzo, JL., Rapini, RP., éd. Publié par Mosby, 2003.

MOAN, J., HØYDALSVIK, E., PENG, Q., MA, LW., WARLOE, T., HEYERDAHL, H.

« Measurements of sensitizer fluorescence in patients by means of an ordinary fluorescence spectrometer. », *Proceedings of the International Society for Optical Engineering vol. 2371, 5th International Photodynamic Association Biennial Meeting*. ISBN 0-8194-1716-5, 1985.

MORA, RG., ROBBINS, P. « Basal cell carcinomas in the centre of the face: special diagnostic, prognostic and therapeutic considerations. », *J Dermatol Surg Oncol.*, 1978, 4, p. 315-321.

NOODT, BB., BERG, K., STOKKE, T., PENG, Q., NESLAND, JM. « Apoptosis and necrosis induced with light and 5-aminolevulinic acid-derived protoporphyrin IX. », *Br J Cancer*, 1996, 74, p. 22-29.

ORMROD, D., JARVIS, B. « Topical aminolevulinic acid HCL photodynamic therapy. », *Am J Clin Dermatol.*, 2000, 1, p. 133-139.

PENG, Q., BERG, K., MOAN, J., KONGSHAUG, M., NESLAND, JM. « 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: principles and experimental research », *Photochem Photobiol* 1997, 64, p. 994-1000.

PENG, Q., MOAN, J., WARLOE, T. et al. « Build-up of esterified aminolevulinic-acid-derivative-induced porphyrin fluorescence in normal mouse skin. », *J Photochem Photobiol B Biol.*, 1996, 34, p. 95-96.

RUBEL, DM., SPELMAN, L., MURRELL, DF. et al. « Daylight PDT with methyl aminolevulinate cream as a convenient, similarly effective, nearly painless alternative to conventional PDT in actinic keratosis treatment: a randomised controlled trial. », *Br J Dermatol.*, 2014, 171, p. 1164-1171.

SCOTT, MA., HOPPER, C., SAHOTA, R. et al. « Fluorescence photodiagnostics and photobleaching studies of cancerous lesions using ratio imaging and spectroscopic techniques. », *Lasers Med Sci.*, 2000, 15, p. 63-72.

SWANSON, NA. « Moh's surgery », *Arch Dermatol.*, 1983, 119, p. 761-773.

SØRENSEN, R., IANI, V. MOAN, J. « Kinetics of photobleaching of protoporphyrin IX in the skin of nude mice exposed to different fluence rates of red light. », *Photochem Photobiol.*, 1998, 68, p. 218-221.

TARSTEDT, M., ROSDAHL, I., BERNE, B. et al. « A randomized multicenter study to compare two treatment regimens of topical methyl aminolevulinate (Metvix[®])-PDT in actinic keratosis of

the face and scalp. », *Acta Derm Venereol.*, 2005, 85, p. 424-428.

TELFER, NR., COLVER, GB., BOWERS, PW. « Guidelines for the management of basal cell carcinoma », *Br J Dermatol.*, 1999, 141, p. 415-423.

THORNLEY, KF., WOOD, RA. « (¹⁴C)-P-1202 Cream: Rates of penetration through human and rat skin using a static *in vitro* system. », *PhotoCure ASA Internal Report 1999*.

UEHLINGER, P., ZELLWEGER, M., WAGNIERS, G., JUILLERAT-JEANNERET, L., VAN DER BERGH, H., LANGE, N. « 5- Aminolevulinic acid and its derivatives: physical chemical properties and protoporphyrin IX formation in cultured cells. », *J Photochem Photobiol. B. Biol.*, 2000, 54, p. 72-80.

WARLOE, T., PENG, Q., HEYERDAHL, H. et al. « Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid induced porphyrins and DMSO/EDTA for basal cell carcinoma. », *SPIE*, 2371, p. 226-235.

I

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**Pr METVIX®
crème topique
d'aminolévulinate
méthylque**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de METVIX pour la vente au Canada et qui s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de METVIX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation de ce médicament :

METVIX est une crème d'ordonnance utilisée dans le cadre d'une luminothérapie pour traiter :

- des tumeurs cutanées sur le visage et le cuir chevelu appelées kératoses actiniques (KA). METVIX n'est utilisé que pour les lésions de KA fines et non pigmentées. Les lésions cutanées de KA sont pré-cancéreuses.
- le carcinome basocellulaire superficiel primitif (un cancer de la peau). METVIX N'EST PAS utilisé pour les lésions localisées sur la zone H du visage, c.-à-d. les oreilles, le nez, la lèvre supérieure, les yeux et les tempes.

La crème METVIX est utilisée dans le cadre d'une luminothérapie avec une source lumineuse à diode électroluminescente (DEL) rouge (pour les KA et le cancer de la peau) ou avec la lumière du jour (pour les KA seulement).

Mode d'action du médicament :

L'ingrédient actif de METVIX, l'aminolévulinate méthylque, est un agent sensible à la lumière. Après l'application de METVIX sur la peau, il s'accumule dans les lésions.

Lorsque les lésions de la peau sont exposées à la lumière (thérapie photodynamique), le médicament réagit avec l'oxygène et forme une substance chimique qui détruit les cellules précancéreuses et cancéreuses.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas METVIX si :

- vous êtes allergique à l'aminolévulinate méthylque, à un des ingrédients de METVIX ou aux porphyrines
- vous êtes allergique à l'huile d'arachide ou à l'huile d'amande. METVIX contient de l'huile d'arachide et de l'huile d'amande
- vous avez une photosensibilité de la peau ou une porphyrie
- vous avez un cancer basocellulaire sclérodermiforme (type de cancer basocellulaire)

Ingrédient médicamenteux :

chlorhydrate d'aminolévulinate méthylque

Ingrédients non médicamenteux :

Monostéarate de glycéryle, alcool cétoestéarylique, stéarate polyoxyéthylénique, cholestérol, alcool oléylique, glycérol, paraffine blanche molle, myristate d'isopropyle, huile d'arachide, huile d'amande raffinée, édétate disodique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle et eau purifiée.

Forme posologique :

La crème METVIX, 168 mg/g d'aminolévulinate méthylque (sous forme de chlorhydrate d'aminolévulinate méthylque), est offerte en tube d'aluminium de 2 grammes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **Le traitement par luminothérapie avec METVIX doit être administré par un médecin formé à son utilisation.**
- **Évitez tout contact de METVIX avec les yeux et les muqueuses.**
- **Les patients atteints de carcinome basocellulaire superficiel doivent recevoir un suivi régulier de la zone traitée.**
- **L'efficacité à long terme de METVIX pour le traitement du carcinome basocellulaire superficiel n'a pas été établie.**

AVANT de recevoir le traitement avec METVIX, dites à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si METVIX peut porter atteinte à l'enfant à naître.
- vous allaitez. De nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain. On ne sait pas si METVIX passe dans le lait et si cela peut porter atteinte à votre bébé.
- vous êtes allergique aux noix ou aux arachides.
- vous avez ou avez eu un cancer de la peau ou d'autres tumeurs cutanées sur le corps.
- vous avez des problèmes de saignement, car les patients ayant ces problèmes n'ont pas fait l'objet d'une étude.
- vous présentez une hypertension artérielle. La douleur associée au traitement par METVIX pourrait entraîner une augmentation de votre pression artérielle.
- vous êtes traités aux rayons ultraviolets (UV) (p. ex., lit de bronzage, photothérapie pour un autre trouble cutané).

METVIX en combinaison avec une source lumineuse DEL rouge (pour les KA ou le cancer de la peau)

Après l'application de METVIX, vous devez protéger la zone traitée avec un pansement spécial pendant les trois heures précédant la luminothérapie. Évitez l'exposition de la zone à la lumière naturelle ou artificielle et protégez-la des températures froides. Après le traitement à la lumière, les zones traitées doivent être recouvertes et protégées de la lumière du soleil naturelle ou artificielle pendant au moins 48 heures.

Si vous ne pouvez pas recevoir le traitement à la lumière après l'application de METVIX, le professionnel de la santé rincera la zone pour enlever la crème. Protégez la zone d'application de METVIX de la lumière naturelle et artificielle pendant au moins 48 heures.

METVIX en combinaison avec la lumière du jour (pour les KA seulement)

Si vous êtes traité pour des KA, votre médecin peut choisir d'utiliser METVIX avec la lumière du jour. Le traitement par METVIX en combinaison avec la lumière du jour peut être utilisé si les conditions météorologiques (idéalement entre 10 °C et 35 °C) permettent un séjour extérieur confortable pendant 2 heures. S'il pleut ou neige, ou s'il y a risque de pluie ou de neige, le traitement par METVIX avec lumière du jour ne doit pas être utilisé. La lumière du jour peut ne pas suffire pour le traitement avec METVIX de novembre à mars.

Si vous n'êtes pas en mesure d'aller à l'extérieur comme prévu après avoir quitté le bureau de votre médecin, vous devez retirer la crème METVIX à l'aide d'eau et de savon. Protégez la zone d'application de METVIX de la lumière naturelle et artificielle pendant au moins 48 heures.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne sait pas si METVIX et d'autres médicaments peuvent interagir entre eux. Il est possible que d'autres médicaments sensibles à la lumière, lorsqu'on les utilise en même temps que METVIX, aggravent certains effets secondaires de METVIX, surtout les réactions cutanées, en cas d'exposition à la lumière (photosensibilité). Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et

sans ordonnance, les vitamines et les suppléments à base d'herbes médicinales.

Les interactions avec des cosmétiques, comme les savons et les hydratants, et avec les écrans solaires n'ont pas été étudiées.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

METVIX en combinaison avec une source lumineuse DEL rouge (pour les KA ou le cancer de la peau) Pour le cancer de la peau, le traitement consiste en deux séances, espacées de sept jours.

Pour les KA, le traitement consiste en une séance.

Chaque séance de traitement comprend les étapes suivantes :

1. Préparer la lésion – on nettoie la lésion (zone à traiter) à la curette pour éliminer les croûtes et les squames.
2. Appliquer la crème METVIX sur la lésion.
3. Appliquer le pansement – la lésion est recouverte d'un pansement spécial pendant trois heures. Évitez d'exposer la région traitée à la lumière naturelle ou artificielle et protégez-la des températures froides.
4. Retirer la crème – le pansement spécial est retiré et la région traitée est rincée avec une solution saline pour enlever la crème restante.
5. Luminothérapie avec DEL rouge – la lésion est traitée à la lumière rouge pendant environ 10 minutes; il faut porter des lunettes protectrices durant le traitement.

On peut traiter plusieurs lésions à la fois et utiliser un maximum de 2 grammes de METVIX par séance.

Votre médecin devra vous voir après trois mois pour déterminer si le traitement a réussi pour vous.

Lors du bilan à trois mois, deux séances de traitement supplémentaires (pour le cancer de la peau) ou une séance de traitement supplémentaire (pour les KA) des lésions seront envisagées au besoin.

METVIX en combinaison avec la lumière du jour (pour les KA seulement)

Vous recevrez un traitement de METVIX en combinaison avec la lumière du jour.

Le traitement par METVIX en combinaison avec la lumière du jour peut être utilisé si les conditions météorologiques (idéalement entre 10 °C et 35 °C) permettent un séjour extérieur confortable pendant 2 heures. S'il pleut ou neige, ou s'il y a risque de pluie ou de neige, le traitement par METVIX avec lumière du jour ne doit pas être utilisé.

Chaque séance de traitement par METVIX avec la lumière du jour comprend les étapes suivantes :

1. Appliquer l'écran solaire : Un écran solaire est appliqué sur toutes les zones exposées au soleil, y compris les zones de traitement. L'écran solaire utilisé doit offrir une protection contre le soleil (FPS 30 ou plus) et ne doit pas comprendre de filtres physiques comme le dioxyde de titane, l'oxyde de zinc ou l'oxyde de fer. Seuls les écrans solaires avec filtres chimiques doivent être utilisés. Votre médecin vous recommandera un écran solaire.
2. Préparer la lésion : Lorsque l'écran solaire est sec, on nettoie la lésion (zone à traiter) à la curette pour éliminer les croûtes et les squames.
3. Appliquer la crème METVIX sur la lésion. La zone traitée doit être découverte.
4. Thérapie par lumière du jour : Vous devez aller à l'extérieur immédiatement après l'application de la crème METVIX, ou au plus tard 30 minutes après l'application. Une fois à l'extérieur, vous devez demeurer pendant 2 heures continues en pleine lumière du jour et éviter d'aller à l'intérieur. Les jours de soleil, si vous n'êtes pas confortable en plein soleil, vous pouvez vous installer à l'ombre. Assurez-vous que la zone traitée est continuellement exposée à la lumière du jour et qu'elle n'est pas couverte par des vêtements. Il est important de respecter ces instructions pour veiller à la réussite du traitement et éviter la douleur pendant l'exposition à la lumière du jour.

5. Retirer la crème METVIX : Après votre exposition de deux heures à la lumière du jour, vous devez retirer la crème METVIX à l'aide d'eau et de savon.

On peut traiter plusieurs lésions à la fois et utiliser un maximum de 2 grammes de METVIX par séance.

Votre médecin devra vous voir après trois mois pour déterminer si le traitement a réussi pour vous. Lors du bilan à trois mois, un traitement supplémentaire des lésions sera envisagé au besoin.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage de METVIX n'a pas été signalé. Il n'existe aucune information sur le surdosage de lumière suivant l'application de METVIX.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un praticien des soins de santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

Dose oubliée :

Si vous manquez une séance de votre traitement prévu, ou une étape d'une séance de traitement, communiquez avec le cabinet de votre médecin pour obtenir des conseils.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La majorité des effets secondaires sont des réactions qui se limitent à la zone de la lésion, survenant pendant et immédiatement après le traitement à la lumière, et n'exigeant pas de traitement. Les effets secondaires très courants de METVIX dans le cadre d'une thérapie photodynamique (avec une lumière DEL rouge) comprennent les réactions cutanées suivantes au niveau de la zone traitée :

- sensation de brûlure
- rougeurs
- douleur
- picotements
- enflure
- formation de croûtes, desquamation, cloques, saignement, démangeaisons, ulcérations
- infection

Les effets secondaires pour l'utilisation de METVIX en combinaison avec la lumière du jour sont semblables à ceux en combinaison avec une DEL rouge. Toutefois, la douleur et les sensations cutanées désagréables sont moins intenses avec la lumière du jour qu'avec la DEL rouge.

Dites à votre médecin si vous présentez l'un de ces effets secondaires. Votre fournisseur de soins de santé devrait pouvoir vous donner des conseils sur la façon de traiter ces réactions selon les traitements standards pour ce genre de réactions cutanées.

Ces réactions disparaissent en général dans les dix jours suivant le traitement. Les rougeurs peuvent durer jusqu'à un mois. Si une de vos réactions cutanées s'aggrave, devient grave ou dure plus de trois semaines, communiquez avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet		Communiquez avec votre médecin	
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
Courant	inconfort cutané	✓	
	rougeurs	✓	
	desquamation	✓	
	mal de tête	✓	
Peu courant	formation de croûtes	✓	
	cloques	✓	
	enflure de la peau	✓	
	enflure des paupières	✓	
	enflure du visage	✓	
	resserrement de la gorge		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de METVIX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Entreposer au réfrigérateur, à une température entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Utiliser le contenu dans un délai de 28 jours après l'ouverture.

Le produit ne doit pas être utilisé après 24 heures sans réfrigération. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la Déclaration des effets indésirables ou des incidents liés aux matériels médicaux (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour obtenir des renseignements sur la façon de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer un exemplaire de ce document et la monographie complète du produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, sur le site : <http://www.galderma.ca> ou en communiquant avec le promoteur, Galderma Canada Inc., au : 1 800 467-2081 Le présent dépliant a été préparé par Galderma Canada inc.

Dernière révision : 17 mai 2019