

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SKILARENCE (fumarate de diméthyle), immunosuppresseur



Intérêt clinique insuffisant pour justifier son remboursement dans le psoriasis en plaques en raison de sa faible efficacité et d'un profil de tolérance défavorable

L'essentiel

- ▶ SKILARENCE a l'AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique uniquement chez l'adulte.
- ▶ Il a démontré une faible efficacité vis-à-vis du placebo mais aucune donnée ne permet de situer sa place dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres systémiques, biologiques et non biologiques.
- ▶ Son profil de tolérance comporte de nombreux risques, en particulier des troubles gastro-intestinaux, des bouffées congestives et des troubles hématologiques, dont certains potentiellement graves tels que des troubles hépatiques, rénaux, hématologiques, cancer et risques d'infections graves dont la LEMP.

Stratégie thérapeutique

- L'hydratation cutanée par des émollients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité : dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.
Les traitements systémiques s'adressent aux formes modérées à sévères de psoriasis. Il s'agit du méthotrexate (traitement de référence), de la photothérapie, des rétinoïdes (généralement associés à la photothérapie), de la ciclosporine, de l'aprémilast et des traitements systémiques biologiques (anti-TNF α et inhibiteurs d'interleukines). Bien qu'ayant une efficacité modeste et du fait de sa bonne tolérance, l'aprémilast peut être utile pour retarder la mise sous traitement par les traitements biologiques.
Les traitements biologiques anti-TNF et inhibiteurs d'interleukines (anti-IL12, anti-IL23, anti-IL17 et anti-récepteur de l'IL17) doivent être réservés aux formes chroniques sévères de psoriasis en plaques de l'adulte, définies par : un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.
La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et du médicament (effets indésirables, dose cumulée).

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de sa faible efficacité démontrée uniquement versus placebo sur un critère de jugement (PASI 75) peu contraignant au regard de l'efficacité des traitements les plus récents,
- de l'absence de démonstration de la non-infériorité de SKILARENCE versus FUMADERM (médicament à base d'esters d'acide fumarique sans AMM en France) dans la population per protocole,
- de l'absence de comparaison aux traitements systémiques biologiques et non biologiques disponibles en France,
- de son profil de tolérance comportant de nombreux risques,
- de l'absence de donnée sur la qualité de vie,
- et de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,

SKILARENCE n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique au regard des thérapies disponibles.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance du fumarate de diméthyle (SKILARENCE) ont été évaluées dans une étude de phase III, randomisée en double aveugle versus FUMADERM, spécialité à base d'esters d'acide fumarique non disponible en France, et versus placebo (randomisation 2 : 2 : 1), chez 704 adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Dans 80,2 % des cas, les patients étaient naïfs de traitements systémiques. Les traitements ont été administrés selon le schéma posologique recommandé dans l'AMM avec une augmentation progressive des doses jusqu'à la 9^{ème} semaine, sans dépasser 720 mg/dose. Une analyse intermédiaire était prévue au protocole pour réajuster le nombre de patients inclus, toutefois, les conclusions de cette analyse n'ayant pas été suivies, le seuil de significativité des tests a été fixé à 0,00380. La supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo a été démontrée en termes de réponse PASI 75 à la semaine 16 (37,5 % versus 15,3 %, soit une différence de 22,2 %, $p < 0,0001$) et en termes de pourcentage de lésions blanches ou presque blanches (33,0 % versus 13,0 %, soit une différence de 20,0 %, $p < 0,0001$), toutefois, ces effets sont de faible amplitude. La non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM en termes de réponse PASI 75 n'a pas été démontrée. L'AMM prévoit une utilisation en traitement d'entretien, toutefois, on ne dispose pas de données d'efficacité sur le maintien à long terme de l'efficacité. Le fumarate de diméthyle n'a été comparé ni aux traitements systémiques de première intention (méthotrexate, ciclosporine et acitrétine), ni aux traitements systémiques biologiques de seconde intention (anti-TNF α et anti-interleukines), alors que cette comparaison était réalisable. Le fumarate de diméthyle n'a pas non plus été comparé à l'aprémilast, autre traitement systémique non biologique ayant eu une AMM récemment dans la même indication.
- Les événements indésirables liés à SKILARENCE ont été fréquents, principalement des troubles gastro-intestinaux (60,1 % versus 27,0 % avec le placebo) tels que diarrhée, douleurs abdominales et nausée. Les autres événements indésirables fréquents ont été des bouffées congestives (18,3 % versus 1,5 % avec le placebo), une lymphopénie (9,0 % versus 0,0 % avec le placebo) et une éosinophilie (9,0 % versus 0,0 % avec le placebo). La plupart des effets indésirables ont été considérés comme non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement. Les risques importants identifiés faisant l'objet d'une surveillance particulière sont la diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes, les infections graves, y compris l'encéphalite multifocale progressive (LEMP), les affections gastro-intestinales, les bouffées congestives, la survenue d'une protéinurie. Les risques importants potentiels sont les tumeurs malignes, les atteintes rénales (notamment le syndrome de Fanconi), hépatiques et les maladies liées à une éosinophilie. SKILARENCE est contre-indiqué en cas de maladie gastro-intestinale sévère et en cas d'atteinte rénale ou hépatique sévère.

Conditions particulières de prescription

- Prescription réservée aux médecins spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SKILARENCE est insuffisant au regard des thérapies disponibles.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 17 juillet 2019 (CT-17552)
disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.