



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

FLUOROURACIL ET ACIDE SALICYLIQUE

(Actikerall — Cipher Pharmaceuticals)

Indication : la kératose actinique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association de fluorouracil et d'acide salicylique (Actikerall) dans le traitement topique des lésions hyperkératosiques de kératose actinique légèrement palpables ou d'épaisseur modérée (grade 1 ou 2) sur le visage, le front et les zones chauves du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

Le coût du traitement par l'association fluorouracil/acide salicylique pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui du traitement par des médicaments topiques moins coûteux offerts dans cette indication.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu (étude 0702 [N = 470]) constate la disparition complète des lésions cibles de kératose actinique chez 70 % des patients traités par l'association fluorouracil/acide salicylique et chez 43 % des patients sous placebo huit semaines après le traitement (différence entre les groupes de 27 %; intervalle de confiance [IC] à 97,5 % de 13 % à 40 %; $P < 0,001$). De plus, dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique par rapport au groupe du placebo, la proportion de lésions disparues est statistiquement plus grande et la proportion de patients manifestant une réponse clinique au terme du traitement est plus grande. L'on ne rapporte pas de façon constante d'incidents indésirables graves précis associés à fluorouracil/acide salicylique après 12 semaines de traitement.
2. Nous n'avons pas recensé d'information clinique comparative sur l'association fluorouracil/acide salicylique par rapport à d'autres options en administration topique dans le traitement de la kératose actinique de grade 1 ou 2; par conséquent, le rapport coût/efficacité comparatif de l'association de fluorouracil et d'acide salicylique est inconnu. Le coût estimé de la cure de fluorouracil/acide salicylique (36,55 \$ le flacon de 25 ml pour

12 semaines de traitement) est supérieur à celui du fluorouracil (34,57 \$), mais inférieur à celui du mébutate d'ingénol (383 \$) et à celui de l'imiquimod (générique, 264,72 \$ à 397,08 \$). Ces comparaisons sont incertaines en raison des formes pharmaceutiques différentes et de l'incertitude quant à la quantité nécessaire par cure pour chacun des produits.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de fluorouracil/acide salicylique dans le traitement topique des lésions hyperkératosiques de kératose actinique légèrement palpables ou d'épaisseur modérée (grade 1 ou 2) sur le visage, le front et les zones chauves du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent. L'association combine l'antimétabolite 5-fluorouracil (0,5 %) et le kératolytique acide salicylique (10,0 %). Elle est offerte en solution topique; la posologie recommandée par Santé Canada est d'une application par jour sur les lésions jusqu'à leur disparition, mais pas plus longtemps que 12 semaines.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'association fluorouracil/acide salicylique, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observations de patients

Aucun groupe de défense des intérêts de patients n'a offert d'observations. Les organismes Canadian Skin Patient Alliance et Save Your Skin Foundation ont autorisé l'ACMTS, à sa demande, à utiliser les observations communes qu'ils ont transmises lors de l'évaluation par le PCEM d'un autre médicament dans une indication presque identique (la kératose actinique non hyperkératosique). Voici le résumé de ces observations :

- La disparition des lésions de kératose actinique est de la toute première importance pour les patients.
- La kératose actinique a des répercussions importantes sur la vie des patients au jour le jour. Les patients sont particulièrement inquiets à la perspective de l'évolution de cette affection vers une maladie plus grave, notamment le cancer de la peau sans présence de mélanome.
- Les options thérapeutiques actuelles entraînent des effets indésirables néfastes qui sont source de gêne et d'inconfort et qui diminuent la qualité de vie de certains patients traités contre la kératose actinique. En raison de ces effets indésirables, il peut être difficile de terminer le traitement. Les patients ont une nette préférence pour les traitements de courte durée.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur un ECR à double insu mené auprès de personnes atteintes de kératose actinique de grade 1 ou 2, l'étude 0702.

L'étude 0702 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. Elle répartit de manière aléatoire 470 patients dans un rapport de 2:2:1 dans les groupes de

fluorouracil/acide salicylique, du gel de diclofénac et du placebo en prévision d'un traitement de 12 semaines. Après le traitement, les patients sont suivis durant une période allant jusqu'à 12 mois. La revue systématique n'étudie que les données comparant 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 qui abandonnent l'étude avant terme sont en proportion de 8 % dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique et de 5 % dans le groupe du placebo. Nous n'avons pas relevé d'études comparatives avec traitement de référence, conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique, ni de comparaisons indirectes entre l'association fluorouracil/acide salicylique et d'autres traitements topiques de la kératose actinique; il est donc difficile de se prononcer quant à l'efficacité et à l'innocuité relatives de l'association fluorouracil/acide salicylique comparativement à d'autres interventions topiques.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La proportion de patients chez qui les lésions cibles déterminées au préalable disparaissent complètement sur la foi de l'examen histologique huit semaines après le traitement (principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude 0702).
- Des paramètres ayant trait au nombre de lésions, à la superficie des lésions et à la réponse des lésions (complète ou partielle, stable ou progressive), et la récurrence des lésions.
- La qualité de vie liée à la santé (paramètre non évalué dans l'étude 0702).
- La prévention de l'évolution vers un carcinome épidermoïde (paramètre non évalué dans l'étude 0702).
- La satisfaction des patients.
- L'innocuité : les incidents indésirables, les incidents indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Efficacité

- La disparition complète des lésions cibles déterminées au préalable huit semaines après le traitement sur la foi de l'examen histologique : 70 % des patients du groupe de fluorouracil/acide salicylique et 43 % des patients du groupe du placebo; par conséquent, la supériorité de fluorouracil/acide salicylique sur le placebo est établie pour ce qui est du principal résultat d'intérêt (différence entre les groupes : 27 % [IC à 97,5 % de 13 % à 40 %]; $P < 0,001$).
- 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.
- 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.
- 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 ($P = 0,023$). 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 ($P = 0,044$).

- 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 %; $P < 0,00001$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'étude 702, les incidents indésirables graves sont proportionnellement moins nombreux dans le groupe de fluorouracil/acide salicylique (1 % des patients) que dans le groupe du placebo (4 % des patients).
- Les incidents indésirables dans l'ensemble sont plus fréquents avec l'association fluorouracil/acide salicylique qu'avec le placebo (95 % des patients contre 85 % des patients).
- 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 des 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 %).

Cout et rapport cout/efficacité

Le fabricant offre l'association fluorouracil/acide salicylique au prix de 36,55 \$ le flacon de 25 ml. Un seul flacon est nécessaire à la pleine cure de 12 semaines au maximum.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare l'association fluorouracil/acide salicylique à la cryothérapie dans le traitement de lésions hyperkératosiques de kératose actinique d'intensité modérée ou grave (grade 2 ou 3) sur le visage, le front et les zones chauves du cuir chevelu chez l'adulte immunocompétent. L'analyse repose sur un arbre de décision et s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an et la perspective du payeur public au Canada. Les données sur l'efficacité comparative (taux de guérison histologique des lésions de kératose actinique, taux de retraitement et taux de récurrence des lésions) proviennent d'un essai clinique de phase II comparant l'association fluorouracil/acide salicylique et la cryothérapie. Selon le fabricant, des deux options, la cryothérapie et l'association fluorouracil/acide salicylique, cette dernière est l'option dominante (c.-à-d. plus efficace et moins couteuse).

Le PCEM estime que l'évaluation économique du fabricant comporte des limites importantes :

- L'estimation de l'efficacité clinique de la cryothérapie et de l'association fluorouracil/acide salicylique se fonde sur un essai clinique de phase II ouvert de petite taille dont la validité interne et externe est faible. Notons que la population étudiée présente des lésions de grade 2 ou 3, des lésions plus graves que celles dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada (lésions de grade 1 ou 2).
- La durée du cycle d'application de la cryothérapie est à la discrétion du chercheur et l'essai clinique ne dit rien à ce sujet. Cela pourrait réduire l'efficacité sur les plans de la guérison, de la récurrence et du retraitement, et probablement biaiser l'estimation du rapport cout/efficacité de manière favorable à l'association fluorouracil/acide salicylique.

Selon les propres analyses du PCEM en fonction d'autres estimations de l'efficacité de fluorouracil/acide salicylique et de la cryothérapie, notamment de taux différents de récurrence et de retraitement avec la cryothérapie, celle-ci est l'option dominante (c.-à-d. plus efficace et moins coûteuse). Si son prix diminuait de 20 %, l'association fluorouracil/acide salicylique reviendrait sensiblement au même coût total que la cryothérapie; toutefois, la prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats, car il n'y a pas de preuves comparatives fiables permettant d'évaluer l'association fluorouracil/acide salicylique par rapport à la cryothérapie.

Le fabricant n'a pas présenté d'information clinique comparative sur l'association fluorouracil/acide salicylique par rapport à d'autres options en administration topique comme le fluorouracil seul; par conséquent, le rapport coût/efficacité de l'association de fluorouracil et d'acide salicylique comparativement à ces autres options est inconnu. Le coût estimé de la cure de fluorouracil/acide salicylique est à peine supérieur à celui du fluorouracil seul (34,57 \$ le tube de 40 g), mais de beaucoup inférieur à celui du mébutate d'ingénol (383 \$) et à celui de l'imiquimod (264,72 \$ [24 doses du générique] à 397,08 \$ [36 doses du produit de marque]).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 février 2017

Absences :

Un membre du CCEM est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

Programme commun d'évaluation des médicaments

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

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