



ACMTS

**Programme commun d'évaluation
des médicaments**
Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Février 2014

Médicament	mébutate d'ingénoï (Picato)
Indication	Traitement topique de la KA non hyperkératosique et non hypertrophique chez l'adulte.
Demande d'inscription	Patients chez qui un traitement par le 5-FU a échoué ou n'est pas toléré
Fabricant	Leo Pharma Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La kératose actinique (KA) est une affection cutanée précancéreuse qui résulte d'une exposition prolongée au rayonnement ultraviolet (UV) et qui a touché environ 1,5 million de Canadiens en 2011. La KA est caractérisée par d'épaisses lésions squameuses qui sont de couleur chair ou brun rougeâtre. Le taux de progression d'une lésion de KA vers le carcinome squameux est d'environ 0,025 % à 20 % par année. Le choix du traitement dépend du tableau clinique : quand les lésions sont peu nombreuses, elles sont traitées individuellement, mais quand il y a de nombreuses lésions dans une même zone cutanée, on opte pour un traitement de champ. Les traitements de champ comprennent les médicaments topiques suivants : 5-fluorouracil (5-FU), imiquimod et, maintenant, mébutate d'ingénol. Le mébutate d'ingénol est un ester de diterpène purifié à partir d'une plante appelée *Euphorbia peplus* qui tue les cellules par l'entremise de mécanismes inflammatoires cytotoxiques et dépendants des neutrophiles. Au Canada, le mébutate d'ingénol est présenté sous forme de gel pour application topique à 0,05 % (une application par jour pendant deux jours pour les lésions du tronc et des membres) et à 0,015 % (une application par jour pendant trois jours pour les lésions du visage et du cuir chevelu) en tubes unidoses.

Indication faisant l'objet de l'examen
Traitement topique de la KA non hyperkératosique et non hypertrophique chez l'adulte
Critères d'inscription aux listes de médicaments demandés par le commanditaire
Patients chez qui un traitement par le 5-FU a échoué ou n'est pas toléré

L'examen méthodique a pour objet l'étude des effets avantageux et néfastes de l'application de mébutate d'ingénol une fois par jour pour le traitement topique de la KA non hyperkératosique et non hypertrophique touchant le visage et le cuir chevelu (gel à 0,015 %, traitement de trois jours) ou le tronc et les membres (gel à 0,05 %, traitement de deux jours) chez les adultes.

Résultats et interprétation

Études retenues

Quatre essais randomisés à double insu et de 57 jours pour lesquels l'excipient avait servi de témoin répondaient aux critères d'inclusion de l'examen méthodique. Les essais PEP005-014 (N = 255) et PEP005-028 (N = 203) ont évalué l'efficacité et l'innocuité du gel de mébutate d'ingénol à 0,05 % pour le traitement de la KA du tronc et des membres (études sur les lésions de parties du corps autres que la tête). Les essais PEP005-016 (N = 269) et PEP005-025 (N = 278) ont évalué l'efficacité et l'innocuité du gel de mébutate d'ingénol à 0,015 % pour le traitement de la KA du visage et du cuir chevelu (études sur les lésions de la tête). Tous les patients inscrits présentaient de quatre à huit lésions de KA à l'intérieur d'une zone contiguë de 25 cm². Environ 20 % des sujets de tous les essais avaient déjà été traités par le 5-FU topique, mais la zone traitée antérieurement n'était pas nécessairement la même que celle traitée au cours des études examinées. Le principal critère d'évaluation de tous les essais était la proportion des patients chez qui toutes les lésions de KA cliniquement visibles étaient complètement guéries après 57 jours. Les autres critères d'évaluation étaient la proportion des patients chez qui la guérison était partielle (soit une réduction d'au moins 75 % du nombre de lésions de KA dans la zone de traitement cible), le pourcentage de changement par rapport au départ du nombre total de lésions de KA, le changement par rapport au départ du score du questionnaire Skindex-16 et le score du questionnaire TSQM (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication) après 57 jours. Les essais retenus comportent des limites en raison de leur courte durée, de l'absence de comparateur actif et de leur applicabilité incertaine aux critères d'inscription aux listes de médicaments demandés par le fabricant, car chez la majorité des patients inscrits aux essais, il n'y avait pas eu d'échec du traitement par le 5-FU ni d'intolérance à ce traitement.

Efficacité

Toutes les analyses de l'efficacité ont porté sur la population en intention de traiter. Au cours de tous les essais retenus, la proportion des patients chez qui il y a eu une guérison complète a été statistiquement plus grande dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient; les différences de risque absolu par rapport à l'excipient ont été de 23,1 % à 42,0 % et le nombre de patients à traiter, de trois à cinq. De la même façon, la proportion des patients chez qui il y a eu une guérison partielle des lésions a été statistiquement plus grande dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient; les différences de risque absolu par rapport à l'excipient ont été de 37,5 % à 59,5 % et le nombre de patients à traiter, de deux à trois. De plus, chez les patients traités par le gel de mébutate d'ingénol, le pourcentage médian de réduction du nombre de lésions de KA par rapport au départ a été plus élevé que chez les patients recevant le gel d'excipient.

Au cours de tous les essais, le changement par rapport au départ des scores du questionnaire TSQM indique qu'après huit jours, les patients traités par le mébutate d'ingénol étaient significativement plus incommodés par les symptômes que ceux recevant l'excipient ($p < 0,001$). De la même façon, les scores du domaine des effets secondaires du questionnaire TSQM après 57 jours étaient significativement plus faibles (moindre satisfaction) dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient. Les scores de satisfaction globale du questionnaire TSQM après 57 jours étaient plus élevés (plus grande satisfaction), et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient.

Le fabricant a effectué des analyses ultérieures de sous-groupes en fonction du traitement antérieur par le 5-FU à partir des données réunies des études sur les lésions de la tête et sur les lésions de parties du corps autres que la tête. Les données colligées des études sur les lésions de la tête ont révélé que chez les patients traités par le mébutate d'ingénol qui n'avaient pas auparavant reçu le 5-FU, la guérison des lésions de KA était plus susceptible d'être complète après 57 jours que chez les patients traités par le mébutate d'ingénol qui avaient auparavant reçu le 5-FU (45,9 % contre 27,3 %; $p = 0,014$). Toutefois, comme la zone antérieurement traitée par le 5-FU n'était pas nécessairement la même que celle traitée par la suite par le mébutate d'ingénol, la portée clinique de cette analyse est incertaine.

Effets néfastes

Au cours de tous les essais, l'incidence des événements indésirables, y compris de ceux liés au traitement, a été plus élevée dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient. Les événements indésirables les plus souvent signalés étaient les troubles du point d'application, soit douleur, prurit et irritation. Les scores composites des réactions cutanées locales ont été nettement plus élevés dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans ceux recevant l'excipient tant au cours des études sur les lésions de la tête qu'au cours de celles sur les lésions de parties du corps autres que la tête. Les scores des réactions cutanées locales ont atteint leur maximum après trois ou huit jours au cours des études sur les lésions de parties du corps autres que la tête et après quatre jours au cours des études sur les lésions de la tête et, après 29 jours, étaient revenus approximativement aux valeurs initiales. L'incidence des événements indésirables graves et des abandons du traitement en raison des événements indésirables a été faible et semblable dans les groupes traités. Aucun décès n'a été signalé au cours des essais retenus. Après le traitement par le gel de mébutate d'ingénol ou d'excipient, il y avait un léger changement de la pigmentation et une cicatrisation.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant demande l'inscription aux listes de médicaments du gel topique de mébutate d'ingénol (Picato) pour le traitement de deuxième intention des patients atteints de KA chez qui le traitement par le 5-fluorouracil (5-FU) a échoué ou n'est pas toléré. Il y a deux gels de mébutate d'ingénol, soit le gel à 0,015 % pour les lésions du visage et du cuir chevelu et le gel à 0,05 % pour les lésions du tronc et des membres. Le coût du traitement est le même avec les deux gels, soit de 383,00 \$. Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant le mébutate d'ingénol au 5-FU pour les lésions du tronc et des membres et au 5-FU et à l'imiquimod à 5 % pour les lésions du visage et du cuir chevelu. Il n'a pas présenté de données probantes convenables sur l'efficacité relative des médicaments.

Le coût du traitement par le mébutate d'ingénol (383 \$) est semblable à celui du traitement par l'imiquimod à 5 % (de 353 \$ à 529 \$, selon la posologie)¹, mais beaucoup plus élevé que celui du traitement par le 5-FU (34 \$). L'incidence pour les régimes publics d'assurance médicaments du remboursement du mébutate d'ingénol (économies ou coûts supplémentaires) dépend de l'utilisation du mébutate d'ingénol : s'il n'est utilisé qu'en cas d'échec du traitement par le 5-FU, son remboursement pourrait entraîner de légères économies par rapport à l'imiquimod à 5 %, mais s'il est utilisé en première intention pour le traitement de la KA (conformément à l'indication approuvée par

¹Ces valeurs se fondent sur une période de traitement de 12 à 16 semaines avec de l'imiquimod à 5 %. La limite inférieure de 12 semaines dérive de l'avis d'un clinicien expert, qui suppose qu'un patient reçoit un jeu de 24 doses d'imiquimod à 5%, alors que la limite supérieure suppose que le patient reçoit un jeu de 24 doses et un de 12 doses (pour un total de 36 doses) pour suffire à 16 semaines de traitement; en vertu de la taille des jeux et du régime thérapeutique précisé dans la monographie de l'imiquimod à 5 %.

Santé Canada), son remboursement entrainerait une augmentation considérable des couts pour les régimes publics.

Conclusions

Au cours de quatre essais à double insu comparatifs et randomisés sur le traitement des adultes atteints de KA, soit deux sur les lésions de la tête et deux sur les lésions de parties du corps autres que la tête, la proportion des patients chez qui la guérison des lésions de KA a été complète ou partielle a été plus grande, et de façon statistiquement significative, dans les groupes traités par le mébutate d'ingénol que dans les groupes non traités (ayant reçu l'excipient), mais le mébutate d'ingénol a produit une augmentation des réactions cutanées locales. Aucun essai n'a toutefois été mené pour comparer le mébutate d'ingénol à d'autres traitements de champ (p. ex. le 5-FU ou l'imiquimod). De plus, les essais ayant comparé le mébutate d'ingénol à l'absence de traitement (excipient) comportent des limites en raison de leur courte durée et de leur applicabilité incertaine aux critères d'inscription aux listes de médicaments demandés par le fabricant.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LES LÉSIONS DE PARTIES DU CORPS AUTRES QUE LA TÊTE

Critère d'évaluation	PEP005-014		PEP005-028	
	Mébumate d'ingénoïl (N = 126)	Excipient (N = 129)	Mébumate d'ingénoïl (N = 100)	Excipient (N = 103)
Guérison complète des lésions de KA				
n (%)	35 (27,8)	6 (4,7)	42 (42,0)	5 (4,9)
Différence de risque (IC de 95 %)	23,1 (14,5 à 31,8)		37,2 (26,6 à 47,7)	
Guérison partielle des lésions de KA				
n (%)	56 (44,4)	9 (7,0)	55 (55,0)	7 (6,8)
Différence de risque (IC de 95 %)	37,5 (27,7 à 47,2)		48,2 (37,3 à 59,1)	
Pourcentage de réduction du nombre de lésions de KA par rapport au départ				
N	120	128	100	101
Médiane (fourchette)	69,05 (-25,0 à 100)	0 (-33,3 à 100)	75,0 (0 à 100)	0 (-33,3 à 100)
Changement moyen du score du questionnaire Skindex-16 par rapport au départ				
Émotions				
8 ^e jour				
29 ^e jour				
57 ^e jour				
Fonctionnement				
8 ^e jour				
29 ^e jour				
57 ^e jour				
Symptômes				
8 ^e jour				
29 ^e jour				
57 ^e jour				
ÉI				
Total, N (%)	40 (32,0)	37 (28,7)	35 (35,0)	26 (25,2)
ÉIG				
Total, N (%)	1 (0,8)	3 (2,3)	2 (2,0)	2 (1,9)
ARÉI				
Total, N (%)	2 (1,6)	1 (0,8)	0	1 (1,0)
Score des RCL, moyenne (ÉT)				
Départ	1,0 (1,14)	1,0 (1,13)	1,00 (1,25)	1,30 (1,51)
3 ^e jour	4,9 (2,96)	1,1 (1,31)	6,34 (3,25)	1,33 (1,46)
8 ^e jour	5,4 (3,63)	1,1 (1,21)	6,11 (3,54)	1,39 (1,49)
15 ^e jour	3,4 (2,20)	1,1 (1,25)	4,06 (2,21)	1,17 (1,13)
29 ^e jour	1,6 (1,61)	0,9 (1,04)	1,51 (1,29)	1,20 (1,30)
57 ^e jour	0,8 (1,50)	0,7 (0,93)	0,72 (0,84)	1,02 (1,06)

ARÉI = abandons en raison des événements indésirables; ÉI = événements indésirables; ÉIG = événements indésirables graves; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; KA = kératose actinique; RCL = réactions cutanées locales

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LES LÉSIONS DE LA TÊTE

Critère d'évaluation	PEP005-016		PEP005-025	
	Mébutate d'ingénol (N = 135)	Excipient (N = 134)	Mébutate d'ingénol (N = 142)	Excipient (N = 136)
Guérison complète des lésions de KA				
n (%)	50 (37,0)	3 (2,2)	67 (47,2)	7 (5,1)
Différence de risque (IC de 95 %)	34,8 (26,3 à 43,3)		42,0 (33,0 à 51,1)	
Guérison partielle des lésions de KA				
n (%)	81 (60,0)	9 (6,7)	96 (67,6)	11 (8,1)
Différence de risque (IC de 95 %)	53,3 (44,0 à 62,6)		59,5 (50,6 à 68,5)	
Pourcentage de réduction du nombre de lésions de KA par rapport au départ				
n	131	133	142	136
Médiane (intervalle)	83,3 (-50,0 à 100,0)	0 (-100,0 à 100,0)	86,6 (-25,0, 100,0)	0 (-100,0 à 100,0)
Changement moyen du score du questionnaire Skindex-16 par rapport au départ				
Émotions				
8 ^e jour				
29 ^e jour				
57 ^e jour				
Fonctionnement				
8 ^e jour				
29 ^e jour				
57 ^e jour				
Symptômes				
8 ^e jour				
29 ^e jour				
57 ^e jour				
ÉI				
Total, N (%)	62 (47,0)	31 (23,0)	40 (28,2)	29 (21,3)
ÉIG				
Total, N (%)	2 (1,5)	2 (1,5)	1 (0,7)	0
ARÉI				
Total, N (%)	1 (0,8)	1 (0,7)	2 (1,4)	0
Score des RCL, moyenne (ÉT)				
Départ	1,72 (1,74)	1,21 (1,19)	1,14 (1,17)	1,08 (1,14)
4 ^e jour	9,47 (4,13)	1,35 (1,36)	8,08 (4,13)	1,17 (1,26)
8 ^e jour	6,21 (3,60)	1,42 (1,33)	5,42 (3,64)	1,12 (1,28)
15 ^e jour	1,93 (1,36)	1,22 (1,27)	1,94 (1,92)	1,10 (1,06)
29 ^e jour	1,08 (1,06)	1,17 (1,30)	1,09 (1,31)	1,00 (1,00)
57 ^e jour	0,80 (0,97)	1,23 (1,48)	0,55 (0,90)	0,84 (0,95)

ARÉI = abandons en raison des événements indésirables; ÉI = événements indésirables; ÉIG = événements indésirables graves; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; KA = kératose actinique; RCL = réactions cutanées locales