

AVIS DE LA COMMISSION

19 février 2003

SILKIS 3 microgrammes/gramme, pommade, tube de 30 g -100 g

Laboratoires GALDERMA

calcitriol

Liste II

Date de l'AMM : 3 mai 1999 et modificatif du 16 septembre 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

calcitriol

1.2. Indication

Traitement topique du psoriasis en plaque léger à modéré (psoriasis vulgaire) affectant jusqu'à 35 % de la surface corporelle.

1.3 Mise en garde et précaution particulière d'emploi

calcitriol (SILKIS) pommade peut-être appliqué sur le visage avec précaution, en raison du risque élevé d'irritation sur cette zone.

1.3. Posologie

Voie cutanée

SILKIS pommade doit être appliquée sur les zones atteintes 2 fois par jour matin et soir (avant le coucher), après la toilette.

Il est recommandé de ne pas traiter plus de 35 % de la surface corporelle par jour. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 30 g de pommade.

Il y a peu de données cliniques concernant l'utilisation de cette spécialité de plus de 6 semaines.

SILKIS pommade n'a pas fait l'objet d'étude chez l'enfant.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ne doivent pas utiliser SILKIS pommade.

1.4 Pharmacocinétique

Au cours des essais cliniques, il n'a pas été noté d'augmentation des taux plasmatiques de calcitriol après l'application de SILKIS pommade sur de grandes surfaces corporelles jusqu'à 6000 cm² (soit 35 % de la surface corporelle totale).

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002-1

D	:	Médicaments dermatologiques
05	:	Médicaments contre le psoriasis
A	:	Médicaments contre le psoriasis à usage topique
X	:	Autres Médicaments contre le psoriasis à usage topique
03	:	calcitriol

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

calcipotriol 0,005% crème - DAIVONEX 0,005% tube de 30 et 100 g
calcipotriol 0,005% pommade - DAIVONEX 0,005% tube de 30 et 100 g
tacalcitol 4 µg/g pommade - APSOR 4 µg/g tube de 15 et 60 g
tazarotène 0,05 % et 0,1 % gel - ZORAC 0,05 % et 0,1 % tube de 15g et 60 g

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
calcipotriol 0,005% pommade - DAIVONEX 0,005% tube de 100 g

Les plus économiques en coût de traitement :
calcipotriol 0,005% pommade - DAIVONEX 0,005% tube de 100 g
calcipotriol 0,005% crème - DAIVONEX 0,005% tube de 30 et 100 g

Les derniers inscrits :
tacalcitol 4 µg/g pommade - APSOR 4 µg/g tube de 15g et 60 g

2-3 Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des médicaments indiqués dans le traitement topique du psoriasis.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A la suite de l'avis défavorable de la Commission du 15 décembre 1999, une nouvelle étude comparant la tolérance cutanée de calcitriol pommade (SILKIS) et calcipotriol pommade (DAIVONEX) a été réalisée sur les zones sensibles du corps.

3.1. Efficacité et effets indésirables

- **(RAPPEL** des conclusions des études réalisées dans le dossier initial :
Avis de la Commission du 15 décembre 1999)

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de SILKIS, pommade, a reposé sur trois études comparatives d'une durée de 6 ou 8 semaines chez des sujets étaient atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère.
Le critère principal d'efficacité est l'amélioration globale des lésions de psoriasis, appréciée selon l'échelle à 6 niveaux de Frederiksson.

-Etude n°1 : calcitriol 3µg/g (2 fois /j) versus bétaméthasone dipropionate 0,05% (2 fois/jour) chez 258 patients.

bétaméthasone s'est montré plus efficace que calcitriol dès la première semaine. A la fin de l'étude, un blanchiment a été obtenu chez 9% des patients sous calcitriol et 20% sous bétaméthasone.

Aucune différence en terme de tolérance locale et systémique entre les deux traitements n'a été observée.

-Etude n° 2 :

calcitriol 3µg/g (2 fois /j) versus bétaméthasone valérate 0,1% (2 fois/j) et versus un excipient (2 fois /j) chez 200 patients.

Bétaméthasone est le plus efficace des traitements ; calcitriol ne se différencie positivement de l'excipient qu'à partir de la 4ème semaine.

Aucune différence en terme de tolérance locale et systémique entre les trois traitements n'a été observée.

-Etude n° 3 : calcitriol 3µg/g (2 fois /j) versus calcipotriol 50µg/g (DAIVONEX) (2 fois/j) chez 121 patients pendant 8 semaines.

Le calcipotriol se montre plus efficace que calcitriol ; 54% des patients sous calcipotriol ont vu leurs lésions améliorées ou blanchies contre 32% sous calcitriol.

En terme de tolérance, calcitriol apparaît un peu mieux toléré. Un seul cas d'arrêt d'étude pour intolérance a été enregistré pour calcitriol contre 5 pour le comparateur.

calcitriol (SILKIS) pommade n'a pas fait l'objet d'étude chez l'enfant.

- Nouvelle étude comparative évaluant la tolérance cutanée sur les zones sensibles

Etude comparative chez 75 patients (intra-sujet, gauche droite) .

Traitement :

calcitriol (SILKIS) 3 µg/g pommade

calcipotriol (DAIVONEX) 50 µg /g pommade

- 2 applications/jour

- sur des plaques de psoriasis localisées sur le visage, le cuir chevelu, les zones des plis, les zones rétro-auriculaires.

Durée du traitement : 6 semaines

Critère de jugement = tolérance cutanée évaluée sur 3 critères

- Erythème péri-lésionnel

- Œdème péri-lésionnel

- Sensation de brûlure

selon une échelle à 4 niveaux (0=pas de réaction à 3=réaction sévère)

(L'efficacité est un critère secondaire d'évaluation)

Résultats : Moyenne des scores les plus élevés observés ($\pm$ déviation standard) sur le visage, le cuir chevelu, les zones des plis, les zones rétro-auriculaires.

CRITERES	Calcipotriol	Calcitriol	Différence des moyennes Calcitriol (- calcipotriol)
Erythème péri-lésionnel	0,82 $\pm$ 0,92	0,46 $\pm$ 0,59	- 0,36 $\pm$ 0,76
Œdème péri-lésionnel	0,16 $\pm$ 0,49	0,04 $\pm$ 0,16	- 0,12 $\pm$ 0,48
Sensation de brûlure	0,80 $\pm$ 0,92	0,36 $\pm$ 0,61	- 0,43 $\pm$ 0,88

Par rapport à calcipotriol (DAIVONEX), calcitriol (SILKIS) est mieux toléré globalement sur les zones sensibles étudiées.

Dans le sous-groupe des localisations du psoriasis limité au visage (29 patients) après 6 semaines de traitement,

- le pourcentage des malades avec érythème péri-lésionnel est de 38% dans la groupe calcitriol (SILKIS) versus 54 % dans le groupe calcipotriol (DAIVONEX)
- le pourcentage des malades avec sensations de brûlure est de 34% dans la groupe calcitriol (SILKIS) versus 52 % dans le groupe calcipotriol (DAIVONEX).

Conclusion

La Commission d'AMM a levé la contre-indication concernant l'application sur le visage.

Cependant il est précisé, dans le paragraphe Mises en garde et Précautions d'emploi, que calcitriol (SILKIS) pommade peut-être appliqué sur le visage **avec précaution**, en raison du risque élevé d'irritation sur cette zone.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, non infectieuse, non contagieuse et le plus souvent bénigne avec un éventuel retentissement psycho-social.

le rapport efficacité/effets indésirables est modeste chez l'adulte.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Les alternatives thérapeutiques locales sont peu nombreuses.

la Commission considère que le service médical rendu par ce nouvel analogue de la vitamine D3, au regard des autres médicaments disponibles est :

- modéré dans le traitement du psoriasis en plaques (léger à modéré) du visage et des grands plis
- insuffisant dans le traitement du psoriasis d'autre localisation.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des caractéristiques suivantes :

- une moindre efficacité par rapport aux comparateurs utilisés :
dermocorticoïdes de type II et calcipotriol (DAIVONEX),
- une tolérance globale sur les zones sensibles meilleure que celle du calcipotriol (DAIVONEX) mais une tolérance sur le visage modeste,
- une absence de bénéfice en terme de commodité d'emploi par rapport à tacalcitol (APSOR) (2 applications par jour au lieu d'1 application/jour)
- une application possible sur le visage et les zones de plis (de même que tacalcitol - APSOR),

calcitriol (SILKIS) ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de comparaison :
(calcipotriol) DAIVONEX crème et pommade
(tacalcitol) APSOR pommade
(tazarotène) ZORAC gel

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

Les dermocorticoïdes et les analogues de la Vitamine D3 sont les traitements locaux de première intention du psoriasis en plaques, léger à modéré.

Dans la classe des analogues de la Vitamine D3, calcitriol (SILKIS), est une alternative à tacalcitol (APSOR) dans le traitement localisé au visage et aux grands plis chez l'adolescent et l'adulte.

4.5 Population cible

La population cible peut être estimée à partir des données suivantes:

- Prévalence du psoriasis : de 2% à 3% dans la population générale soit 1 484 000 malades
- Population atteinte de psoriasis ayant un âge supérieur à 12 ans : 95% soit 1 410 000 malades
- Psoriasis en plaques : environ 85% soit 1 200 000 malades
- Psoriasis localisé au niveau du visage: 25% soit 300 000 malades.
- Psoriasis localisé au niveau des grands plis : données non disponibles

Les malades atteints de psoriasis localisé au visage peuvent, de même, être atteints de psoriasis localisé aux plis.

Dans le cadre des indications recommandées par la Commission de la Transparence, en se fondant sur les données disponibles limitées au psoriasis localisé au niveau du visage (données non disponibles pour les grands plis), la population cible serait au minimum de 300 000 malades.

4.6 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du psoriasis en plaque (léger à modéré) localisé au visage et aux grands plis chez l'adolescent et l'adulte à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 35 %

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du psoriasis d'autre localisation.