

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PICATO (mébutate d'ingenol), chimiothérapie à usage local

Pas d'avantage clinique démontré dans la kératose actinique

L'essentiel

- ▶ PICATO a l'AMM dans la kératose actinique discrète et typique, non hyperkératosique, non hypertrophique de l'adulte.
- ▶ En raison du faible niveau de preuve de son efficacité à long terme et de ses effets indésirables locaux à court terme, il doit être réservé aux échecs ou aux contre-indications à la cryothérapie et aux autres médicaments locaux.
- ▶ En l'absence d'étude comparative, il n'apporte pas d'avantage clinique par rapport à la cryothérapie et aux autres médicaments locaux.

Stratégie thérapeutique

- Les lésions de kératose actinique peuvent être limitées en évitant l'exposition aux ultra-violets.
En cas de suspicion d'un carcinome épidermoïde cutané, un diagnostic anatomopathologique des lésions est nécessaire avant de les traiter.
L'objectif du traitement est la destruction des lésions puis le dépistage des récives.
- Le traitement de référence est la cryothérapie à l'azote liquide.
- Lorsque les lésions sont multiples et rapprochées dans une même zone, on peut utiliser en alternative à la cryothérapie, en fonction des lésions (gravité, localisation), des contre-indications et des habitudes du prescripteur :
 - soit des produits en topique (5-FU EFUDIX, ou imiquimod ALDARA),
 - soit la photothérapie dynamique avec un agent sensibilisant (chlorhydrate d'aminolévulinate de méthyle METVIXIA ou acide 5-aminolévulinique EFFALA),
 - soit la dermabrasion (mécanique, laser CO2, curetage-électrocoagulation).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Compte tenu 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 d'effets indésirables locaux à court terme, PICATO est un traitement de deuxième intention.
Il doit être réservé aux lésions typiques, discrètes, non hypertrophiques, non hyperkératosiques, multiples et rapprochées, en cas de contre-indication aux traitements de première intention et en particulier à la cryothérapie. En traitement de deuxième intention (échec d'une prise en charge initiale bien conduite), il n'y a pas de donnée permettant de préférer ce médicament aux autres thérapeutiques.

Données cliniques

- Le mébutate d'ingenol a été évalué dans quatre études randomisées en double aveugle *versus* placebo chez des patients ayant 4 à 8 lésions de kératose actinique typique, visible et discrète, non hypertrophique et non hyperkératosique, dans une zone de 25 cm² contigus.
 - Dans deux études sur des lésions du visage et du cuir chevelu, le mébutate d'ingenol 150 µg/g appliqué pendant 3 jours a été supérieur au placebo pour la disparition complète des lésions de kératose actinique à 57 jours : dans une étude 37,0 % *versus* 2,2 % (p < 0,001) ; dans l'autre étude 47,2 % *versus* 2,2 % (p < 0,001).
 - Dans deux études sur des lésions du tronc ou des extrémités, le mébutate d'ingenol 500 µg/g appliqué pendant 2 jours a été supérieur au placebo pour la disparition complète des lésions de kératose actinique à 57 jours : dans une étude 27,8 % *versus* 4,7 % (p < 0,001) ; dans l'autre étude 42,0 % *versus* 4,9 % (p < 0,001).

- Les trois études ayant mesuré le taux de récurrence ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de PICATO à long terme compte tenu de leur caractère non comparatif et de leur durée limitée à 12 mois.
- Le mébutate d'ingenol n'a été comparé ni à la cryothérapie, traitement de référence des kératoses actiniques, ni à un autre médicament des kératoses actiniques.
- La tolérance au site d'application a été mesurée par un score de sévérité locale globale de six critères cliniques (érythème, œdème, desquamation, vésicules/pustules, croûtes, érosion/ulcération) pouvant varier de 0 à 24 :
 - sur le visage et le cuir chevelu, le score, maximum au quatrième jour de traitement (9,1 avec PICATO vs 1,8 avec le placebo), a diminué pour revenir à sa valeur initiale dans les deux semaines.
 - sur le tronc et les extrémités, le score a été maximum (6,8 avec PICATO vs 1,6 avec le placebo) entre le 3^e jour et le 15^e jour. Les effets locaux se sont résorbés en quatre semaines environ.
 Aucun évènement indésirable n'a été signalé à distance de l'application.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PICATO gel est modéré dans le traitement de la kératose actinique discrète cliniquement typique, non hypertrophique, non hyperkératosique.
- En l'absence de données comparatives par rapport à la cryothérapie (traitement de référence) et aux autres médicaments 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

