



RAPPORT D'AVIS DU CCEM

MÉBUTATE D'INGÉNOL (Picato – LEO Pharma Inc.) Indication : kératose actinique

Ce document résume la réponse du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) à la demande d'avis déposée par le régime d'assurance-médicaments participant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) à propos de la *Recommandation finale du CCEM* (22 janvier 2014) concernant le mébutate d'ingénol (Picato), à lire conjointement avec le document *Recommandation finale du CCEM* (22 janvier 2014).

Contexte :

Le mébutate d'ingénol est indiqué pour le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes. Il est offert sous forme de gel topique à une teneur de 0,05 % (pour le tronc et les membres) ou de 0,015 % (pour le visage et le cuir chevelu), dans des tubes unidoses pour application topique. Le mébutate d'ingénol est appliqué une fois par jour pendant deux jours consécutifs sur les lésions du tronc et des membres et une fois par jour pendant trois jours consécutifs pour les lésions du visage et du cuir chevelu.

Historique de présentation :

Le mébutate d'ingénol a fait l'objet d'un examen par le CCEM pour le traitement de la kératose actinique et a reçu l'avis « inscription non recommandée » pour les motifs suivants :

1. Les essais randomisés contrôlés (ECR) n'ont pas fourni de données suffisantes pour évaluer l'avantage clinique comparatif du mébutate d'ingénol par rapport à d'autres traitements de la kératose actinique moins coûteux.
2. Les données provenant des quatre ECR inclus dans la présentation (PEP005-014, PEP005-028, PEP005-016 et PEP005-025) n'étaient pas suffisantes pour recommander l'emploi du mébutate d'ingénol pour traiter les mêmes lésions de kératose actinique qui n'ont pas disparu ou qui sont réapparues à la suite d'un traitement par le 5— fluorouracil (5 — FU).

Les régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM ont soumis au CCEM une demande d'avis visant à obtenir des précisions sur les points suivants :

1. Le CCEM peut-il fournir des explications sur la comparaison entre l'efficacité et le rôle du mébutate d'ingénol et ceux de comparateurs appropriés?
2. Le mébutate d'ingénol est indiqué pour le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes. Les critères d'inscription du médicament réclamés par le fabricant concernaient « les patients qui n'ont pas répondu au 5— FU ou qui ne l'ont pas toléré ». Le CCEM peut-il décrire dans quelle mesure il a pris en

considération à la fois les indications complètes du mébutate d'ingénol approuvées par Santé Canada et les critères d'inscription demandés pour ce médicament? Peut-il également confirmer qu'une recommandation d'inscription du mébutate d'ingénol sur la liste des médicaments pour les patients ou un sous-groupe de patients atteints de kératose actinique a été envisagée dans l'éventualité où le rapport cout-efficacité de ce médicament puisse être amélioré par rapport à celui des autres traitements cliniques?

Résumé des éléments pris en compte par le CCEM :

Le CCEM a tenu compte des éléments suivants pour répondre à la demande d'avis déposée :

- la *Recommandation finale du CCEM* concernant le mébutate d'ingénol (22 janvier 2014);
- la synthèse du CCEM sur l'examen du mébutate d'ingénol effectué par le PCEM en 2013;
- une mise à jour du tableau de comparaison du cout du mébutate d'ingénol, du 5— FU et de l'imiquimod;
- un synopsis des lignes directrices nord-américaines pour le traitement de la kératose actinique;
- un résumé des deux études menées par le fabricant sur l'observance et la persistance des traitements topiques pour la kératose actinique.

Résumé de l'examen systématique effectué par le PCEM en 2013

L'examen systématique effectué en 2013 a inclus quatre ECR d'une durée de 57 jours, à double insu, contrôlés par excipient et commandités par le fabricant. Les essais PEP005-014 (n = 255) et PEP005-028 (n = 203) ont évalué l'efficacité du mébutate d'ingénol à une concentration de 0,05 % dans le traitement des lésions actiniques non localisées sur la tête (tronc et membres). 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 une concentration de 0,015 % dans le traitement des lésions actiniques siégeant au niveau de la tête (visage et cuir chevelu). Lors des essais cliniques portant à la fois sur les lésions de la tête et du reste du corps, la proportion des patients ayant atteint un taux de résolution complète ou partielle au jour 57 était d'une supériorité statistiquement significative dans le groupe traité par le mébutate d'ingénol comparativement aux groupes traités avec l'excipient. Dans tous les essais inclus, le critère composé des scores moyens de la réponse cutanée locale dans les groupes ayant reçu le mébutate d'ingénol a atteint un pic à la première ou à la deuxième évaluation effectuée après le début de l'étude (jour 3 ou jour 8 pour les essais effectués sur les lésions du tronc et des membres; jour 4 pour les essais effectués sur les lésions du visage et du cuir chevelu) avant de revenir pratiquement à sa valeur initiale au jour 29. Les scores moyens des réactions cutanées locales dans les groupes traités avec l'excipient étaient relativement stables à tous les stades d'évaluation, et ce, dans tous les essais.

On n'a recensé aucun ECR ayant comparé le mébutate d'ingénol au 5— FU ou à l'imiquimod. Cependant, une revue systématique Cochrane portant sur les traitements de la kératose actinique réalisée par Gupta et coll. (2012) a fait l'objet d'une synthèse et d'une évaluation critique dans le cadre du PCEM. Cet examen systématique comportait plusieurs traitements et dosages qui n'étaient pas expressément pertinents dans le cadre du PCEM et qui ne répondaient pas aux recommandations de Santé Canada relatives aux schémas posologiques. Une grande hétérogénéité entre les essais a été également constatée, et aucun ECR n'a comparé le 5— FU ou l'imiquimod au mébutate d'ingénol.

Mise à jour des données sur le cout des médicaments

Le PCEM a établi une mise à jour de la comparaison du cout du mébutate d'ingénol, du 5— FU et de l'imiquimod. Cette comparaison révisée comprenait l'équivalent générique de l'imiquimod commercialisé récemment. Le prix de revient d'un cycle de traitement par le mébutate d'ingénol (383 \$) est semblable à celui de l'imiquimod selon la dose et le prix (de 265 à 436 \$), mais nettement supérieur à celui du 5— FU (de 32 à 37 \$).

Résumé des lignes directrices sur le traitement de la kératose actinique

Le *National Comprehensive Cancer Network* aux États-Unis a élaboré des lignes directrices sur le traitement de la kératose actinique, dont les recommandations n'ont toutefois pas pris en compte l'utilisation du mébutate d'ingénol. Le fabricant du médicament a fourni une ébauche de lignes directrices sur le diagnostic et la prise en charge des cancers de la peau autres que le mélanome, lignes directrices qui ont été élaborées en 2014 par un comité composé de 10 dermatologues et chirurgiens dermatologues canadiens, mais qui n'ont pas été publiées. Les recommandations formulées dans l'ébauche des lignes directrices canadiennes sont les suivantes :

Résumé des données sur l'observance du traitement

Le fabricant a présenté deux études visant à comprendre l'observance et la poursuite des traitements topiques de la kératose actinique par les patients. Une des études était une étude transversale locale commanditée par le fabricant et menée auprès de patients adultes atteints de kératose actinique au Royaume-Uni. L'autre étude, menée par le fabricant, était une étude de cohorte prospective basée sur une enquête réalisée à l'aide d'un questionnaire en ligne auprès de patients atteints de kératose actinique et vivant au Royaume-Uni, en France, et en Allemagne, auxquels un dermatologue spécialisé avait prescrit un traitement topique autoadministré. Aucune de ces deux études n'a présenté de résultats sur le mébutate d'ingénol. L'étude transversale a constaté que la durée du traitement était un facteur déterminant sur le plan de l'inobservance et de l'abandon du traitement dont les taux étaient plus élevés lorsque le traitement durait plus de quatre semaines. L'étude de cohorte prospective a révélé que les patients qui recevaient des traitements topiques pour la kératose actinique pendant des périodes plus longues (≥ 2 semaines) étaient susceptibles de présenter des troubles pouvant conduire à un changement de traitement, à un abandon prématuré de ce dernier, et à une persévérance dans le traitement. Ces études comportaient plusieurs limites dont l'utilisation des mesures rapportées par les patients pour déterminer l'observance et la persistance ainsi que l'absence de résultats propres au mébutate d'ingénol.

Réponse à la demande d'avis :

1. Question posée par les régimes d'assurance-médicaments :

Le CCEM peut-il fournir des explications sur la comparaison entre l'efficacité et le rôle du mébutate d'ingénol et ceux de comparateurs appropriés?

Réponse du CCEM :

Compte tenu de l'absence de données comparatives directes ou indirectes, le CCEM ne peut pas apporter de clarifications supplémentaires sur la comparaison entre l'efficacité du mébutate d'ingénol et celle du 5— FU et de l'imiquimod. L'examen systématique effectué

dans le cadre du PCEM sur le mébutate d'ingénol n'a pas recensé d'essais cliniques ayant comparé ce médicament au 5— FU ou à l'imiquimod. Il n'existe donc aucune preuve directe de l'avantage comparatif du mébutate d'ingénol par rapport au 5— FU ou à l'imiquimod dans la population totale de patients atteints de kératose actinique ou dans la population de patients pour laquelle le fabricant a demandé le remboursement du médicament (c.-à-d., les patients n'ayant pas répondu au 5 — FU ou ne l'ayant pas toléré). La revue systématique Cochrane portant sur les traitements de la kératose actinique, qui a regroupé les résultats de plusieurs études (Gupta et coll., 2012), présente une valeur limitée en ce qui a trait à l'évaluation des avantages comparatifs des traitements en raison des incohérences par rapport aux schémas posologiques recommandés par Santé Canada et l'hétérogénéité entre les essais.

2. Question posée par les régimes d'assurance-médicaments :

Le mébutate d'ingénol est indiqué pour le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes. Les critères d'inscription demandés par le fabricant concernaient « les patients qui n'ont pas répondu au 5— FU ou qui ne l'ont pas toléré ». Le CCEM peut-il décrire dans quelle mesure il a pris en considération à la fois les indications complètes du mébutate d'ingénol approuvées par Santé Canada et les critères d'inscription demandés pour ce médicament? Peut-il également confirmer qu'une recommandation d'inscription du mébutate d'ingénol sur la liste des médicaments pour les patients ou un sous-groupe de patients atteints de kératose actinique a été envisagée dans l'éventualité où le rapport cout-efficacité de ce médicament puisse être amélioré par rapport à celui des autres traitements cliniques?

Réponse du CCEM :

Comme mentionné ci-dessus, le mébutate d'ingénol est indiqué pour « le traitement topique de la kératose actinique non hyperkératosique et non hypertrophique chez les adultes » et le fabricant a sollicité une recommandation d'inscription sur la liste des médicaments « pour les patients qui n'ont pas répondu au 5— FU ou qui ne l'ont pas toléré ». Lors de ses délibérations, le CCEM a pris en considération à la fois les indications complètes approuvées par Santé Canada et les critères d'inscription du fabricant.

Considérations des indications complètes

Le CCEM a examiné les indications complètes pour le mébutate d'ingénol et a conclu que les ECR ne fournissaient pas suffisamment de données probantes pour évaluer l'avantage clinique comparatif de ce médicament par rapport à d'autres traitements de la kératose actinique moins coûteux. Cette conclusion se fonde sur l'absence de données comparatives présentées par le fabricant dans sa présentation ou dans la revue documentaire réalisée dans le cadre du PCEM. La recherche documentaire actualisée effectuée par le PCEM dans le cadre de la demande de recommandations n'a pas permis d'obtenir de données de comparaisons directes ou indirectes permettant d'évaluer les avantages cliniques du mébutate d'ingénol comparés à ceux du 5— FU ou de l'imiquimod.

Considération des critères d'inscription demandés par le fabricant

Pour ce qui est de la demande d'inscription du médicament présentée par le fabricant en cas d'absence de réponse ou d'intolérance au 5— FU, le CCEM a soulevé deux problèmes majeurs qui excluraient la prise en compte de ces critères d'inscription :

- Le manque de données suffisantes dans les ECR inclus pour recommander de traiter par le mébutate d'ingénol les mêmes lésions de kératose actinique qui ne disparaissent pas ou qui réapparaissent à l'issue d'un traitement par le 5— FU. Les études PEP005-014, PEP005-028, PEP005-016 et PEP005-025 n'ont pas été conçues pour évaluer l'efficacité du mébutate d'ingénol dans le traitement des lésions de kératose actinique récidivantes. Environ 20 % des patients ayant participé à ces essais avaient précédemment reçu un traitement topique à base de 5— FU; il n'était cependant pas précisé si ce traitement antérieur ciblait la même zone à traiter que celle rapportée dans les essais cliniques (c.-à-d., si les lésions de kératose actinique traitées dans les ECR étaient de nouvelles lésions ou des lésions récidivantes).
- Le CCEM a noté la possibilité évoquée par des groupes de patients et l'expert clinique que certains des patients traités par le 5— FU pour une kératose actinique ne puissent pas terminer leur cycle de traitement en raison d'une intolérance à ce médicament. Les essais cliniques inclus n'ont toutefois pas fourni de données probantes permettant d'évaluer l'efficacité du mébutate d'ingénol chez des patients qui présentaient une intolérance au 5— FU. Par ailleurs, il n'existe pas de définition claire ou facilement applicable de l'absence de réponse ou de l'intolérance au traitement par le 5— FU.

La demande d'avis invitait également le CCEM à confirmer si une recommandation d'inscription du mébutate d'ingénol sur la liste des médicaments pour un sous-groupe de patients atteints de kératose actinique a été envisagée dans l'éventualité où le rapport cout-efficacité de ce médicament puisse être amélioré par rapport à celui des autres traitements cliniques. Le CCEM a pris en considération l'usage du mébutate d'ingénol dans certaines sous-populations de patients, particulièrement chez ceux qui ont présenté une réponse non satisfaisante ou une intolérance au 5— FU, et a déterminé qu'il n'y avait pas de preuve suffisante pour conclure que le mébutate d'ingénol pouvait représenter une option thérapeutique efficace et rentable pour ces patients. Compte tenu des limites des données des essais cliniques disponibles, la probabilité d'améliorer le rapport cout-efficacité du mébutate d'ingénol par rapport à celui d'autres comparateurs actifs dans une sous-population particulière de patients (p. ex., ceux qui n'ont pas répondu au 5— FU ou ne l'ont pas toléré) n'a pas pu être déterminée d'après les informations fournies dans la présentation du fabricant.

Réunion du 15 octobre 2014

Membres du CCEM présents :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani.

Membres absents :

Aucun.

Conflits d'intérêts :

Aucun.

À propos de ce document :

Le CCEM formule des recommandations quant à l'inscription de médicaments sur la liste des médicaments à l'intention des régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM. Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur les données (publiées et non publiées) auxquelles le CCEM a accès jusqu'au moment où il délibère, émet une recommandation ou publie un rapport d'avis dans le cadre d'un examen. Les données concernant des patients et soumises par des groupes de patients canadiens sont incluses dans les examens du PCEM et utilisées dans le cadre des délibérations du CCEM.

Le fabricant a passé en revue ce document et a sollicité le retrait des informations confidentielles. L'ACMTS a retiré ces informations conformément au *principe de confidentialité du PCEM*.

La recommandation ou le rapport d'avis formulés par le CCEM ne peuvent remplacer le médecin soignant ou l'avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient résulter de l'utilisation (malveillante ou non) des informations, implicites ou explicites, présentées dans ce document.

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