



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### MÉBUTATE D'INGÉNOL (Picato — Leo Pharma Inc.) Indication : kératose actinique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le mébutate d'ingénol aux listes de médicaments.

#### Motifs de la recommandation :

1. On n'avait pas assez de données probantes provenant d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) pour évaluer les avantages cliniques relatifs du mébutate d'ingénol et d'autres médicaments moins coûteux pour le traitement de la kératose actinique (KA).
2. En raison de l'insuffisance des données des quatre ECR présentés (PEP005-014, PEP005-028, PEP005-016 et PEP005-025), on ne peut affirmer que les lésions de KA qui n'ont pas répondu au traitement par le 5-fluorouracil (5-FU) ou qui réapparaissent après le traitement par le 5-FU devraient être traitées par le mébutate d'ingénol.

#### Contexte :

Le mébutate d'ingénol est indiqué pour le traitement topique de la KA non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes. C'est un gel pour application topique à 0,05 % (pour le tronc et les membres) et 0,015 % (pour le visage et le cuir chevelu) présenté en tubes unidoses. Le mébutate d'ingénol doit être appliqué une fois par jour deux jours de suite contre les lésions de KA du tronc et des membres et une fois par jour trois jours de suite contre les lésions de KA du visage et du cuir chevelu.

#### Synthèse des constatations du CCEM

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR sur le mébutate d'ingénol, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats du traitement et les questions d'importance aux yeux des patients atteints de KA.

#### Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation et préparé une présentation conjointe.

- Les options thérapeutiques actuelles ont des effets secondaires nuisibles qui causent un inconfort et réduisent la qualité de vie chez certaines personnes qui reçoivent un traitement contre la KA. En raison de ces effets secondaires, il peut être difficile de terminer le traitement.
- La courte durée du traitement par le mébutate d'ingénol est avantageuse, surtout pour les personnes qui ont du mal à gérer les effets secondaires des traitements de plus longue durée, et pourrait améliorer la fidélité au traitement.
- Les six personnes qui ont relaté leur expérience du traitement par le mébutate d'ingénol de la KA ont signalé que le médicament avait été plus facile à tolérer et plus efficace que les autres traitements qu'elles avaient utilisés.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur quatre ECR à double insu de 57 jours pour lesquels l'excipient avait servi de témoin. Les essais PEP005-014 (N = 255) et PEP005-028 (N = 203) ont évalué l'efficacité du mébutate d'ingénol à 0,05 % pour le traitement de la KA du tronc et des membres. Les essais PEP005-016 (N = 269) et PEP005-025 (N = 278) ont évalué l'efficacité et l'innocuité du mébutate d'ingénol à 0,015 % pour le traitement de la KA du visage et du cuir chevelu. Les sujets de tous les essais retenus devaient présenter de quatre à huit lésions cliniquement visibles et discrètes à l'intérieur d'une zone contigüe de 25 cm<sup>2</sup>.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- guérison complète, soit guérison de toutes les lésions de KA cliniquement visibles dans la zone de traitement cible
- réduction du pourcentage de lésions, soit pourcentage de changement par rapport au départ du nombre total de lésions de KA
- questionnaire Skindex-16, qui évalue l'effet de la maladie cutanée sur la qualité de vie au moyen de trois domaines : symptômes, émotions et fonctionnement
- questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication), qui évalue la satisfaction du patient à l'égard du traitement au moyen de quatre domaines : efficacité, effets secondaires, commodité et satisfaction globale
- réactions cutanées locales, soit gravité des événements cutanés indésirables des catégories suivantes : érythème, desquamation, formation de croûtes, tuméfaction, formation de vésicules/pustules et érosion/ulcération.
- événements indésirables graves, total des événements indésirables et abandon du traitement en raison des événements indésirables.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de toutes les études retenues était la proportion des patients chez qui toutes les lésions de KA cliniquement visibles dans la zone de traitement cible étaient complètement guéries après 57 jours.

### Efficacité

- La proportion des patients chez qui il y avait une guérison complète de toutes les lésions de KA cliniquement visibles dans la zone de traitement après 57 jours a été comme suit :
  - Études sur le tronc et les membres : 27,8 % avec le mébutate d'ingénol et 4,7 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014 (différence de risque de 23,1 % [IC de 95 % : 14,5 % à 31,8 %]); 42,0 % avec le mébutate d'ingénol et 4,9 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028 (différence de risque de 37,2 % [IC de 95 % : 26,6 % à 47,7 %])
  - Études sur le visage et le cuir chevelu : 37,0 % avec le mébutate d'ingénol et 2,2 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016 (différence de risque de 34,8 % [IC de 95 % : 26,3 % à 43,3 %]); 47,2 % avec le mébutate d'ingénol et 5,1 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025 (différence de risque de 42,0 % [IC de 95 % : 33,0 % à 51,1 %])
- Au cours des études retenues, la proportion des patients chez qui il y avait une guérison partielle des lésions de KA après 57 jours a été comme suit :
  - Études sur le tronc et les membres : 44,4 % avec le mébutate d'ingénol et 7,0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014 (différence de risque de 37,5 % [IC de 95 % : 27,7 % à 47,2 %]); 55,0 % avec le mébutate d'ingénol et 6,8 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028 (différence de risque de 48,2 % [IC de 95 % : 37,3 % à 59,1 %])
  - Études sur le visage et le cuir chevelu : 60,0 % avec le mébutate d'ingénol et 6,7 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016 (différence de risque de 53,3 % [IC de 95 % : 44,0 % à 62,6 %]); 67,6 % avec le mébutate d'ingénol et 8,1 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025 (différence de risque de 59,5 % [IC de 95 % : 50,6 % à 68,5 %])
- Au cours des études retenues, le pourcentage médian de réduction du nombre de lésions de KA après 57 jours par rapport au départ a été comme suit :
  - Études sur le tronc et les membres : 69 % avec le mébutate d'ingénol et 0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014; 75 % avec le mébutate d'ingénol et 0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028
  - Études sur le visage et le cuir chevelu : 83 % avec le mébutate d'ingénol et 0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016; 87 % avec le mébutate d'ingénol et 0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025
- Au cours des études PEP005-016 et PEP005-025 (sur le visage et le cuir chevelu) et de l'étude PEP005-028 (sur le tronc et les membres), il y avait après 57 jours une amélioration statistiquement significative dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol par rapport à ceux recevant l'excipient dans les domaines des émotions et du fonctionnement du questionnaire Skindex-16. Au cours de toutes les études retenues, il y avait après huit jours une réduction du score du domaine des symptômes dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol, tandis qu'il y avait une amélioration dans les groupes recevant l'excipient, ce qui donne à penser que les patients traités par le mébutate d'ingénol étaient davantage incommodés par leurs symptômes que ceux recevant l'excipient. La différence pour ce qui est du score du domaine des symptômes après huit jours a été statistiquement significative au cours de toutes les études. Après huit jours, il y avait des améliorations du score du domaine des symptômes dans les deux groupes traités et, après 29 et 57 jours, ces améliorations étaient plus marquées, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient.

- Dans toutes les études retenues, les scores moyens du questionnaire TSQM après 57 jours étaient plus élevés, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par le mébutate d'ingénol que chez ceux recevant l'excipient pour ce qui est des domaines de l'efficacité (69,5 à 77,4 contre 36,1 à 45,6) et de la satisfaction globale (71,3 à 77,8 contre 34,3 à 39,2). Les scores moyens du questionnaire TSQM correspondant au domaine des effets secondaires étaient plus élevés, et de façon statistiquement significative, dans les groupes recevant l'excipient que dans ceux recevant le mébutate d'ingénol (99,2 à 100 contre 93,3 à 95,2).

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- La proportion des patients chez qui il y a eu au moins un évènement indésirable a été comme suit :
  - Études sur le tronc et les membres : 32,0 % avec le mébutate d'ingénol et 28,7 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014; 35,0 % avec le mébutate d'ingénol et 25,2 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028
  - Études sur le visage et le cuir chevelu : 47,0 % avec le mébutate d'ingénol et 23,0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016; 28,2 % avec le mébutate d'ingénol et 21,3 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025
- Les évènements indésirables les plus souvent signalés avec le mébutate d'ingénol étaient de la catégorie des infections et infestations (études sur le tronc et les membres : 8,8 % avec le mébutate d'ingénol et 9,3 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014 et 4,0 % avec le mébutate d'ingénol et 2,9 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028; études sur le visage et le cuir chevelu : 10,6 % avec le mébutate d'ingénol et 5,9 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016 et 4,2 % avec le mébutate d'ingénol et 2,9 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025) et de celle des troubles généraux et du point d'application (études sur le tronc et les membres : 4,0 % avec le mébutate d'ingénol et 0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014 et 24,0 % avec le mébutate d'ingénol et 5,8 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028; études sur le visage et le cuir chevelu : 24,2 % avec le mébutate d'ingénol et 3,0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016 et 14,1 % avec le mébutate d'ingénol et 2,2 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025).
- La proportion des patients chez qui il y a eu au moins un évènement indésirable grave a été comme suit :
  - Études sur le tronc et les membres : 0,8 % avec le mébutate d'ingénol et 2,3 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014; 2,0 % avec le mébutate d'ingénol et 1,9 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028
  - Études sur le visage et le cuir chevelu : 1,5 % avec le mébutate d'ingénol et 1,5 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016; 0,7 % avec le mébutate d'ingénol et 0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025
- Les taux d'abandon du traitement en raison des évènements indésirables ont été comme suit :
  - Études sur le tronc et les membres : 1,6 % avec le mébutate d'ingénol et 0,8 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-014; 0 % avec le mébutate d'ingénol et 1,0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-028
  - Études sur le visage et le cuir chevelu : 1,6 % avec le mébutate d'ingénol et 0,8 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-016; 0 % avec le mébutate d'ingénol et 1,0 % avec l'excipient au cours de l'étude PEP005-025

- Au cours de toutes les études retenues, les scores moyens composites des réactions cutanées locales dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol ont atteint leur apogée à la première ou deuxième évaluation après le début des études (3<sup>e</sup> ou 8<sup>e</sup> jour pour les études sur le tronc et les membres et 4<sup>e</sup> jour pour les études sur le visage et le cuir chevelu) et étaient revenus approximativement aux valeurs initiales après 29 jours.

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le coût du mébutate d'ingénol à celui de l'imiquimod à 5 % ou du 5-FU chez les patients chez qui un traitement antérieur de la KA par le 5-FU avait échoué ou n'avait pas été toléré. Pour calculer la proportion des patients susceptibles de répondre au traitement et le taux de récurrence des lésions de KA, le fabricant a utilisé les données des études PEP005-016 et PEP005-025 pour le mébutate d'ingénol à 0,015 % et celles des études PEP005-014 et PEP005-028 pour le mébutate d'ingénol à 0,05 %. On manquait de données étayant le traitement de deuxième intention par le mébutate d'ingénol et il n'y a pas de solides données probantes qui corroborent l'hypothèse voulant que le mébutate d'ingénol soit équivalent au 5-FU et/ou à l'imiquimod à 5 %. Le coût du traitement de deux à trois jours par le mébutate d'ingénol à 0,015 % ou à 0,05 % (383 \$) est inférieur au coût du traitement par l'imiquimod à 5 % (529 \$; deux doses par semaine pendant 16 semaines), mais supérieur au coût du traitement par le 5-FU (34 \$; deux doses par jour pendant deux à quatre semaines).

### **Autres sujets de discussion :**

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Environ 20 % des patients de toutes les études retenues avaient déjà été traités par le 5-FU, mais la zone précédemment traitée n'était pas nécessairement la même que celle traitée au cours des études.
- S'il faut reprendre le traitement d'une lésion de KA en raison d'une récurrence ou d'une guérison partielle, on ne choisira pas nécessairement un médicament différent.
- Il n'y a pas de définition claire ou facilement applicable de l'échec du traitement par le 5-FU ou de l'intolérance à ce traitement; par conséquent, on n'est pas certain de la taille de la population de patients qui pourrait être visée par la demande d'inscription aux listes de médicaments.

### **Lacunes de la recherche :**

Le CCEM a souligné que les données probantes étaient insuffisantes quant aux aspects suivants :

- Aucun essai n'a été mené pour comparer directement le mébutate d'ingénol au 5-FU ou à l'imiquimod à 5 % pour le traitement initial de la KA ou pour le traitement de la KA récidivante.
- Il n'y a pas de données qui démontrent que le traitement de la KA par le mébutate d'ingénol réduit le risque de carcinome squameux.

### **Membres du CCEM**

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani

**Absences :**

16 octobre 2013 : aucune

15 janvier 2014 : aucune

**Conflits d'intérêts :**

Aucun

**À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.