

1	Promoteur : CHU de Limoges	
2	Dénomination du(des) médicament(s) expérimental(aux) : METIVIXIA	
3	Dénomination de la (des) substance(s) active(s) : Acide 5-aminolévulinique	
4	Titre complet de la recherche : DaylightPDT : Daylight PDT + Metvixia* versus PDT conventionnelle + Metvixia* dans le traitement des Kératoses actiniques de grade I et II du cuir chevelu : Essai de phase III	
5	Investigateur(s) <sup>1</sup> : <p style="margin-left: 40px;">BEDANE Christophe (Investigateur Principal)  SOUYRI Nicole  ENESCU-FLORICA Elena-Cécilia  ASSIKAR Safae</p>	
6	Lieux de recherche et centres <sup>2</sup> : CHU de Limoges	
7	Publications <sup>3</sup> : en cours	
8	Durée de la recherche :	9. Phase d'expérimentation clinique :
8.1	- date de la première inclusion : 25/03/2015	III
8.2	- date de la fin de participation de la dernière personne incluse dans la recherche : 22/12/2016	
10	<p><b>Objectif principal et objectifs secondaires de la recherche :</b></p> <p>Principal : Evaluation de l'efficacité clinique du traitement par daylight PDT (DPDT) en comparaison avec un traitement par PDT conventionnelle (CPDT) en lumière bleue sur les Kératoses actiniques (KA) de grade I ou II, à 3 mois post traitement.</p> <p><b>Objectifs secondaires :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.- la tolérance des traitements (questionnaire et évaluation de la douleur),</li> <li>2. efficacité clinique à 1 mois et 6 mois post traitement (taux de disparition)</li> <li>3. taux d'apparition de nouvelles kératoses à 1 mois, 3 mois et 6 mois</li> <li>4. relation éventuelle entre l'efficacité du traitement à 1 mois, 3 mois et 6 mois en fonction de la dose de lumière reçue</li> </ol>	

<sup>1</sup> Si la recherche est multicentrique, indiquer le ou les noms des investigateurs coordonnateurs et le nombre total d'investigateurs.

<sup>2</sup> Indiquer le nombre de lieu(x) de recherches et de centres (s'il diffère du nombre de lieux).

<sup>3</sup> Préciser dans l'ordre : le nom des auteurs, le titre de la publication, le nom de la revue, l'année, le numéro du tome, les pages concernées.

11	<p><b>Méthodologie de la recherche<sup>4</sup>:</b></p> <p>Prospective, comparative de non infériorité, randomisée et ouverte</p> <p>Le patient est son propre témoin. Le côté du cuir chevelu traité par Daylight-PDT ou Conventionnel-PDT est randomisé.</p>
12	<p>Nombre de personnes s'étant prêtées à la recherche :26</p> <p>12.1 - nombre de personnes prévues : 26</p> <p>12.2 - nombre de personnes analysées : 26</p>
13	<p><b>Condition médicale ou pathologie étudiée et principaux critères d'inclusion et de non inclusion :</b> Condition médicale Kératoses actiniques</p> <p>Critères d'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient au moins 18 ans,</li> <li>• Au moins 10 KA du scalp de grade I ou II dont au moins 5 KA dans chaque moitié du scalp,</li> <li>• Patient affilié à un régime de sécurité sociale,</li> <li>• Consentement éclairé signé.</li> </ul> <p>Critères de non inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient ayant utilisé des moyens physiques de destruction de leurs KA durant le mois précédent (cryothérapie, traitement chimique, laser, ...)</li> <li>• Antécédent de porphyrie, de photosensibilisation, de photodermatose,</li> <li>• Utilisation de dermocorticoïdes, d'alpha hydroxylase ou de rétinoïdes topiques dans les 2 semaines précédentes,</li> <li>• Patient avec traitement photosensibilisant (psoralène, rétinoïdes, tétracyclines, ...), chimiothérapie ou immunothérapie dans les 2 mois précédant l'étude,</li> <li>• Présence de lésion pigmentée suspecte d'un mélanome dans la zone d'irradiation,</li> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (incluant l'huile d'arachide),</li> <li>• Carcinome basocellulaire sclérodermiforme ou Carcinome basocellulaire nodulaire ou Carcinomes intraépithéliaux muqueux (Bowen muqueux) présent sur la zone traiter,</li> <li>• Femme enceinte ou allaitante,</li> </ul>
14	<p><b>Médicament(s) expérimental(aux) étudié(s)<sup>5</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots) :</b></p> <p>METIVIXIA, pommade</p> <p>N° lots : 9411, 10326</p>
15	<p>Durée du traitement<sup>6</sup> : 1 application</p>
16	<p>Médicament(s) expérimental(aux) de référence<sup>7</sup> (dénomination, dose, voie d'administration et numéros de lots), le cas échéant : NEANT</p>

<sup>4</sup> Préciser notamment si la recherche comporte un tirage au sort, si elle est comparative, en ouvert, en simple insu, en double insu, à groupes parallèles, en plan croisé, les types de comparateurs utilisés.

<sup>5</sup> Répéter la section si la recherche porte sur plusieurs médicaments expérimentaux étudiés.

<sup>6</sup> Préciser, le cas échéant, pour chaque médicament expérimental étudié, la durée maximale de traitement pour la personne qui s'est prêtée à la recherche.

<p>17</p> <p>17.1</p> <p>17.2</p>	<p><b>Critère(s) d'évaluation :</b></p> <p>- d'efficacité :</p> <p>Critère principal : le nombre de Kératoses actiniques disparues à 3 mois</p> <p>Critères secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le taux de disparition à 1 mois et 6 mois (par rapport au calque de la visite d'inclusion)</li> <li>le taux d'apparition de nouvelles kératoses à 1 mois et à 6 mois (nouvelles KA apparues).</li> <li>la relation entre dose de lumière du jour reçue, mesurée par le luxmètre porté par le patient au moment de l'exposition à la lumière du jour, et l'efficacité clinique en termes de taux de disparition et de récurrence, à 1 mois, 3 mois et 6 mois-</li> </ul> <p>- de sécurité</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Décrire les EI en fonction de leur causalité, de leur gravité et de leur intensité ainsi que le délai de survenue du 1er EI pour chaque patient selon les modalités ci-dessus. Cette analyse est réalisée par l'UVEC.</li> <li>Comparer la douleur ressentie après chaque traitement évaluée par EVA</li> </ul>																				
<p>18</p>	<p><b>Analyses statistiques :</b></p> <p>Les analyses statistiques ont été réalisées par le CEBIMER du CHU de Limoges au moyen du logiciel SAS V9.3 (SAS Institute Cary, NC). Le degré de signification retenu pour l'ensemble des analyses est fixé à 0,05. Les analyses sont conduites selon les recommandations CONSORT Statements révisées de 2010.</p> <p><b>A- Critère de jugement principal</b></p> <p>L'analyse principale consiste à évaluer l'efficacité de la D-PDT par rapport à la C-PDT en termes de KA à disparues à 3 mois par rapport à l'inclusion.. La différence brute de KA disparues entre les deux traitements est calculée de la façon suivante :</p> $différenceM3 = nbDPKAdispM3 - nbCPKAdispM3$ <table border="1" data-bbox="193 1675 1469 1839"> <thead> <tr> <th>Modalités</th> <th>Moyenne ± SD (n) [Min ; Max]</th> <th>Médiane (Q1 ; Q3)</th> <th>[IC 95%] moyenne</th> <th>P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>nbDPKAdispM3</td> <td>19.6 ± 6.0 (N = 26) [12.0 ; 36.0]</td> <td>19.0 (15.0 ; 23.0)</td> <td>[17.1 ; 22.0]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>nbCPKAdispM3</td> <td>20.0 ± 6.9 (N = 26) [10.0 ; 34.0]</td> <td>18.0 (15.0 ; 26.0)</td> <td>[17.2 ; 22.8]</td> <td></td> </tr> <tr> <td>différenceM3</td> <td>-0.5 ± 6.2 (N = 26) [-20.0 ; 8.0]</td> <td>0.5 (-3.0 ; 4.0)</td> <td>[-3.0 ; 2.1]</td> <td>0.8460</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>B- Critères de jugement secondaires</b></p> <p><b>1- Tolérance</b></p>	Modalités	Moyenne ± SD (n) [Min ; Max]	Médiane (Q1 ; Q3)	[IC 95%] moyenne	P-value	nbDPKAdispM3	19.6 ± 6.0 (N = 26) [12.0 ; 36.0]	19.0 (15.0 ; 23.0)	[17.1 ; 22.0]		nbCPKAdispM3	20.0 ± 6.9 (N = 26) [10.0 ; 34.0]	18.0 (15.0 ; 26.0)	[17.2 ; 22.8]		différenceM3	-0.5 ± 6.2 (N = 26) [-20.0 ; 8.0]	0.5 (-3.0 ; 4.0)	[-3.0 ; 2.1]	0.8460
Modalités	Moyenne ± SD (n) [Min ; Max]	Médiane (Q1 ; Q3)	[IC 95%] moyenne	P-value																	
nbDPKAdispM3	19.6 ± 6.0 (N = 26) [12.0 ; 36.0]	19.0 (15.0 ; 23.0)	[17.1 ; 22.0]																		
nbCPKAdispM3	20.0 ± 6.9 (N = 26) [10.0 ; 34.0]	18.0 (15.0 ; 26.0)	[17.2 ; 22.8]																		
différenceM3	-0.5 ± 6.2 (N = 26) [-20.0 ; 8.0]	0.5 (-3.0 ; 4.0)	[-3.0 ; 2.1]	0.8460																	

- Liste des EI survenus entre la date de signature du consentement et la date de première prise du traitement expérimental :

Evènements indésirables (EI) :

- Evènements indésirables graves (EIG)

- **Analyse de la douleur ressentie après chaque traitement :**

L'analyse consiste à comparer la douleur ressentie après la D-PDT par rapport à après la C-PDT en termes d'EVA.

L'analyse consiste donc à comparer à 0 la différence d'EVA ressentie après traitement par D-PDT puis C-PDT (dEVA).

## **2- Efficacité clinique à M1 et M6**

**A M1 :** L'analyse consiste à comparer à 0 la différence) du taux de KA disparues à M1 par rapport à l'inclusion après D-PDT puis après C-PDT.

**A M6 :** L'analyse consiste à comparer à 0 la différence du taux de KA disparues à M6 par rapport à l'inclusion après D-PDT puis après C-PDT..

## **3- Efficacité sur les nouvelles KA à M1, M3 et M6**

**A M1 :** L'analyse consiste à évaluer l'efficacité de la D-PDT par rapport à la C-PDT en termes de KA à apparues à 1 mois par rapport à l'inclusion.. La différence brute de KA apparues à M1 entre la D-PDT et la C-PDT ont été calculées .

**A M3 :** L'analyse consiste à évaluer l'efficacité de la D-PDT par rapport à la C-PDT en termes de KA à apparues à 3 mois par rapport à l'inclusion. La différence brute de KA apparues à M3 entre la D-PDT et la C-PDT ont été calculées.

Aucun test de non infériorité n'a été mené car la marge des 15% n'était plus valable :

**A M6 :** L'analyse consiste à évaluer l'efficacité de la D-PDT par rapport à la C-PDT en termes de KA à apparues à 6 mois par rapport à l'inclusion. La différence brute de KA apparues à M6 entre la D-PDT et la C-PDT ont été calculées.

## 19 **Résumé – conclusions de la recherche**

### 19.1 **Résultats de l'évaluation de l'efficacité**

La réponse à la question principale du protocole est que l'efficacité d'un traitement des KA par D-

PDT n'est pas statistiquement différente à un traitement des KA par C-PDT à M3 avec en moyenne une différence brute du nombre de KA disparues à M3 par rapport à l'inclusion entre la D-PDT et la C-PDT de  $-0,5 \pm 6,2$  avec un intervalle de confiance à 95% de  $[-3,0\% ; 2,1\%]$  avec une p-value = 0,8460.

A M1 et M6, l'efficacité d'un traitement des KA par D-PDT est significativement inférieure à un traitement par C-PDT

Aucune liaison significative n'a été trouvée entre le nombre de KA disparues à M1, M3 et M6 et la dose de lumière reçue lors du traitement par D-PDT

L'EVA ressentie après la D-PDT est significativement inférieure à l'EVA ressentie après la C-PDT ( $p < 0,05$ ). La douleur ressentie après la D-PDT est donc significativement inférieure à celle ressentie après la C-PDT.

#### **Résultats de l'évaluation de la sécurité:**

En ce qui concerne la tolérance, un seul évènement indésirable correspondant à un évènement indésirable grave est apparu au cours de l'étude. Il s'agissait d'un AVC ischémique, apparu 6 semaines après la prise du traitement expérimental et considéré comme sévère et grave par l'investigateur. L'évènement a été résolu sans séquelle. L'investigateur et le promoteur ont considéré qu'il n'était pas raisonnablement lié au traitement expérimental.

#### **En termes d'apparition de nouvelles kératoses :**

A M1 qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne l'apparition de nouvelles KA à M1.

A M3, il y a une différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne l'apparition de nouvelles KA à M3. Il y a significativement plus de récurrence avec la D-PDT qu'avec la C-PDT.

A M6, qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements en ce qui concerne l'apparition de nouvelles KA à M6.

19.2

19.3	<p><b>Conclusion :</b></p> <p>Daylight PDT est une méthode de traitement simple et pratique pour le traitement des Kératoses actiniques.</p> <p>Notre étude ne montre pas de différence d'efficacité entre la D-PDT et la C-PDT 3 mois après leur application pour le traitement de KA de grade I/II mais montre une meilleure tolérance en terme de douleur pour la D-PDT que pour la C-PDT. Le taux de KA disparues est cependant significativement supérieur après le traitement par C-PDT qu'après le traitement par D-DPT à M1 et M6.</p> <p>Il n'y a pas de différence significative entre les deux traitements en ce qui concerne l'apparition de nouvelles KA à M6.</p> <p>Le grand avantage de l'utilisation de la lumière naturelle du jour par rapport aux autres sources lumineuses de PDT est l'absence de douleur, la diminution du temps d'incubation, l'autonomie du patient pour son traitement</p>
20	Date du rapport : 25/05/2018
21	Numéro EudraCT : 2014-003602
22	<p>Date de transmission du rapport : 22/06/2018</p> <p>Signature </p> <p>Nom / qualité : Florence BOSSEWT responsable des projets d'investigation du CHU</p>