



## Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Avril 2017

<b>Médicament</b>	0,5 % de fluorouracil et 10,0 % d'acide salicylique (Actikerall)
<b>Indication</b>	Le traitement topique des lésions hyperkératosiques légèrement palpables ou d'épaisseur modérée (grade I ou II) de kératose actinique au visage, au front et aux zones chauves du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Solution destinée à l'application topique
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 28 aout 2015
<b>Fabricant(s)</b>	Cipher Pharmaceuticals

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

## SOMMAIRE

### Introduction

Selon l'Association britannique des dermatologues, de 15 % à 25 % des lésions de kératose actinique disparaissent spontanément en un an<sup>1</sup>. Toutefois, ces lésions peuvent évoluer vers un carcinome épidermoïde envahissant en l'absence de traitement<sup>2</sup>. Le taux de transformation des lésions en carcinome est inconnu. Des modèles mathématiques inspirés d'une étude prévoient que, chez une personne présentant en moyenne 7,7 lésions, la probabilité de survenue d'un carcinome épidermoïde dans la même région ou à proximité est d'environ 10 sur une période de 10 ans<sup>3</sup>. Le risque de transformation maligne est plus élevé chez les patients immunovulnérables. L'on prévoyait 74 100 nouveaux cas de cancer de la peau sans présence de mélanome et 270 décès dus à ce cancer en 2011<sup>2</sup>.

En général, les lésions de kératose actinique ont l'aspect de macules, de papules ou de plaques de 2 mm à 6 mm de la couleur de la peau ou d'un brun rouge, planes ou épaisses (hyperkératosiques)<sup>4,5</sup>. Le patient présentant des lésions de kératose actinique est habituellement dirigé vers un dermatologue, et le diagnostic est souvent établi d'après le seul aspect clinique<sup>1</sup>. Une biopsie peut être nécessaire en cas de doute ou de suspicion d'un cancer envahissant<sup>1,5</sup>. Les lésions visibles peuvent être le signe d'une modification du champ, c'est-à-dire une atteinte de la peau avoisinante et la présence de lésions invisibles (sous-cliniques)<sup>2</sup>. Selon les observations de patients transmises au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS, ce qui est grandement préoccupant, ce sont les problèmes d'ordre esthétique, qui peuvent diminuer la confiance en soi.

Le produit examiné renferme deux médicaments topiques, le fluorouracil à 0,5 % et l'acide salicylique à 10 %. Le fluorouracil est un antimétabolite d'usage autorisé en monothérapie dans la prise en charge de la kératose actinique, mais à une concentration de 5 %. L'acide salicylique est un kératolytique, et sa présence a pour but d'améliorer la pénétration de l'association médicamenteuse dans les lésions hyperkératosiques. L'association fluorouracil/acide salicylique est à appliquer une fois par jour sur les lésions jusqu'à leur disparition, mais pas plus longtemps que 12 semaines. Elle est indiquée dans le traitement de la kératose actinique hyperkératosique de grade I ou II.

Indication à l'étude
Le traitement topique des lésions hyperkératosiques légèrement palpables ou d'épaisseur modérée (grade I ou II) de kératose actinique au visage, au front et aux zones chauves du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Conformément à l'indication

La revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association de fluorouracil (0,5 %) et d'acide salicylique (10 %) en application topique une fois par jour dans le traitement des lésions hyperkératosiques légèrement palpables ou d'épaisseur modérée (grade I ou II) de kératose actinique au visage, au front et aux zones chauves du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Un essai clinique pivot comparatif randomisé (ECR), multicentrique et à double insu, l'étude 0702, satisfait les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Il a pour objectif d'évaluer la non-infériorité de l'association fluorouracil/acide salicylique par rapport au diclofénac en gel et sa supériorité par rapport au placebo dans le traitement de la kératose actinique hyperkératosique de grade I ou II. En tout et pour tout, 470 patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:2:1 dans les groupes de fluorouracil/acide salicylique, du gel de diclofénac et du placebo. La revue systématique ne porte que sur la comparaison entre l'association fluorouracil/acide salicylique et le placebo, car le gel de diclofénac n'est pas une option thérapeutique d'usage autorisé dans le traitement de la kératose actinique au Canada. Les patients appliquent eux-mêmes chaque jour le médicament à l'étude sur les lésions cibles jusqu'à leur disparition ou pendant 12 semaines au maximum, et l'évaluation a lieu au terme du traitement et huit semaines plus tard. Les zones cibles sont le visage et le front (A) et les parties chauves du cuir chevelu (B), et la zone entière à traiter compte au moins 4 lésions distinctes de kératose actinique, mais pas plus de 10, distantes les unes des autres d'au moins un centimètre et d'un diamètre maximal de 1,5 cm. Le principal résultat d'intérêt de l'étude pour ce qui est de l'évaluation de l'efficacité est la proportion de patients chez qui la lésion cible déterminée au préalable disparaît complètement sur la foi de l'examen histologique huit semaines après le traitement. Les paramètres d'intérêt secondaire sont la variation du nombre et de la superficie des lésions dans la période à l'étude, la réponse des lésions (complète ou partielle, stable ou progressive) ainsi que l'évaluation de l'efficacité et de la tolérabilité par le médecin et le patient.

Des aspects compliquent l'évaluation critique, notamment la difficulté de maintenir l'insu en raison de la grande proportion de patients traités par l'association fluorouracil/acide salicylique qui subissent des incidents indésirables auxquels on peut s'attendre avec ce genre de traitement. Le fabricant ne semble pas avoir tenu compte de la multiplicité des comparaisons dans ses analyses statistiques. Comme les patients appliquent eux-mêmes le médicament, il peut y avoir eu une certaine variabilité dans l'administration du médicament étudié. De plus, les patients du groupe de fluorouracil/acide salicylique ont appliqué une moins grande quantité du médicament en moyenne que les patients du groupe du placebo, signe que des problèmes de tolérabilité ont pu influencer sur l'application du médicament. Le principal résultat d'intérêt se limite à la disparition d'une seule lésion cible déterminée au préalable, mais on ne sait pas au juste de quelle manière cette lésion a été choisie, et comme les lésions peuvent disparaître spontanément (comme l'illustre le haut taux de réponse dans le groupe du placebo), s'en tenir à une seule lésion pour évaluer l'efficacité du médicament peut être problématique. Les aspects qui ont pu exercer une influence sur la validité externe sont l'absence de patients présentant des lésions de kératose actinique au dos des mains, l'absence de traitement de référence autorisé dans la prise en charge de la kératose actinique comme comparateur et le fait que toute l'étude se déroule dans un seul pays, l'Allemagne.

#### Efficacité

La disparition complète (guérison histologique) de la lésion cible de kératose actinique déterminée au préalable huit semaines après le traitement constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude retenue. La proportion de patients bénéficiant de ce résultat est de 70 % dans le groupe du fluorouracil/acide salicylique et de 43 % dans le groupe du placebo; par conséquent, l'association fluorouracil/acide salicylique est statistiquement supérieure au placebo sous l'angle du principal résultat d'intérêt (différence entre les groupes de 0,27; intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 0,13 à 0,40;  $P < 0,001$ ). La proportion de lésions disparues au terme du traitement est plus grande dans le groupe de

fluorouracil/acide salicylique que dans le groupe du placebo (50 % contre 33 %) et la différence est statistiquement significative ( $P < 0,05$ ). La réponse clinique est évaluée à titre de résultat d'intérêt secondaire. La proportion de patients manifestant une réponse complète huit semaines après le traitement est plus grande dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique que dans le groupe du placebo (55 % contre 15 %) et la différence est statistiquement significative ( $P < 0,00001$ ). La proportion de patients manifestant une réponse partielle est de 42 % dans le groupe fluorouracil/acide salicylique et de 67 % dans le groupe placebo. La population de l'étude se compose de patients atteints de kératose actinique de grade I (non hyperkératosique) et de patients présentant une kératose actinique de grade II (hyperkératosique); comme le fabricant ne procède pas à des analyses par sous-groupe, on ne sait pas si l'association médicamenteuse fluorouracil/acide salicylique est plus efficace dans un groupe que dans l'autre. Du nombre des principaux paramètres secondaires, la qualité de vie n'est pas évaluée en fonction d'un instrument validé, et cette absence de données sur la qualité de vie représente une importante limite pour une affection où les questions de qualité de vie revêtent de l'importance, comme en témoignent les observations de patients transmises au PCEM.

L'évaluation de l'amélioration clinique par le patient est un paramètre secondaire; la proportion de patients qui qualifient le résultat du traitement de « très bon » ou de « bon » est plus grande dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique que dans le groupe du placebo (83 % contre 72 %) et la différence est statistiquement significative ( $P < 0,00001$ ).

La récurrence des lésions cibles est évaluée à deux moments de la période de suivi : 6 mois et 12 mois. Des 742 lésions guéries dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique, 8 % reviennent, alors que le taux de récurrence dans le groupe du placebo est de 14 % des 189 lésions disparues. La différence entre les groupes quant au taux de récurrence est statistiquement significative (test de Wilcoxon,  $P = 0,02347$ ). Au terme de 12 mois, les taux de récurrence dans les groupes de fluorouracil/acide salicylique et du placebo sont respectivement de 14 % et de 20 % des lésions et cette différence est statistiquement significative ( $P = 0,04419$ ).

### Effets néfastes

La proportion de patients qui subissent un incident indésirable dans les groupes de fluorouracil/acide salicylique et du placebo est respectivement de 95 % et de 85 %. Les incidents indésirables les plus courants sont les réactions cutanées locales comme l'inflammation (73 % pour le groupe fluorouracil/acide salicylique contre 36 % pour le groupe du placebo), l'irritation (86 % contre 61 %) et le prurit (45 % contre 41 %). Pour ce qui est de ces incidents indésirables classés comme étant de grave intensité, la proportion est numériquement plus grande pour l'association fluorouracil/acide salicylique que pour le placebo en ce qui a trait à l'inflammation (16 % contre 1 %), l'irritation (21 % contre 3 %) et le prurit (7 % contre 0 %).

La proportion de patients aux prises avec un incident indésirable grave est de 1 % dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique et de 4 % dans le groupe du placebo. Aucun incident indésirable grave n'est survenu chez plus d'un patient.

Les patients qui abandonnent le traitement pour cause d'effets indésirables sont en proportion de 4 % dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique et de 3 % dans le groupe du placebo. Un « trouble au site d'application » est le motif d'abandon le plus fréquent dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique.

Les effets néfastes notables d'intérêt dans le cadre de la revue systématique sont la formation de tissu cicatriciel ou la modification de la pigmentation au site d'application, et il n'y a pas eu de tels incidents ni dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique ni dans le groupe du placebo.

### Place du médicament dans le traitement

L'information présentée ici résume l'opinion du clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM pour les besoins de la présente revue systématique.

L'association fluorouracil/acide salicylique vient s'ajouter aux médicaments topiques offerts actuellement dans le traitement de la kératose actinique de grade clinique I ou II (lésions légèrement palpables ou d'épaisseur modérée). Le fabricant prétend que l'association est plus efficace en cas de lésions hyperkératosiques, mais il n'y a pas de preuves à l'appui de cet avantage qu'offrirait l'association fluorouracil/acide salicylique pour ce groupe de patients par rapport aux autres médicaments topiques.

Étant donné que les traitements offerts à l'heure actuelle sont indiqués dans la prise en charge des lésions de kératose actinique de grade I ou II, la place de l'association fluorouracil/acide salicylique dans le traitement est incertaine. Par conséquent, le clinicien expert consulté par le PCEM estime que l'association ne viendrait pas combler un besoin thérapeutique insatisfait en ce moment.

### Conclusion

Un ECR à double insu qui compare l'association fluorouracil/acide salicylique, le placebo et le diclofénac en gel est conforme aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Le principal résultat d'intérêt de l'étude 0702 est la proportion de patients bénéficiant d'une disparition complète huit semaines après le traitement de la lésion cible de kératose actinique déterminée au préalable, et l'association fluorouracil/acide salicylique est statistiquement supérieure au placebo sous cet angle. Sous d'autres aspects relatifs à la disparition des lésions, dont le nombre de lésions disparues, l'amélioration grâce à l'association fluorouracil/acide salicylique est statistiquement significative par comparaison avec le placebo. La qualité de vie n'est pas évaluée, donc on ne peut se prononcer sur l'effet de l'association médicamenteuse à cet égard. Selon des sondages, la majorité des patients qualifient l'amélioration clinique due au traitement de « bonne » ou de « très bonne » et de ce point de vue, la différence avec le placebo est statistiquement significative, quoiqu'il n'y ait pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons; l'importance clinique de cette différence est incertaine. L'on ne rapporte pas de façon constante d'incidents indésirables graves précis associés à fluorouracil/acide salicylique après 12 semaines de traitement et les problèmes de tolérabilité ont trait à des effets indésirables prévisibles avec cette association médicamenteuse topique : inflammation, érythème et irritation.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

	Étude 0702		
	5-FU/AS N=187	PLACÉBO N = 98	Analyses statistiques 5-FU/AS contre placebo
<b>Guérison histologique complète de la lésion cible (principal résultat d'intérêt)</b>			
<b>Participants la semaine 20, N (%)</b>			
Absence de KA dans la lésion	124 (70)	41 (43)	
Présence de KA	50 (28)	51 (53)	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR ACTICKERALL

	Étude 0702		
	5-FU/AS N=187	PLACÉBO N = 98	Analyses statistiques 5-FU/AS contre placebo
Résultat manquant	3 (2)	4 (4)	
Différence entre les groupes [IC à 97,5 %]			0,27 <sup>a</sup> [0,13 à 0,40] P = 0,000019
<b>Nombre de lésions disparues</b>			
Nombre initial moyen de lésions par patient (ÉT)	5,8 (PI)	5,5 (PI)	
Nombre moyen de lésions par patient à la fin du traitement (semaine 12) (ÉT)	2,8 (PI)	3,7 (PI)	P = 0,00062 <sup>b</sup> (unilatéral)
Nombre moyen de lésions par patient après le traitement (semaine 20) (ÉT)	1,4 (PI)	3,5 (PI)	
Proportion de lésions disparues dans l'ensemble la semaine 12, n (%)	507/1014 (50)	177/532 (33)	P < 0,05
<b>Réponse – Après le traitement (semaine 20)</b>			
Maladie évolutive	0	1 (1)	P < 0,00001 <sup>c</sup> (unilatéral)
Maladie stable	4 (2)	16 (17)	
Réponse partielle	74 (42)	62 (67)	
Réponse complète	97 (55)	14 (15)	
<b>Effets néfastes</b>			
Participants subissant > 0 IIG, N (%)	2 (1)	4 (4)	
Participants subissant > 0 II, N (%)	178 (95)	83 (85)	
ACEI, N (%)	7 (4)	3 (3)	
Cicatrice au site d'application	0	0	

5-FU = fluorouracil (0,5 %); ACEI = abandon de traitement pour cause d'effet indésirable; AS = acide salicylique; ÉT = écart type; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; KA = kératose actinique; PI = pas indiqué.

Réponse complète = participants dont toutes les lésions ont disparu.

<sup>a</sup>Estimation ponctuelle du PCEM.

<sup>b</sup>Wilcoxon : valeur Z.

<sup>c</sup>Test de tendance de Cochran-Armitage – Analyse de l'ensemble intégral (comparaison entre ceux qui présentent une réponse complète et ceux qui ne présentent pas une réponse complète).