

## PICATO<sup>MC</sup> – Kératose actinique

OCTOBRE 2016

**Marque de commerce :** Picato

**Dénomination commune :** Mébutate d'ingénol

**Fabricant :** Leo

**Forme :** Gel topique

**Teneurs :** 0,015 % et 0,05 %

### Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

#### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Picato<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le mébutate d'ingénol est un agent chimiothérapeutique pour usage topique dérivé d'une plante, l'*Euphorbia peplus*. Il est indiqué pour « le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes ». Actuellement, le traitement de la kératose actinique repose sur l'utilisation de thérapies mécaniques, notamment la cryochirurgie, ou de traitements médicamenteux topiques. Ces derniers sont privilégiés lorsque les lésions sont nombreuses ou que la surface à traiter est grande; ils peuvent ou non être associés à la cryothérapie qui cible les lésions plus facilement identifiables. Picato<sup>MC</sup> doit être appliqué sur la zone de traitement (25 cm<sup>2</sup>) une fois par jour, pendant deux ou trois jours, selon la localisation du champ traité. Un autre agent antinéoplasique topique utilisé pour traiter la kératose actinique est inscrit à la section régulière des listes des médicaments, soit le 5-fluorouracile (5-FU) concentré à 5 % (Efudex<sup>MC</sup>). Il s'agit de la troisième évaluation de Picato<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors des évaluations précédentes, l'INESSS n'a pas été en mesure de reconnaître la valeur thérapeutique du mébutate d'ingénol. L'analyse portait notamment sur les résultats d'études cliniques contrôlées (Lebwohl 2012) qui ont démontré que le mébutate d'ingénol est plus efficace qu'un placebo, lorsqu'appliqué sur une surface de 25 cm<sup>2</sup> pour éliminer les lésions de kératose actinique typiques visibles, discrètes, non hyperkératosiques et non hypertrophiques sur le visage, le cuir chevelu, le corps et les membres. Cependant, ces données ne permettaient pas d'en apprécier l'efficacité pour l'indication demandée par le fabricant, soit en cas d'échec ou d'intolérance au fluorouracile. De fait, hormis les résultats d'une méta-analyse en réseau (Gupta 2013) indiquant que le 5-FU pourrait permettre d'atteindre une résolution complète des lésions avec plus de probabilité que le mébutate d'ingénol, il n'existe pas de données permettant de mesurer l'ampleur des bénéfices procurés par le mébutate d'ingénol par

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

rapport à ce dernier. Par ailleurs, les données fournies ne permettaient pas de statuer sur l'efficacité et l'innocuité du mébutate d'ingénol, lorsque utilisé pour plus d'un cycle de traitement. De plus, faute de données sur une superficie plus importante, la surface maximale de traitement selon la monographie de produit est de 25 cm<sup>2</sup>. Cette information s'avère importante puisque selon les experts consultés, la surface à traiter pour la plupart des patients serait davantage de l'ordre de 200 cm<sup>2</sup>.

Parmi les données soumises dans le cadre de la présente évaluation, l'étude de Samorano (2015) a été retenue. Il s'agit d'une étude prospective, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour objectif de comparer la tolérabilité et l'innocuité du mébutate d'ingénol par rapport à celles du 5-FU chez 100 patients souffrant de kératose actinique sur le visage. Leur traitement consiste en l'application du mébutate d'ingénol à la concentration de 0,015 % pendant trois jours consécutifs ou de 5-FU concentré à 5 % appliqué deux fois par jour pendant 4 semaines sur une zone prédéterminée. Le paramètre principal évalué est la réaction locale cutanée mesurée par une échelle ayant pour but d'objectiver la sévérité de la réaction selon 6 effets, soit l'érythème, la desquamation, la formation de croûte, le gonflement, la formation de vésicules ou de pustules et l'ulcération ou l'érosion. L'aire sous la courbe représentant la réaction cutanée locale en fonction du temps est également évaluée. Les principaux résultats de cette étude sont présentés dans le tableau suivant.

#### Principaux résultats de l'étude de Samorano (2015)

Paramètre évalué	Mébutate d'ingénol (n = 50)	5-fluorouracile (n = 50)
Score maximal de réaction cutanée locale (RCL)	10,85 ± 3,12	10,86 ± 3,55
Délai d'atteinte du pic de la RCL (en jours)	4	29
Délai de disparition totale de la RCL (en jours)	15	36
Aire sous la courbe du score de RCL	72,7 ± 19,4	282,1 ± 15,5

a Réaction cutanée locale (RCL) évaluant sur une échelle allant de 0 (aucun effet) à 4 (effet très important) chacun des 6 effets suivants : érythème, desquamation, formation de croûte, gonflement, formation de vésicules ou pustules et érosion ou ulcération. Le score RCL est compris entre 0 et 24.

Cette étude est de qualité méthodologique acceptable considérant son objectif principal qui est d'évaluer la tolérabilité et l'innocuité différentielles des deux produits. La durée de l'étude est adéquate afin d'objectiver adéquatement les réactions cutanées locales. Le devis ouvert est justifié par l'impossibilité de maintenir l'insu en raison des délais respectifs de survenue des réactions cutanées pour chacun des médicaments. Par ailleurs, le paramètre d'évaluation principal est un outil permettant d'évaluer la réaction cutanée locale de façon à s'affranchir des biais dus aux observateurs. Le choix de l'aire sous la courbe représentant la réaction cutanée locale en fonction du temps comme paramètre d'évaluation est toutefois discutable considérant les durées de traitement très différentes des deux produits.

Bien que les résultats montrent que la réaction cutanée locale liée à l'emploi du mébutate d'ingénol est d'intensité similaire à celle provoquée par le 5-FU à 5 %, mais d'une durée moins importante; leur validité externe est limitée, car la durée de traitement avec le 5-FU est rarement de 4 semaines en pratique clinique au Québec. Après 14 jours de traitement, la tolérabilité avec le 5-FU est évaluée et si cette dernière n'est pas acceptable le traitement est cessé. Très rares sont les patients qui utilisent le 5-FU pour plus de 14 ou 21 jours en raison des réactions cutanées locales très importantes qu'il provoque. Ainsi, cette étude laisse penser que l'ampleur

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

de la réaction cutanée locale provoquée par le mébutate d'ingénol pourrait être aussi importante que celle du 5-FU lorsque pris pendant 28 jours, situation rare, car difficilement tolérable pour les patients. En pratique clinique, la réaction cutanée pourrait donc se révéler plus intense que celle avec le 5-FU. Toutefois, sa durée est moins importante avec le mébutate d'ingénol en raison de sa durée de traitement très brève.

### **Besoin de santé**

La kératose actinique est une condition précancéreuse très répandue. Il s'agit d'un facteur de risque de développement de carcinomes à cellules squameuses. Toutefois, le taux de progression vers le carcinome est relativement faible (Green 2015). Actuellement, les patients souffrant de kératose actinique peuvent être traités par des thérapies destructrices mécaniques, notamment la cryochirurgie lorsque les lésions sont localisées ou précoces. Toutefois, bien qu'efficace pour traiter les lésions isolées, la cryochirurgie ne traite pas le champ de cancérisation qui comprend tant les lésions visibles que celles non visibles, et c'est pourquoi elle est associée à un taux de récurrence élevé. Le 5-FU concentré à 5 % a été le premier traitement de champ topique. Il s'administre à raison de deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines. Ce schéma posologique, associé aux effets indésirables importants et prolongés accompagnant son effet (érythème, inflammation, érosions), complexifie l'observance des patients à leur traitement. Ceci est d'autant plus vrai lorsque le patient a reçu un cycle de traitement antérieurement en raison de l'anticipation des effets du médicament. Aucun autre traitement de champ n'est actuellement disponible sur les listes des médicaments. Ainsi, en cas d'intolérance ou d'échec au 5-FU, les patients doivent généralement recourir à des cycles de traitement additionnels à base de ce dernier ou à la cryochirurgie. Donc, il existe actuellement un besoin pour des options de traitement additionnelles efficaces en termes de résolution des lésions de kératose actinique et de réduction des récurrences, et dont le profil d'innocuité est favorable. De plus, la démonstration de la capacité à réduire le risque de cancérisation des traitements de la kératose actinique demeure à faire.

En somme, bien qu'il constitue une option de traitement additionnelle, les données évaluées ne permettent pas de croire que le mébutate d'ingénol comblerait le besoin de santé des personnes souffrant de kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique.

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que le mébutate d'ingénol ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de champ de la kératose actinique.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- L'ampleur de la réaction cutanée locale provoquée par le mébutate d'ingénol semble être aussi importante que celle du 5-FU lorsque pris pendant 28 jours, situation rare, car difficilement tolérable pour les patients. En pratique clinique, la réaction cutanée pourrait donc se révéler plus intense, mais de plus courte durée que celle avec le 5-FU.
- Les données nouvellement fournies ne répondent pas aux préoccupations

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

soulevées antérieurement par l'INESSS, soit l'absence de données comparatives par rapport au 5-FU et à l'incertitude quant à son efficacité, lorsqu'appliqué sur une surface de plus de 25 cm<sup>2</sup>.

- Bien qu'il constitue une option de traitement additionnelle, le mébutate d'ingénol ne comble pas le besoin de santé existant actuellement dans le traitement de la kératose actinique.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Green AC.** Epidemiology of actinic keratosis. *Curr Probl Dermatol* 2015;46:1-7.
- **Gupta KA, Paquet M.** Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013;169(2):250-9.
- **Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et coll.** Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012 ;366(11):1010-9.
- **Samorano LP.** Evaluation of the tolerability and safety of a 0.015% ingenol mebutate gel compared to 5% 5-fluorouracil cream for the treatment of facial actinic keratosis: a prospective randomized trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(9):1822-7.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).