HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2013

PICATO 150 µg/g, gel
3 tubes de 0,47 g (CIP : 34009 268 528-4 9)
PICATO 500 µg/g, gel
2 tubes de 0,47 g (CIP : 34009 268 529-0 0)

Laboratoire LEO PHARMA

DCI	mébutate d'ingenol
Code ATC (année)	D06BX02 (Chimiothérapie à usage topique)
Motif de l'examen	**Inscription**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indication concernée	**« Picato est indiqué dans le traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes. »**

SMR	**Le service médical rendu par PICATO est modéré dans l'indication de l'AMM.**
ASMR	**En l'absence de données comparatives par rapport à la cryothérapie (traitement de référence) et aux traitements médicamenteux permettant le traitement de kératoses actiniques nombreuses et rapprochées, PICATO gel, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la kératose actinique discrètes cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Du fait de ses effets indésirables locaux à court terme, du faible niveau de preuve de son efficacité à long terme par rapport au placebo et de l'absence de données par rapport aux comparateurs, il s'agit d'un traitement de deuxième intention. PICATO sera donc réservé aux kératoses actiniques cliniquement typiques, discrètes, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie. En cas d'échec de la prise en charge initiale bien conduite, il n'y a pas de donnée disponible permettant d'orienter le choix du prescripteur.**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	15 novembre 2012 (procédure centralisée) PGR européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC	2012	
	D	Médicament Dermatologique
	D06	Antibiotique et chimiothérapie à usage dermatologique
	D06B	Chimiothérapie à usage topique
	D06BX	Autres chimiothérapies
	D06BX02	Mébutate d'ingenol

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription Sécurité Socale et Collectivités pour une nouvelle spécialité à base de mébutate d'ingénol (MI).
Son mode d'action mal connu, serait cytotoxique et inducteur d'une réaction inflammatoire.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PICATO est indiqué dans le traitement cutané des kératoses actiniques non-hyperkératosiques, non-hypertrophiques chez les adultes. »

04 POSOLOGIE

« Kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu chez les adultes
Un tube de gel PICATO 150 µg/g (contenant 70 µg de mébutate d'ingénol) doit être appliqué une fois par jour sur la zone atteinte pendant 3 jours consécutifs.

Kératoses actiniques du tronc et des extrémités chez les adultes
Un tube de gel PICATO 500 µg/g (contenant 235 µg de mébutate d'ingénol) doit être appliqué une fois par jour sur la zone atteinte pendant 2 jours consécutifs.

<u>Mode d'administration</u>
Le contenu d'un tube couvre une zone à traiter de 25 cm² (par exemple 5 cm x 5 cm). Le contenu du tube doit être appliqué sur une zone à traiter de 25 cm². Le tube est à usage unique et doit être jeté après l'utilisation.
Presser le gel hors du tube sur le bout du doigt et étaler de façon uniforme sur toute la zone à traiter, laisser sécher pendant 15 minutes. Le contenu d'un tube doit être utilisé pour une zone à traiter de 25 cm2.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE[1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]

Les thérapeutiques disponibles sont : la cryothérapie (destruction à l'azote liquide), le curetage-électrocoagulation et la dermabrasion, le laser CO_2, les cytostatiques topiques (5-FU et imiquimod), le diclofénac topique (non remboursable dans la kératose actinique) et la thérapie photodynamique utilisant un agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle ou acide 5-aminolévulinique).

Le traitement de référence est la cryothérapie. Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Cependant son efficacité est opérateur dépendante[8].

Lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone, on peut utiliser en alternative à la cryothérapie un médicament permettant la prise en charge du champ de cancérisation : 5-FU en topique, imiquimod, photothérapie dynamique utilisant un agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle ou acide 5-aminolévulinique), ou éventuellement dermabrasion mécanique. L'objectif est de prévenir l'apparition de nouvelle lésion de kératose actinique dans cette zone. Le choix du médicament dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre indications et des habitudes du prescripteur.

Le laser CO_2, ou le curetage-électrocoagulation peuvent également être des options de traitement.

---

[1] Dubertret et al. Thérapeutique dermatologique. Médecine Sciences Flamarion (2001) www.therapeutique-dermatologique.org
[2] Skin Cancer (PDQ®): Treatment Health Professional Version. National Cancer Institute (2006). www.cancer.gov
[3] Saurat J.-H. et al. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles (édition MASSON, 4ème édition)
[4] de Berker D. et al. on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for the management of actinic keratosis. *British Journal of Dermatology* 2007;156:222-30
[5] Cox N.H. et al. on behalf of the British Association of Dermatologists Therapy Guidelines and Audit Subcommittee. Guidelines for management of Bowen's disease: 2006 updade. *British Journal of Dermatology* 2007;156:11-21
[6] Morton C.A. et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: report of a workshop of the British Photodermatology Group (British Association of Dermatologists). *British Journal of Dermatology* 2002;146:552-67
[7] National Institute for Health and Clinical Excellence. Photodynamic therapy for non-melanoma skin tumours (including premalignant and primary non-metastatic skin lesions). Understanding NICE guidance – information for people considering the procedure, and for the public. Février 2006. www.nice.org.uk/page.aspx?o=IP_272&c=cancer
[8] Société Française de Dermatologie. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Argumentaire - Mai 2009. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2009; 136 : S189-S242.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indications	AMM (date) avis CT (date)	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ALDARA Imiquimod *Meda Pharma*	Non (immuno-modulateur)	**KA cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.**	AMM : extension d'indication dans la KA 24/04/2007 avis CT 26/11/2008 Dernier avis 10/03/2010	Important	ASMR V dans le traitement des KA superficielles du visage ou du cuir chevelu de l'adulte mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire. (26/11/2008)	oui
EFUDIX 5-fluoro-uracile *Meda Pharma*	Non (chimio thérapie)	**Kératoses préépithéliomateuses.**	Visa 19/10/1970 Dernier avis 22/09/2010		-	oui
METVIXIA Chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle *Galderma International*	Non (PTD)	**Traitement des KA fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.**	AMM 28/03/2007 Avis CT 28/03/2007		ASMR V par rapport à la cryothérapie dans le traitement des KA fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire.	oui
EFFALA 8mg, emplâtre médicamenteux Acide 5-aminolévulinique *Spirig Pharma*	Non (PTD)	**Dispositifs à usage unique pour le traitement des KA légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm.**	AMM 15/02/2010 Avis CT 06/03/2013		ASMR IV en termes d'efficacité par rapport à la cryothérapie.	oui

CPT : classe pharmaco-thérapeutique
PTD : photothérapie dynamique
KA : kératose actinique

06.2 Autres technologies de santé

Les autres technologies de santé pour la prise en charge de la kératose actinique sont : la cryothérapie (traitement de référence de la kératose actinique), le laser CO_2, le curetage-électrocoagulation.

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont la cryothérapie, qui demeure le traitement de référence des kératoses actiniques superficielles, et les divers médicaments (METVIXIA, EFFALA, ALDARA et EFUDIX).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le produit est inscrit au remboursement en Irlande dans l'indication de l'AMM.

Des demandes d'inscription au remboursement ont été effectuées dans les pays suivant depuis octobre 2012 : Ecosse, Royaume Unis, Pays bas, Belgique, Suède, Danemark, Allemagne, mais la procédure n'avait pas abouti en janvier 2013 date de dépôt du dossier par le laboratoire.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 7 études :

- 4 études randomisées en double aveugle versus placebo à court terme (57 jours), dont 2 sur le visage et le cuir chevelu et 2 sur le tronc et les extrémités.
- 3 études sur 12 mois, en ouvert.
- des données de tolérance sur l'ensemble de ces études.

Aucune étude comparant PICATO à la cryothérapie ou à un traitement médicamenteux n'a été effectuée. Cependant le laboratoire présente une comparaison face-face avec les données obtenues avec ALDARA utilisé sur le visage et le cuir chevelu.

Les patients des 7 études présentées ont été inclus entre septembre 2008 et octobre 2010.

08.1 Efficacité

8.1.1 Kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu [9]

Deux études pivot ont été réalisées versus placebo dans les kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu avec la concentration de 150 µg/g appliqué pendant 3 jours successifs. Le protocole, identique pour les 2 études, est présenté ci dessous.

	Etudes PEP005-016 et PEP005-025
Objectif principal	Evaluer à J57 l'efficacité et la tolérance de 3 jours de traitement par MI 150µg/g *versus* placebo
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle
Population étudiée	Patients de plus de 18 ans, présentant 4 à 8 lésions de KA typique visible et discrète, sur le visage ou le cuir chevelu dans une zone de 25 cm^2 contigus
Principaux critères de non inclusion	Lésions atypiques (hypertrophiques, hyperkératosiques), à moins de 5 cm d'une lésion non cicatrisée, à moins de 10 cm d'un carcinome basocellulaire ou d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), Maladie chronique locale, Pathologie rebelle après 2 séances de cryothérapie ou l'application préalable de mébutate d'ingenol, Cryothérapie à moins de 2 cm de la zone à traiter dans les 2 semaines précédent l'inclusion, Agent systémique cytotoxique ou immunosuppresseur dans les 4 semaines précédentes Application de 5-FU, imiquimod, diclofénac, ou thérapie photodynamique à moins de 2 cm de la zone à traiter dans les 8 semaines précédant l'inclusion.
Déroulement de l'étude	3 jours de traitement Suivi de 57 jours Evaluation de la tolérance à J4, J8, J15, J29 et J57
Critère principal	Nombre de patients ayant une disparition complète des lésions de KA cliniquement visibles sur la zone traitée à 57 jours.
Parmi les critères secondaires	Disparition partielle des lésions : réduction d'au moins 75% des lésions à J 57 par rapport au nombre de lésions initiales. Tolérance : réactions cutanées locales et autres évènements indésirables
Analyse statistique	Analyse de l'efficacité sur la population en ITT (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

[9] Lebwohl M. Ingenol mebutate Gel for Actinic Keratosis. N Engl Med. 2012 ; 366 : 1010-19

Résultats de l'étude PEP005-016 :
Nombre de patients inclus : 135 dans le groupe MI 150 et 134 dans le groupe placebo.
Nombre de patients ayant terminé l'étude : 121 dans le groupe MI 150 et 125 dans le groupe placebo.
Age moyen : 63 ans dans les 2 groupes.
Phototype de I à IV suivant la classification de Fritzpatrick (cf tableau 1 ci dessous)
Localisation des lésions : 81% sur le visage et 19 % sur le cuir chevelu.

Tableau 1 : phototypes d'après la classification de Fitzpatrick

Phototype	Couleur de peau non photoexposée	Dose minimum provoquant un érythème en MJ/cm²	Sensibilité aux UV	Coups de soleil / Bronzage
I	Blanche	15-30	Très sensible	Toujours brûlé, jamais bronzé
II	Blanche	25-40	Très sensible	Toujours brûlé, un peu bronzé
III	Blanche	30-50	Sensible	Peu de coups de soleil, bronzage léger et uniforme (marron clair)
IV	Légèrement marron	40-60	Modérément sensible	Peu de coups de soleil, bronzage (marron)
V	Marron	60-90	Très légèrement sensible	Coups de soleil rares (marron foncé)
VI	Marron foncée/Noire	90-150	Insensible ou peu sensible	Aucun coup de soleil (noir)

Tableau 2 : nombre de patients ayant une disparition complète des lésions à J57 (critère principal)

	MI 150	placebo	p
Toutes localisations n/N (%)	50/135 (37,0)	3/134 (2,2)	< 0,001
Visage n/N (%)	46/109 (42,2)	3/109 (2,8)	< 0,001
Cuir chevelu n/N (%)	4/26 (15,4)	0/25	0,110

Tableau 3 : nombre de patients ayant une disparition partielle (>75%) des lésions à J57 (critère secondaire)

	MI 150	placebo	p
Toutes localisations n/N (%)	81/135 (60,0)	9/134 (6,7)	< 0,001
Visage n/N (%)	75/109 (68,8)	8/109 (7,3)	< 0,001
Cuir chevelu n/N (%)	6/26 (23,1)	1/25 (4,0)	0,099

Résultats de l'étude PEP005-025 :
Nombre de patients inclus : 142 dans le groupe MI 150 et 136 dans le groupe placebo, tous ont reçu au moins le traitement.
Nombre de patients ayant terminé l'étude : 136 dans le groupe MI 500 et 130 dans le groupe placebo.
Age moyen : 64,9 ans.
Phototype de I à IV suivant la classification de Fritzpatrick (Cf tableau 1)
Localisation des lésions équilibrée entre les 2 groupes : 79,9% sur le visage et 20,1% sur le cuir chevelu.

Tableau 4 : nombre de patients ayant une disparition complète des lésions à J57 (critère principal)

	MI 150	placebo	p
Visage et cuir chevelu n/N (%)	67/142 (47,2)	7/136 (2,2)	< 0,001
Visage n/N (%)	58/111 (52,3)	6/111 (5,4)	< 0,001
Cuir chevelu n/N (%)	9/31 (29,0)	1/25 (4.0)	0,031

Tableau 5 : nombre de patients ayant une disparition partielle (>75%) des lésions à J57 (critère secondaire)

	MI 150	placebo	p
Visage et cuir chevelu n/N (%)	96/142 (67,6)	11/136 (8,1)	< 0,001
Visage n/N (%)	82/111 (73,9)	10/111 (9,0)	< 0,001
Cuir chevelu n/N (%)	14/31 (45,2)	1/25 (4,0)	< 0,001

En conclusion, le MI à la concentration de MI 150 µg/g pendant 3 jours s'est montré plus efficace que le placebo sur le nombre de patient ayant une complète des kératoses actiniques à 57 jours dans l'étude PEP005-016 (37,0 % avec le MI 150 versus 2,2 % avec le placebo) et dans l'étude PEP005-025 (47,2 % avec le MI 150 versus 2,2 % avec le placebo).

L'analyse en sous groupe selon la localisation confirme l'efficacité du MI 150 sur les kératoses actiniques localisées au visage dans les 2 études et localisées sur le cuir chevelu dans 1 étude, mais du fait du trop faible nombre de patient inclus on ne peut pas conclure dans la deuxième étude). Cette efficacité est également confirmée en termes de nombre de patient ayant une disparition partielle (>75 %) des lésions (critère secondaire).

8.1.2 Kératoses actiniques du tronc et des extrémités[9]

Deux études pivot ont été réalisées versus placebo dans les kératoses actiniques du tronc et des extrémités avec la concentration 500 µg/g appliqué pendant 2 jours successifs. Le protocole, identique pour les 2 études, est présenté ci dessous.

	Etudes PEP005-014 et PEP005-028
Objectif principal	Evaluer à J57 l'efficacité et la tolérance de 2 jours de traitement par MI 500 µg/g *versus* placebo
Méthode	Etude comparative versus placebo, randomisée en double aveugle
Population étudiée	Patients de plus de 18 ans, présentant 4 à 8 lésions de KA typiques, visibles et discrètes, sur le tronc ou les extrémités dans une zone de 25 cm^2 contigus.
Principaux critères de non inclusion	Lésions atypiques (hypertrophique, hyperkératosique), à moins de 5 cm d'une lésion non cicatrisée, à moins de 10 cm d'un carcinome basocellulaire ou d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), Maladie chronique locale, Pathologie rebelle après 2 séances de cryothérapie ou l'application préalable de mébutate d'ingenol, Cryothérapie à moins de 2 cm de la zone à traiter dans les 2 semaines précédent l'inclusion, Agent systémique cytotoxique ou immunosuppresseur dans les 4 semaines précédentes Application de 5-FU, imiquimod, diclofénac, ou thérapie photodynamique à moins de 2 cm de la zone à traiter dans les 8 semaines précédant l'inclusion.
Déroulement de l'étude	2 jours de traitement Suivi de 57 jours Evaluation de la tolérance à J4, J8, J15, J29 et J57
Critère principal	Nombre de patients ayant une disparition complète à 57 jours des lésions de KA cliniquement visibles sur la zone traitée.
Parmi les critères secondaires	Disparition partielle des lésions : réduction d'au moins 75% des lésions à J 57 par rapport au nombre de lésions initiales. Tolérance : réactions cutanées locales et autres évènements indésirables
Analyse statistique	Analyse de l'efficacité sur la population en ITT (test de Cochran-Mantel-Haenszel)

Résultats de l'étude PEP005-014 :
Nombre de patients inclus : 126 dans le groupe MI 500 et 129 dans le groupe placebo.
Nombre de patients ayant terminé l'étude : 112 dans le groupe MI 500 et 113 dans le groupe placebo.
Age moyen : 67 ans.
Phototype de I à IV suivant la classification de Fritzpatrick (cf tableau 1)
Localisation des lésions : bras (65,1 %), dos des mains (21,2 %), thorax (6,7 %), membres inférieurs (4,3 %), épaules (2,0 %) dos (2,0 %).

Tableau 6 : nombre de patients ayant une disparition complète des lésions à J57 (critère principal)

	MI 500	placebo	p
Toutes localisations n/N (%)	35/126 (27,8)	6 /129 (4,7)	< 0,0001
Bras n/N (%)	22/84 (26,2)	4/82 (4,9)	-
Dos de la main n/N (%)	4/25 (16,0)	0/29	-
Thorax n/N (%)	8/9 (88,9)	1/8 (12,5)	-
Autres n/N (%)	1/8 (12,5)	1/10 (10)	-

Tableau 7 : nombre de patient ayant une disparition partielle (>75%) des lésions à J57 (critère secondaire)

	MI 500	placebo	p
Toutes localisations n/N (%)	56/126 (44,4)	9/129 (7,0)	< 0,0001
Bras n/N (%)	40/84 (47,6)	7/82 (8,5)	-
Dos de la main n/N (%)	6/25 (24,0)	0/29	-
Thorax n/N (%)	8/9 (88,9)	1/8 (12,5)	-
Autres n/N (%)	2/8 (25,0)	1/10 (10)	-

Résultats de l'étude PEP005-028 :
Nombre de patients inclus : 100 dans le groupe MI 500 et 103 dans le groupe placebo.
Nombre de patients ayant terminé l'étude : 90 dans le groupe MI 500 et 95 dans le groupe placebo.
Age moyen : 65 ans.
Phototype de I à V suivant la classification de Fritzpatrick (Cf tableau 1)
Localisation des lésions : bras (62,1%), dos des mains (27,1 %), thorax (3,9 %), membres inférieurs (3,9 %), épaules (1,5 %), dos (1,5 %).

Tableau 8 : nombre de patient ayant une disparition complète des lésions à J57 (critère principal)

	MI	placebo	p
Toutes localisations n/N (%)	42/100 (42,0)	5 /103 (4,9)	< 0,001
Bras n/N (%)	27/59 (45,8)	3/67 (4,5)	< 0,001
Dos de la main n/N (%)	6/28 (21,4)	0/27	0,023
Thorax n/N (%)	3/5 (60,0)	1/3 (33,3)	NS
Autres n/N (%)	6/8 (75,0)	1/6 (16,7)	NS

Tableau 9 : nombre de patients ayant une disparition partielle (>75%) des lésions à J57 (critère secondaire)

	MI	placebo	p
Toutes localisations n/N (%)	55/100 (55)	7/103 (6,8)	< 0,001
Bras n/N (%)	36/59 (61,0)	4/67 (5,9)	< 0,001
Dos de la main n/N (%)	9/28 (32,1)	1/27 (3,7)	0,012
Thorax n/N (%)	4/5 (80,0)	1/3 (33,0)	NS
Autres n/N (%)	6/8 (75,0)	1/6 (16,6)	NS

En conclusion, le MI à la concentration de 500 µg/g pendant 2 jours s'est montré plus efficace sur le nombre de patient ayant une disparition complète des kératoses actiniques à 57 jours dans l'étude PEP005-014 (27,8% avec le MI versus 4,7% avec le placebo) et dans l'étude PEP005-028 (42,0 % avec le MI versus 4,9% avec le placebo).

L'analyse en sous groupe selon la localisation confirme l'efficacité du MI 500 sur la disparition complète des kératoses actiniques localisées sur le bras et le dos de la main dans une seule des 2 études. Dans les autres situations, le nombre de patient inclus pour pouvoir conclure était trop faible. L'efficacité du MI 500 a été montré supérieure au placebo sur le critère du nombre de patient ayant une disparition partielle (>75 %) des lésions (critère secondaire) pour l'ensemble des lésions et pour les localisations sur le bras et le dos de la main.

8.1.3 Etudes de suivi sur 12 mois

Le laboratoire a présenté 3 études observationnelles de suivi prospectif sur 12 mois.

- L'étude PEP005-030 faisait suite en ouvert aux 2 études en double aveugle versus placebo (PEP005-016 et PEP005-025) sur le visage et le cuir chevelu.
- L'étude ouverte PEP005-032 faisait suite en ouvert aux 2 études en double aveugle (PEP005-014 et PEP005-028) versus placebo sur le tronc et les extrémités.
- L'étude PEP005-031 a été le prolongement d'une étude de tolérance ouverte sur le tronc et les extrémités (étude qui n'a pas été présentée dans le dossier du laboratoire).

Les patients inclus pour ces 3 études de suivi avaient été suivi jusqu'à J57 et avaient à cette date une disparition complète des lésions de kératose actinique. Parmi ceux-ci quelques patients avaient été traités par placebo et constituait un groupe contrôle. Au cours du suivi entre J57 et 12 mois, les patients pouvaient être traités par cryothérapie pour une kératose actinique.

Le critère principal d'efficacité dans les 3 études était le taux de récidive à 12 mois. La récidive était définie par le nombre de kératose actinique (nouvelle ou récurrente) dans la zone traitée. Elles étaient analysées par la méthode de Kaplan Meier.

Le taux de nouvelles lésions (nombre de nouvelles lésions rapportées au nombre de lésions préexistantes avant le traitement dans l'étude initiale) a également été analysé.

Par ailleurs la tolérance locale à 12 mois a été évaluée dans les 3 études chez les patients qui ont reçu PICATO.

Les résultats de suivi en termes d'efficacité à 12 mois sont présentés dans le tableau ci-dessous en fonction de la localisation des kératoses actiniques et du critère de suivi, pour les patients ayant reçu PICATO.

Tableau 10 : récurrence des KA à 12 mois, chez les patients ayant reçu PICATO

	PEP005-030 MI 150 Visage et cuir chevelu n = 108	PEP005-031 MI 500 Tronc et extrémités n = 38	PEP005-032 MI 500 Tronc et extrémités n = 38
Taux de patients ayant des lésions de KA à 12 mois (IC 95%)	53,9 % (44,3 – 63,5)	62,5 % (46,4 – 78,6)	50 % (45,1 – 67,6)
nombre de nouvelles lésions / nombre de lésions avant traitement (%)	69 / 574 12,8 %	13 / 182 7,1 %	19 / 194 9,7 %

8.1.4 Résultats de qualité de vie dans les études pivots

La qualité de vie a été étudiée dans les 4 études pivot en tant que critère secondaire.
Elle a été mesurée par un auto-questionnaire de qualité de vie « Skindex 16[10] » en 16 items destinée à l'évaluation d'une pathologie cutanée et permettant dévaluer les dimensions émotionnelle, symptomatique et fonctionnelle.
Dans les 2 études PEP005-016 et PEP005-025 sur le visage et le cuir chevelu, de même que dans les 2 études PEP005-014 et PEP005-028 sur le tronc et les extrémités, à J8 l'impact du traitement a été négatif. A J29 et J57, un effet positif a été observé dans les 3 dimensions.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Résultats de tolérance issus des études cliniques

Surveillance des effets indésirables
Au cours du développement clinique, 1165 patients sont reçu PICATO.

D'après le RCP, les évènements indésirables attribuables au traitement ont été au total de 29 % sur le visage et le cuir chevelu et de 17 % sur le tronc et les extrémités.

D'après le RCP, les effets les plus fréquents ont été les effets indésirables au niveau du site d'application : pustules/vésicules, érosion, œdème, exfoliation, croutes, érythème, douleur.

Trois cas de cancers ou de lésions précancéreuses possiblement liés au traitement ont été relevés dans les études de phase I – II, entre J 57 et 12 mois. Il s'agissait d'une maladie de Bowen et de 2 carcinomes épidermoïdes cutanés. Ces 3 patients ont été traités par chirurgie locale.

Aucun effet indésirable grave n'est apparu au cours des 7 études de phase III.

Etude de la tolérance locale à court terme
Dans les 4 études pivot, la tolérance locale a été analysée à l'aide du score LSR (critère d'évaluation secondaire). Le score LSR (local skin response score) est défini de la manière suivante : 6 critères cliniques (érythème, œdème, desquamation, vésicules/pustules, croutes, érosion/ulcération) sont cotés de 0 à 4, puis additionnés pour former un score composite de sévérité locale globale, qui peut varier de 0 à 24.

Globalement dans les 4 études, 95% des patients ayant reçu le MI avait un score LSR modifié, versus 36 % des patients ayant reçu un placebo.

Sur le visage et le cuir chevelu, le score LSR a atteint son pic au 4ème jour de traitement et a diminué ensuite pour revenir à sa valeur de base dans les deux semaines. Le pic moyen pour les patients traités par MI 150 a été de 9,1 ± 4,1 par rapport à 1,8 ± 1,6 pour les patients sous placebo.

Sur le tronc et les extrémités, le score LSR a atteint son pic chez les patients traités par MI 500 :
- au 3ème jour pour plus de la moitié des patients (55,1%),
- aux 8e et 15e jours pour respectivement 32,4% et 8,4% des patients.

Le pic moyen du score LSR pour les patients traités par MI, a été de 6,8 ± 3,5 contre à 1,6 ± 1,5 pour les patients sous placebo.
Ces réactions cutanées locales se sont résorbées en 4 semaines après le début du traitement en moyenne.

[10] Chren M.M. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Cutan Med Surg 2001; 5 : 105-10.

Résultats de tolérance au cours des études à 12 mois
Aucun effet indésirable attribué au traitement n'a été relevé dans les études à 12 mois (ces études débutaient à J 57 après l'application de PICATO et n'incluaient pas les lésions initiales).

8.2.2 Résultats de tolérance issues des PSUR

Le produit est commercialisé aux Etats-Unis depuis janvier 2012. Deux PSUR ont été fourni concernant l'utilisation de PICATO entre le 23 janvier 2012 et le 31 juillet 2012. Au cours de cette période aucun nouveau signal n'a été détecté.

08.3 Mises en perspectives avec les données existantes

8.3.1 Posologies et études pour les produits de comparaison

Le tableau ci-après présente les principales études analysées dans les avis de la Transparence, établissant l'efficacité du produit dans l'indication de la kératose actinique.

Comparaison des posologies et des études présentées dans les avis de la CT dans la kératose actinique

NOM (DCI) *Laboratoire*	Indications	posologie	Etudes fournies
ALDARA Imiquimod *Meda Pharma*	**KA cliniquement typiques, non hypertrophiques, non hyperkératosiques du visage ou du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, lorsque la taille ou le nombre des lésions limite l'efficacité et/ou la tolérance de la cryothérapie et si les autres traitements topiques sont contre-indiqués ou moins appropriés.**	Application 3 fois par semaines pendant 4 semaines. Période de suivi 4 semaines A renouveler 4 sem si besoin	• 2 études randomisées en double aveugle versus placebo, chez des patients adultes atteints de KA au niveau de la tête et du cou, sur 246 patients et 259 patients. Critère principal : % de patients avec disparition complète des KA Résultats après 1 cycle (8 sem) : 26,8 % versus 4,1% et 37,2% versus 0,8% après 2 cycles (16 sem) : 53,7% versus 14,6% et 55,0% versus 2,3% Phase de prolongation à 1 an : Taux de récidive à 1 an après 1 ou 2 cycles (critère secondaire) : 39% et 17,4% des patients • 1 étude ouverte randomisée versus 5FU et cryothérapie/ 75 patients. Critère principal : évolution quantitative des marqueurs oncogéniques $p53^{muté}$ et $p16^{INK4A}$ 6 sem après cryothérapie, 4 sem après arrêt de 5FU et 8 sem après arrêt de l'imiquimod. Résultats : 74% des patients imiquimod, 36 patients 5FU et 14 patients cryothérapie avaient une réduction de marqueurs.
EFUDIX 5-fluoro-uracile *Meda Pharma*	**Kératoses préépithéliomateuses.**	2 applications par jour / 4 semaines	Evaluation antérieure à 2001 Les études ne sont pas disponibles
METVIXIA Chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle *Galderma International*	**Traitement des KA fines ou non-hyperkératosiques et non pigmentées du visage et du cuir chevelu.**	Appliquer pendant 3h avant 1 séance de photothérapie dynamique A renouveler si besoin après 3 mois	• 1 étude randomisée en double aveugle versus placebo, sur des lésions non hyperkératosiques, du visage et du cou. % de patients avec disparition complète à 3 mois : 79% versus 21% • 2 études de non infériorité, ouvertes versus cryothérapie : 1 séance PD vs double congélation/ décongélation : non infériorité non démontrée sur le % de disparition d'au moins 75% des KA 2 séances PD vs 1 congélation : non infériorité démontrée sur le taux de réponse par patient, pondéré par le nombre de lésions initiales par patients. • 1 étude de phase IV randomisée Metvixia (1 ou 2 séances) vs cryothérapie (1 ou 2 séances). Résultats : aucune différence sur la diminution du nombre de lésions après 6 mois.
EFFALA 8mg, emplâtre médicamenteux	**« Dispositifs à usage unique pour le traitement des KA légères du visage et du cuir chevelu (chauve/zones nues) dont le diamètre n'excède pas 1,8 cm. »**	Appliquer pendant 4h avant la séance de photothérapie dynamique A renouveler si besoin après 3 mois	• 1 étude randomisée double aveugle versus placebo sur 103 patients sur 3 mois : % de lésions complètement disparues 82% versus 19% (critère principal) % de patients dont les lésions ont complètement disparu 62% vs 6 % (critère secondaire) • 1 étude ouverte versus cryothérapie et versus placebo sur 346 patients sur 3 mois : % de lésions complètement disparues 89% Effala versus 77% cryothérapie et 29% placebo (critère principal) % de patients dont les lésions ont complètement disparu 67% Effala vs 52 % cryothérapie versus 12% placebo (critère secondaire) • Prolongation des 2 études sur 12 mois : maintien de la supériorité d'Effala et diminution des % de patients sans nouvelle lésion.

8.3.2 Données de comparaison présentées par le laboratoire

En l'absence d'étude comparative, le laboratoire a sélectionné les données de 4 études randomisées en double aveugle sur des kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu : deux avec PICATO et deux avec ALDARA. Il a présenté en face-face les résultats sur le critère principal et sur le critère secondaire du taux de récidive à 12 mois.

Cependant, en raison de l'absence de méta-analyse de comparaison indirecte, de protocoles d'application différents, de délais de mesure du critère principal différents, les résultats ne permettent pas de conclure et ne sont pas présentés ici.

08.4 Résumé & discussion

L'efficacité du mébutate d'ingenol a été évaluée principalement dans 4 études randomisées en double aveugle versus placebo, deux sur des kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu, deux sur des kératoses actiniques du tronc ou des extrémités.
Les patients étaient âgés de plus de 18 ans, avaient 4 à 8 lésions de kératose actinique typique, visible et discrète, non hypertrophique et non hyperkératosique dans une zone de 25 cm^2 contigus.

Le mébutate d'ingenol 500 µg/g appliqué 2 jours de suite sur le tronc et les extrémités a été supérieur au placebo sur la disparition complète des kératoses actiniques à 57 jours dans une étude (27,8% versus 4,7%) et dans l'autre étude (42,0 % versus 4,9%).
Le mébutate d'ingenol 150 µg/g appliqué 3 jours de suite sur le visage et le cuir chevelu a été supérieur au placebo sur la disparition complète des kératoses actiniques à 57 jours dans une étude (37,0% versus 2,2%) et dans l'autre étude (47,2% versus 2,2%).

Trois études observationnelles ouvertes ont évalué le taux de récidive (au moins 1 nouvelle lésion de kératose actinique dans la zone traitée) à 12 mois. Le taux de récidive à 12 mois a été sur le visage et le cuir chevelu de 53,9% (44,6 – 63,7) et sur le tronc et les extrémités de 62,5 % et 50,0%. Ces études non comparatives et limitées à 12 mois, ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de PICATO.

Aucune étude n'a comparé l'efficacité du mébutate d'ingenol versus cryothérapie traitement de référence des kératoses actiniques ni versus un médicament des kératoses actiniques.

La comparaison indirecte proposée par le laboratoire entre PICATO et ALDARA sur les kératoses actiniques du visage et du cuir chevelu ne peut être retenue pour des raisons méthodologiques.

Aucun évènement indésirable n'a été signalé à distance de l'application.

La tolérance au site d'application a été mesurée par un score de sévérité locale globale de 6 critères cliniques (érythème, œdème, desquamation, vésicules/pustules, croutes, érosion/ulcération) pouvant varier de 0 à 24 sur toute la surface d'application :

- sur le visage et le cuir chevelu, le score maximum au 4ème jour de traitement (9,1 ± 4,1 avec PICATO vs 1,8 ± 1,6 avec placebo) a diminué pour revenir à sa valeur de base dans les deux semaines.
- sur le tronc et les extrémités, le score a été maximum (6,8 ± 3,5 avec PICATO vs 1,6 ± 1,5 avec placebo) au 3ème jour (55,1% des patients), au 8ème jour (32,4%) ou au 15ème jour (8,4%) et les effets locaux se sont résorbées en 4 semaines environ.

08.5 Programme d'études

Dans le PGR, le laboratoire s'est engagé à réaliser deux études :

- 1 essai sur l'usage répété de PICATO : étude en cours, résultats attendu en 2014
- 1 essai sur le risque de développement de carcinome spinocellulaire dans la zone traitée par PICATO. Protocole en cours d'élaboration. Résultats prévus en 2018.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les kératoses actiniques sont des affections dermatologiques principalement liées à l'exposition aux rayons ultra-violets (naturels ou artificiels). L'apparition de ces lésions cutanées peut donc être prévenue en évitant l'exposition à ces ultra-violets ou à d'autres facteurs déclenchant, chimiques ou physiques (radiations ionisantes).

L'objectif du traitement est la destruction des lésions ; le patient doit être suivi régulièrement après traitement pour dépister les récidives.

Le traitement de référence est la cryothérapie Cette technique est couramment utilisée en dermatologie, elle est rapide et ne nécessite pas de matériel spécifique. Cependant son efficacité est opérateur dépendante[11].
En cas de doute diagnostique avec un carcinome spinocellulaire, il faut réaliser une biopsie avec examen anatomopathologique avant la cryothérapie.

Lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone, on peut utiliser en alternative à la cryothérapie pour prévenir l'apparition de nouvelle lésion dans cette zone: 5-FU en topique, imiquimod, photothérapie dynamique avec agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle ou acide 5-aminolévulinique), ou éventuellement dermabrasion mécanique. Le choix du médicament dépend de la gravité des lésions, de la localisation, des contre indications et des habitudes du prescripteur.

Du fait du faible niveau de preuve de son efficacité à long terme par rapport au placebo, de l'absence de données par rapport aux comparateurs et de la survenue habituelle de lésions au site d'application dans les semaines qui suivent l'application, il s'agit d'un traitement de deuxième intention. PICATO sera donc réservé aux kératoses actiniques cliniquement typiques, discrètes, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie. En cas d'échec de la prise en charge initiale bien conduite, il n'y a pas de donnée disponible permettant d'orienter le choix du prescripteur.

[11] Société Française de Dermatologie. Carcinome épidermoïde cutané (carcinome spinocellulaire) : recommandations de pratique clinique pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique. Argumentaire - Mai 2009. Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2009; 136 : S189-S242.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

◗ Les kératoses actiniques sont des lésions survenant sur les zones exposées au soleil, le plus souvent chez les personnes âgées. Il s'agit fréquemment de lésions multiples qui, en l'absence de traitement efficace, peuvent évoluer vers des carcinomes cutanés (carcinome spinocellulaire).

◗ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen, en raison d'une efficacité mal démontrée à long terme et des effets indésirables très fréquents au site d'application.

◗ Il existe plusieurs alternatives thérapeutiques, la cryothérapie, METVIXIA, EFFALA, EFUDIX ET ALDARA.

◗ PICATO est réservé aux kératoses actiniques cliniquement typiques, discrètes, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie. En cas d'échec de la prise en charge initiale bien conduite, il n'y a pas de donnée disponible permettant d'orienter le choix du prescripteur.

◗ Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, bien que ce soient des affections assez fréquentes, le fardeau induit par les kératoses actiniques est faible dans la mesure où cette affection est de bon pronostic.

L'amélioration de la prise en charge des kératoses actiniques ne constitue pas un besoin de santé publique (les alternatives non médicamenteuses sont efficaces pour la prévention de la survenue de cancer). En cas de kératoses actiniques à lésions multiples cette alternative thérapeutique peut être intéressante.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des alternatives thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbidité pour les patients atteints de kératoses.

En conséquence, compte tenu des données disponibles et de l'existence des alternatives non médicamenteuses, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PICATO dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PICATO gel, est modéré dans le traitement de la kératose actinique discrète cliniquement typique, non hypertrophique, non hyperkératosique. Du fait de ses effets indésirables locaux à court terme et du faible niveau de preuve de son efficacité à long terme, il ne doit être utilisé qu'en cas d'échec ou de contre indication aux traitements de première intention et en premier lieu à la cryothérapie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PICATO sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication.

◗ Taux de remboursement proposé : 30 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données comparatives par rapport à la cryothérapie (traitement de référence) et aux traitements médicamenteux permettant le traitement de kératoses actiniques nombreuses et rapprochées, PICATO gel, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la kératose actinique discrète cliniquement typique, non hypertrophique, non hyperkératosique.

010.3 Population cible

La population cible de PICATO est définie par les patients atteints de kératose actinique en échec ou ayant des contre indications aux autres traitements et en premier lieu à la cryothérapie.

Il existe peu de données épidémiologiques sur la kératose actinique. Des données britanniques[12,13] et irlandaises[14] ont mis en évidence une prévalence de la kératose actinique de l'ordre de 19 à 24 % chez les plus de 60 ans. Dans l'étude irlandaise, la prévalence a été estimée chez les plus de 21 ans, à 13,6 % chez l'homme et à 7,6 % chez la femme. En extrapolant ces valeurs à la population française (données INED 2012), la population des personnes atteintes de kératose actinique peut être estimée entre 3 et 5 millions de personnes.

De cette population, seuls les patients ne pouvant être traités par la cryothérapie (qui reste le traitement de référence) ou par les alternatives médicamenteuses permettant le traitement de lésions multiples et rapprochées, sont éligibles à PICATO. Cette population certainement restreinte n'est pas quantifiable.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

◗ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[12] Harvey I., Frankel S, Marks R et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratosis. 1. Method and descriptive results of the South Wales skin cancer study. Br J Cancer 1996 ; 74 :1302-7

[13] Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedman PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol 2000 ; 142 :1154-9

[14] O'Beirn SFO, Judge P, Maccon CF. Skin cancer in County Galway, Ireland. In: Proceedings of Sixth National Cancer Conference, sponsored by the American Cancer Society Inc. And the National Cancer Institute, September 1968. Philadelphia : Lippincott, 1970 : 489-500