

## **ACTIKERALL<sup>MC</sup> – Kératose actinique**

**MARS 2017**

**Marque de commerce :** Actikerall

**Dénomination commune :** fluorouracil/acide salicylique

**Fabricant :** Cipher

**Forme :** Solution topique

**Teneur :** 0,5 %-10 %

### **Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique**

#### **RECOMMANDATION**

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Actikerall<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement des lésions de kératose actinique.

## **Évaluation**

#### **DESCRIPTION DU MÉDICAMENT**

La solution topique Actikerall<sup>MC</sup> contient un agent antinéoplasique et un kératolytique, soit le fluorouracil (5-FU) et l'acide salicylique. Cette association médicamenteuse est indiquée pour le « traitement topique des lésions de kératose actinique légèrement palpables et/ou d'épaisseur modérée (grade I/II) sur le visage, le front et les parties chauves du cuir chevelu chez des adultes immunocompétents ». Actuellement, le traitement des kératoses actiniques se fait au moyen de traitements médicamenteux topiques ou de thérapies mécaniques, la plus fréquente étant la cryochirurgie. Les formulations topiques sont privilégiées lorsque les lésions sont nombreuses ou que la surface à traiter est étendue; ils peuvent être associés ou non à la cryothérapie qui cible les lésions plus facilement repérables. Une telle formulation est inscrite sur les listes des médicaments, la crème de 5-FU à la teneur de 5 % (Efudex<sup>MC</sup>). Il s'agit de la première évaluation d'Actikerall<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Parmi les publications analysées, seules celles de Stockfleth (2011 et 2012) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Ainsi, l'essai de Simon (2015) n'a pas été sélectionné parce que certaines conditions de son protocole divergent des recommandations de Santé Canada pour l'usage d'Actikerall<sup>MC</sup>, quant à la durée maximale du traitement permise et aux types de lésions traitées. De fait, le traitement des lésions de grade III, selon la classification d'Olsen (1991), était permis dans l'étude, alors que seul celui des lésions de grade I ou II est approuvé par Santé Canada.

#### **Efficacité à court terme**

La publication de Stockfleth (2011) se rapporte à un essai multicentrique, à répartition aléatoire et en groupes parallèles. Il a été mené chez 470 adultes présentant de 4 à 10 lésions de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

kératose actinique, dont le diagnostic a été confirmé histologiquement après biopsie. Situées au visage, au front ou à une partie chauve du cuir chevelu, elles devaient être légèrement palpables (grade I) ou moyennement hyperkératosiques (grade II). Leur diamètre variait de 0,5 cm à 1,5 cm et leur surface maximale totale était de 25 cm<sup>2</sup>, y compris les 5 mm requis au pourtour des lésions pour l'application topique des traitements. L'objectif de l'essai est de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall<sup>MC</sup>, appliqué une fois par jour sur chaque lésion, à celles des traitements suivants : son véhicule ou un gel de diclofénac sodique, appliqués respectivement une ou 2 fois par jour. La durée des traitements était de 12 semaines, ou moins en cas de disparition complète des lésions confirmée par un examen clinique. Le paramètre principal d'évaluation est la proportion de sujets qui ont obtenu une guérison histologique 8 semaines après la fin de leur traitement, démontrée par biopsie. Le tableau ci-dessous fait état des principaux résultats. Notons que ceux se rapportant au gel de diclofénac sodique ne sont pas retenus, car il n'est pas disponible au Canada.

### Principaux résultats de la publication de Stockfleth (2011)

Paramètre d'évaluation	Actikerall <sup>MC</sup>	Véhicule	Valeur p
Résultats 8 semaines après la fin du traitement			
<b>POPULATION PER PROTOCOLE<sup>A</sup></b>	N = 168	N = 87	
Proportion de patients présentant une guérison histologique <sup>b</sup>	72 %	44,8 %	p < 0,0001
<b>POPULATION EN INTENTION DE TRAITER<sup>C</sup></b>	N = 187	N = 98	
Proportion de patients présentant une disparition complète (aucune lésion visible)	55,4 %	15,1 %	p < 0,001
Réduction du décompte des lésions par rapport au décompte initial <sup>d</sup>	74,5 %	35,5 %	p = 0,0006

- a Cette population inclut les sujets qui ont interrompu leur participation avant la semaine 12 en raison : de l'inefficacité du traitement, de la disparition complète des lésions, d'effets indésirables ou de complications attribuables à leur maladie; de plus, il ne devait pas y avoir eu de leur part une violation majeure du protocole et ils devaient avoir été traités pendant au moins 64 jours, à moins que leurs lésions aient disparu avant.
- b La guérison histologique était démontrée après analyse d'une biopsie de la lésion prédéterminée avant le début de l'étude chez chaque patient. Elle diffère de celle biopsiée initialement pour confirmer le diagnostic.
- c Cette population inclut les sujets dont le diagnostic histologique de leur lésion a été confirmé et pour qui des résultats après l'usage du traitement étaient disponibles. De plus, la durée du traitement devait être supérieure à 12 jours, sans égard à la présence ou non de violation du protocole.
- d Le décompte des lésions est constitué du total des lésions de l'ensemble des sujets appartenant au groupe visé, au moment de l'évaluation.

Le devis de cette étude est jugé acceptable, malgré des faiblesses. D'abord le maintien de l'insu est compromis, car les formes pharmaceutiques et les posologies des traitements à l'étude diffèrent; au surplus, les sujets traités avec le gel de diclofénac savaient lequel des produits ils recevaient. Cependant, cette lacune a moins d'influence sur le paramètre principal qui est de nature histologique; le recours à un pathologiste indépendant et à l'insu pour l'interprétation de la biopsie finale est une précaution additionnelle. La pertinence du choix d'un tel paramètre d'efficacité mérite d'être soulignée. En effet, il permet d'apprécier l'éradication complète des cellules profondes endommagées de la lésion. Selon l'analyse sur la population *per protocole*, l'atteinte de cet objectif est survenue plus fréquemment avec Actikerall<sup>MC</sup>; cette supériorité a également été confirmée par les résultats non publiés d'une analyse sur la population en intention de traiter. Il demeure néanmoins que la proportion de sujets dont les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

lésions ont été guéries histologiquement par le véhicule (44,8 %) est étonnamment élevée. Finalement, Actikerall<sup>MC</sup> s'est également distingué favorablement de son véhicule selon les résultats relatifs aux paramètres d'efficacité clinique.

De l'avis d'experts, l'intérêt d'un traitement topique, comparativement à la cryochirurgie, est de pouvoir traiter plusieurs lésions simultanément, particulièrement lorsque leur localisation est concentrée dans une même zone. Dans ce dernier cas, on fait référence au traitement d'un champ de cancérisation où, à la fois les lésions visibles et invisibles (sous-cliniques) sont traitées. Or, les critères d'inclusion de l'étude quant à la surface et au nombre maximaux de lésions à traiter, reconduits comme conditions d'usage dans la monographie d'Actikerall<sup>MC</sup>, ne permettaient pas d'apprécier ses bénéfices comme thérapie de champ. De fait, les résultats indiquent qu'en moyenne, les patients présentaient environ 6 lésions dont la surface totale avoisinait 350 mm<sup>2</sup>. Le profil de ces caractéristiques s'apparente peu à celui des personnes dont l'état requiert une thérapie de champ, qui, de l'avis d'experts, constituent au moins 75 % des patients qu'ils traitent.

### **Suivi à long terme**

Les participants de l'étude de Stockfleth (2011) ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à 12 mois après la fin de leur traitement; ses résultats ont été rapportés dans la publication de 2012 du même auteur. Son objectif était d'évaluer la fréquence de réapparition des lésions préexistantes des patients évalués à 6 et à 12 mois. Les résultats montrent une légère différence entre le véhicule et Actikerall<sup>MC</sup>, en faveur de ce dernier, dans la prévention de la récurrence des lésions. Toutefois, aucune conclusion ne peut être tirée à partir de ces résultats, car l'analyse statistique des comparaisons entre les groupes était purement exploratoire.

### **Innocuité**

Presque tous les participants traités avec Actikerall<sup>MC</sup> (95,2 %) ont éprouvé des effets indésirables au cours de la phase initiale de l'étude, comparativement à 84,7 % de ceux traités avec son véhicule. La majorité de ceux jugés attribuables aux traitements consistait en des effets au site d'application. Les réactions locales survenues plus fréquemment avec Actikerall<sup>MC</sup> qu'avec le véhicule sont : l'inflammation (73,3 % contre 35,5 %) et l'irritation (86,1 % contre 61,2 %). Les experts ont qualifié ces résultats de substantiels, si l'on considère que la teneur en 5-FU d'Actikerall<sup>MC</sup> est 10 fois moindre que celle d'Efudex<sup>MC</sup> qui cause des réactions locales significatives. De plus, les résultats obtenus avec le véhicule portent à croire qu'il pourrait être impliqué, dans une certaine mesure, dans l'apparition de ces réactions. Par ailleurs, les désordres généraux et les réactions cutanées, de grave intensité, sont apparus plus souvent avec Actikerall<sup>MC</sup> qu'avec le véhicule, soit respectivement chez 27,8 % et 4,1 % des patients de chaque groupe. En dépit de l'incidence élevée des effets indésirables cutanés documentés avec Actikerall<sup>MC</sup>, seulement 3,7 % des patients ont cessé ce traitement durant l'étude. Notons qu'à la semaine 20, les chercheurs ont évalué la tolérabilité aux traitements, à l'aide de la *Physician's Global Assessment Scale* (PGA). Elle a été jugée bonne ou très bonne chez 70 % des sujets traités avec Actikerall<sup>MC</sup>. Cependant, les failles liées au maintien du double insu peuvent avoir influencé les résultats de ce paramètre d'évaluation subjectif.

### **Efficacité comparative**

Aucune des études soumises n'a la qualité de comparer Actikerall<sup>MC</sup> à un traitement actif adéquat pour les lésions de grades I ou II. Il aurait été pertinent d'opter pour la crème de 5-FU à la teneur de 5 % ou la cryothérapie, comme comparateur selon les caractéristiques des lésions

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).
---

et leur nombre, ainsi que celles des patients à traiter. De plus, l'INESSS estime qu'une comparaison indirecte de l'effet d'Actikerall<sup>MC</sup> avec celui d'autres traitements, à partir de résultats provenant d'études publiées, serait difficilement réalisable. En effet, leurs multiples sources d'hétérogénéité pourraient compromettre la validité des résultats des comparaisons, par exemple : la différence entre leurs populations, leurs types d'analyses statistiques, le choix des paramètres d'efficacité clinique et l'absence fréquente d'évaluation de la guérison histologique des lésions.

### **Besoin de santé**

La kératose actinique est une condition précancéreuse très répandue. Il s'agit d'un facteur de risque de développement de carcinomes à cellules squameuses. Les thérapies destructrices mécaniques, notamment la cryochirurgie, sont utiles lorsque les lésions de kératose actinique sont localisées ou précoces. Cette technique ne convient pas pour traiter le champ de cancérisation; il faut parfois avoir recours en sus à un traitement médicamenteux topique. Présentement, le seul inscrit sur les listes des médicaments est la crème de 5-FU, à la teneur de 5 %. Celle-ci est associée à des effets indésirables importants pouvant être difficilement supportables par les patients. Ils doivent parfois cesser son usage avant la fin du traitement d'une durée maximale de 4 semaines, en dépit de la présence de lésions résiduelles. Compte tenu de la fréquence élevée des récurrences ou d'apparition de nouvelles lésions, des patients peuvent être réticents à utiliser à nouveau cette crème. Dans ces circonstances, il existe un besoin de santé à combler par des options additionnelles de traitements topiques efficaces pour éliminer, cliniquement et histologiquement, les lésions visibles ainsi que prévenir leur récurrence et l'apparition de nouvelles lésions. Un autre avantage attendu serait un profil d'innocuité favorable. Or, les données évaluées ne permettent pas de croire qu'Actikerall<sup>MC</sup> comblerait ce besoin, notamment parce que les critères d'inclusion de l'étude quant à la surface et au nombre maximaux de lésions à traiter ne correspondent pas à une thérapie de champ.

En ce qui concerne le traitement des lésions isolées, l'utilisation d'une formulation topique au lieu de la cryochirurgie peut parfois être privilégiée pour certains patients. Actikerall<sup>MC</sup> pourrait être une option de traitement dans ces cas. Toutefois, la preuve soumise est insuffisante pour déterminer les bienfaits d'Actikerall<sup>MC</sup> par rapport à un comparateur adéquat, en traitement de première intention ou non. Par conséquent, il est difficile d'affirmer qu'Actikerall<sup>MC</sup> constituerait une nouvelle thérapie avantageuse à ajouter dans l'arsenal thérapeutique.

### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Actikerall<sup>MC</sup> ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement topique des lésions de kératose actinique légèrement palpables ou d'épaisseur modérée (grade I/II).

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- La preuve soumise révèle qu'Actikerall<sup>MC</sup> est plus efficace à court terme que son véhicule pour la guérison des lésions d'un point de vue histologique et pour l'élimination complète des lésions visibles évaluées cliniquement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'efficacité d'Actikerall<sup>MC</sup> sur la prévention à long terme de la récurrence des lésions préexistantes.
- L'utilisation d'Actikerall<sup>MC</sup> entraîne fréquemment des réactions locales, comme de l'inflammation et de l'irritation, jugées substantielles par les experts.
- Les critères d'inclusion de l'étude évaluée ne sont pas favorables à l'évaluation des bienfaits d'Actikerall<sup>MC</sup> comme thérapie de champ souvent requise en pratique clinique.
- La preuve soumise ne permet pas de comparer l'efficacité et l'innocuité d'Actikerall<sup>MC</sup> à celles d'un comparateur actif offert au Canada. Il aurait été notamment souhaitable d'opter pour la crème de 5-FU à la teneur de 5 %, qui constitue un traitement topique standard, ou à la cryothérapie utilisée en cas de lésions isolées.
- La crème de 5-FU à la teneur de 5 % étant le seul traitement topique inscrit sur les listes des médicaments, le recours à d'autres thérapies médicamenteuses constitue un besoin de santé. Or, la preuve soumise est insuffisante pour déterminer si Actikerall<sup>MC</sup> le comblerait.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Simon JC, Dominicus R, Karl L, et coll.** A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):881-9.
- **Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, et coll.** Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: histological and clinical study results. *Br J Dermatol* 2011;165(5):1101-8.
- **Stockfleth E, Zwingers T, Willers C.** Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2012;22(3):370-4.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).