



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 juillet 2019

Date d'examen par la Commission : 15 mai 2019

*L'avis de la Commission adopté le 22 mai 2019
a fait l'objet d'une audition le 17 juillet 2019.*

fumarate de diméthyle

SKILARENCE 30 mg, comprimé gastro-résistant

B/42 (CIP : 34009 301 053 8 2)

SKILARENCE 120 mg, comprimé gastro-résistant

B/90 (CIP : 34009 301 054 1 2)

B/180 (CIP : 34009 301 054 5 0)

Laboratoire ALMIRALL

Code ATC	L04AX07 (autre immunosuppresseur)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Skilarence est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique. »

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée.

SMR	Insuffisant au regard des thérapies disponibles, pour justifier pour d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ASMR	Sans objet
ISP	SKILARENCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - de la faible efficacité du fumarate de diméthyle dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adultes, démontré uniquement versus placebo dans un contexte où une comparaison versus traitement actif était réalisable, sur un critère de jugement (PASI 75) peu contraignant en termes de réponse clinique à atteindre 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 <i>per protocole</i>, - de l'absence de comparaison aux traitements systémiques biologiques et non biologiques disponibles en France, - de son profil de tolérance comportant de nombreux risques (en particulier des troubles gastro-intestinaux, des bouffées congestives et des troubles hématologiques), dont certains potentiellement graves (troubles hépatiques, rénaux, hématologiques, cancer et risques d'infections graves dont la LEMP), - 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 alternatives disponibles.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	23/06/2017 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription réservée aux médecins spécialistes en dermatologie ou en médecine interne.	
Classification ATC	L L04 L04A L04AX L04AX07	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Immunosuppresseurs Immunosuppresseurs Autres immunosuppresseurs fumarate de diméthyle

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de SKILARENCE 30 mg et 120 mg, comprimés gastro-résistants, sur les listes des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités.

Le développement clinique de SKILARENCE 30 mg et 120 mg repose sur les données cliniques de FUMADERM, autre spécialité comportant du fumarate de diméthyle qui dispose d'une AMM en Allemagne dans le psoriasis modéré à sévère.

FUMADERM, contrairement à SKILARENCE, comporte également des sels de fumarate d'éthyle qui n'interviendraient pas dans l'activité antipsoriasique.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Skilarence est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique. »

04 POSOLOGIE

« Skilarence doit être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis.

Posologie

Afin d'améliorer la tolérance, il est recommandé de commencer le traitement avec une dose initiale faible suivie d'augmentations progressives. La première semaine, Skilarence 30 mg est à prendre une fois par jour (1 comprimé le soir). La deuxième semaine, Skilarence 30 mg est à prendre deux fois par jour (1 comprimé matin et soir). La troisième semaine, Skilarence 30 mg est à prendre trois fois par jour (1 comprimé le matin, 1 le midi et 1 le soir). À compter de la quatrième semaine, le traitement est poursuivi par Skilarence 120 mg, un seul comprimé le soir. Cette dose sera ensuite augmentée d'un comprimé de Skilarence 120 mg par semaine à prendre à différents moments de la journée pendant les 5 semaines suivantes, comme décrit dans le tableau ci-dessous. La dose quotidienne maximale autorisée est de 720 mg (3 x 2 comprimés de Skilarence 120 mg).

Semaine	Nombre de comprimés			Dose quotidienne totale (mg) de fumarate de diméthyle
	Matin	Midi	Soir	
Skilarence 30 mg				
1	0	0	1	30
2	1	0	1	60
3	1	1	1	90
Skilarence 120 mg				
4	0	0	1	120
5	1	0	1	240
6	1	1	1	360
7	1	1	2	480
8	2	1	2	600
9+	2	2	2	720

Si l'une des augmentations de dose n'est pas tolérée, la dose peut être temporairement réduite à la dernière dose tolérée.

Si une efficacité du traitement est observée avant d'avoir atteint la dose maximale, il n'est pas nécessaire d'augmenter la posologie. Dès qu'une amélioration cliniquement significative des lésions cutanées est observée, il convient d'envisager une réduction progressive de la dose quotidienne de Skilarence jusqu'à la dose d'entretien nécessaire par individu.

Des modifications de la posologie pourraient également s'avérer nécessaires si des anomalies des paramètres biologiques sont observées (voir rubrique 4.4¹).

Sujets âgés

Les études cliniques de Skilarence n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondaient différemment, comparé à des patients âgés de moins de 65 ans (voir rubrique 5.2¹). Compte tenu de la pharmacologie du fumarate de diméthyle, un ajustement de la posologie chez les personnes âgées ne semble pas nécessaire.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2¹). Skilarence n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation de Skilarence est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3¹).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 5.2¹). Skilarence n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, et l'utilisation de Skilarence est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3¹).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Skilarence chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée avec Skilarence n'est disponible chez les patients pédiatriques. »

¹ Du RCP.

Le psoriasis en plaques est une affection cutanée chronique fréquente qui touche environ 2 % de la population générale en France.

Le psoriasis en plaques est la conséquence d'un renouvellement accéléré des cellules de l'épiderme, accompagné d'une réaction inflammatoire. Il se traduit par l'apparition de plaques rouges souvent irritantes, et une accumulation de squames qui peuvent se situer sur tout le corps (le plus souvent les bras, le torse, les genoux, la plante des pieds, la paume des mains, les ongles, le visage, le cuir chevelu). Les facteurs d'environnement peuvent jouer le rôle de facteurs déclenchants ou aggravants, mais ne sont pas responsables du psoriasis (ex : stress, traumatismes cutanés, saisons froides, certains médicaments ...). L'évolution se fait par poussées qui durent de quelques semaines à plusieurs mois. La fréquence de ces poussées est très variable d'un patient à l'autre mais aussi parfois chez un même patient tout au long de sa vie. Les poussées de psoriasis ne sont pas toujours prévisibles.

Du fait des symptômes occasionnés, notamment démangeaisons et douleurs, des complications et de son aspect inesthétique, le psoriasis retentit sur la qualité de vie des malades. Les principales complications sont cutanées (érythrodermies, psoriasis pustuleux) et articulaires (atteinte périphérique ou axiale).

L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux (dermocorticoïdes, analogues de la vitamine D3, rétinoïdes) pour le traitement des formes légères. De nombreux traitements systémiques existent et s'adressent aux formes modérées à sévères avec :

- en 1ère intention les traitements systémiques non biologiques : photothérapie, rétinoïdes systémiques, méthotrexate, ciclosporine
- et, en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à ces traitements non biologiques les traitements biologiques anti-TNF α et inhibiteurs d'interleukines.

L'aprémilast, autre traitement systémique non biologique, a une AMM dans le traitement du psoriasis en plaque modéré à sévère chez les patients nécessitant un traitement systémique, toutefois, en l'absence de données comparatives versus les autres traitements systémiques non biologiques et biologiques, sa place dans la stratégie thérapeutique est mal définie.

Ces traitements n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions et la stratégie thérapeutique est « rotationnelle » notamment en raison des phénomènes d'échappement.

Le besoin médical est actuellement couvert par de nombreux médicaments systémiques, néanmoins considérant le phénomène d'échappement, il persiste un besoin à disposer d'alternatives efficaces et bien tolérée et qui amélioreraient la qualité de vie des patients.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Il s'agit des autres traitements systémiques de 1^{ère} ou 2^{nde} intention, ayant une AMM dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte.

06.1 Médicaments

Spécialité Spécialité Laboratoire	Indication	Date avis CT	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
Antinéoplasique analogue de l'acide folique : méthotrexate					
METHOTREXATE BELLON Méthotrexate <i>Sanofi-Aventis</i>	<u>Psoriasis de l'adulte :</u> - rhumatisme psoriasique, - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques - (puvathérapie, rétinoïdes), - érythrodermie psoriasique, - psoriasis pustuleux généralisé.	29/06/2006 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
LEDERTREXATE Méthotrexate <i>Biodim</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.	18/11/2009 (extension d'indication)	Important	Dans le traitement du psoriasis, les spécialités injectables LEDERTREXATE n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate notamment les spécialités METHOTREXATE BELLON.	Oui
METOJECT Méthotrexate <i>Nordic Pharma</i>	Traitement du psoriasis vulgaire sévère et généralisé de l'adulte (particulièrement en plaques), en cas de non réponse aux traitements conventionnels.	09/05/2012 (renouvellement d'inscription)	Important	METOJECT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités injectables à base de méthotrexate. La Commission souligne que METOJECT a la particularité de permettre une administration par voie sous cutanée et de ne pas nécessiter une préparation extemporanée par un personnel qualifié. (10/05/2006)	Oui

NOVATREX Méthotrexate <i>Pfizer</i> et ses génériques	Traitement du psoriasis de l'adulte : psoriasis en grandes plaques, étendu (supérieur à 50 % de la surface corporelle) et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes) érythrodermie psoriasique éventuellement psoriasis pustuleux généralisé.	20/11/2013 (renouvellement de l'inscription)	Important	Amélioration du service médical rendu importante de type II (par rapport au traitement habituel du psoriasis sévère) (08/07/1992).	Oui
Rétinoïde systémique					
SORIATANE Acitrétine <i>Actavis France</i>	Traitement des formes sévères de psoriasis en monothérapie ou associé à la puvathérapie.	15/10/2014 (renouvellement de l'inscription)	Important	Sans objet	Oui
Immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine : ciclosporine					
NEORAL et SANDIMMUM Ciclosporine <i>Novartis Pharma</i>	Traitement des formes étendues et sévères de psoriasis, en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications des traitements classiques (puvathérapie, rétinoïdes, méthotrexate).	11/04/2012 (renouvellement de l'inscription)	Important	L'apport thérapeutique de NEORAL/SANDIMMUM est important dans les psoriasis sévères, en dernier recours. Il en résulte une amélioration du service médical rendu de niveau II.	Oui
Inhibiteur de phosphodiesterase-4					
OTEZLA Aprémilast <i>Celgene</i>	Traitement du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).	02/12/2015 (inscription)	Modéré	<u>ASMR V</u> dans la prise en charge du psoriasis en plaques chronique modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques non biologiques, dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	Oui

Anti-TNFα					
ENBREL Etanercept <i>Pfizer</i>	<u>Psoriasis en plaques de l'adulte</u> Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	02/10/2013 (renouvellement de l'inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est insuffisant.	Sans objet	Oui
BENEPALI Etanercept <i>Biogen</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques, y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie	02/03/2016 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, BENEPALI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (<u>ASMR V</u>).	Oui

ERELZI Etanercept Sandoz	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le MTX ou la puvathérapie	19/07/2017 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, ERELZI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, ENBREL (<u>ASMR V</u>).	Oui
HUMIRA Adalimumab Abbvie	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui ne répondent pas à d'autres traitements systémiques comme la ciclosporine, le méthotrexate ou la PUVA thérapie, ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés	22/06/2016 (révision)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui

AMGEVITA Adalimumab <i>Amgen</i>	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	11/07/2018 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	En tant que médicament biosimilaire, AMGEVITA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la biothérapie de référence, HUMIRA.	Oui
IMRALDI Adalimumab <i>Biogen</i>	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	11/07/2018 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	En tant que médicament biosimilaire, IMRALDI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la biothérapie de référence, HUMIRA.	Oui
HYRIMOZ Adalimumab <i>Sandoz</i>	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	05/09/2018 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	En tant que médicament biosimilaire, HYRIMOZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la biothérapie de référence, HUMIRA.	Oui

HULIO Adalimumab <i>Mylan</i>	Traitement du psoriasis en plaques, modéré à sévère, chez les patients adultes qui nécessitent un traitement systémique.	21/11/2018 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu reste <u>insuffisant</u> .	En tant que médicament biosimilaire, HULIO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la biothérapie de référence, HUMIRA.	En cours
REMICADE Infliximab <i>MSD France</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie.	26/04/2006 (inscription)	SMR <u>important</u> chez les patients ayant un psoriasis en plaques grave chronique, en échec (non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> .	Partage de l' <u>ASMR III</u> d'ENBREL dans la stratégie thérapeutique.	Oui
INFLECTRA Infliximab <i>Hospira</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	15/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants <u>à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine.	En tant que médicament biosimilaire, INFLECTRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE (<u>ASMR V</u> , inexistante).	Oui
REMSIMA Infliximab <i>Celtrion</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou le psoralène plus ultraviolets A (puvathérapie).	29/10/2014 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis chez les patients adultes ayant un psoriasis en plaques chronique grave en échec, c'est-à-dire non répondeurs, avec une contre-indication ou <u>intolérants à au moins deux traitements systémiques</u> parmi la photothérapie, le méthotrexate et la ciclosporine	En tant que médicament biosimilaire, REMSIMA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à la biothérapie de référence, REMICADE, inexistante).	Oui

FLIXABI Infliximab <i>Biogen</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère des patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication ou d'intolérance aux autres traitements systémiques y compris la ciclosporine, le méthotrexate ou la puvathérapie	29/06/2016 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini par : - un échec (c'est-à-dire patients non répondeurs, avec une contre-indication ou intolérants) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques (MTX, ciclosporine et acitrétine) et la photothérapie et ; - une surface corporelle atteinte étendue et/ou un retentissement psychosocial important. Il est <u>insuffisant</u> pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement.	En tant que médicament biosimilaire, FLIXABI n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à son médicament biologique de référence, REMICADE.	Non
Inhibiteurs d'interleukines					
STELARA Ustekinumab (anti IL12/IL-23) <i>Janssen-Cilag</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA).	16/03/2016 (renouvellement d'inscription)	<u>SMR important</u> , chez l'adulte, dans le traitement du psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Pour les autres patients ne répondant pas à ces critères de mise sous traitement, le SMR est <u>insuffisant</u> .	Sans objet	Oui
COSENTYX Secukinumab (anti-IL-17) <i>Novartis Pharma</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (nouvel examen)	<u>SMR Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. et aux posologies de l'AMM. Dans les autres formes, le SMR est <u>insuffisant</u> .	COSENTYX 150 mg apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>ASMR IV</u>) par rapport à STELARA dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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.	Oui

TALTZ Ixezumab (anti-IL17) <i>Lilly France</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	05/10/2016 (Inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Dans les autres formes, le SMR est <u>insuffisant</u>.	Du fait : - d'une quantité d'effet importante similaire à celle observée avec COSENTYX, autre inhibiteur de l'IL-17, - d'une supériorité démontrée par rapport à ENBREL et STELARA, - d'une tolérance similaire à celles de STELARA et de COSENTYX, à l'exception des réactions au site d'injection, - de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX, TALTZ 80 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport à COSENTYX dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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.	Oui
--	--	-----------------------------	--	--	-----

KYNTHEUM Brodalumab (anti-IL17) <i>Léo Pharma</i>	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	04/04/2018 (inscription)	<u>SMR important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Dans les autres formes, le SMR est <u>insuffisant</u>.	Compte tenu : - d'une quantité d'effet importante en termes d'amélioration des symptômes (réponse PASI 75) et de disparition des lésions (sPGA = 0 ou 1) après 12 semaines (co-critères de jugement principaux) <i>versus</i> placebo, - d'une supériorité démontrée par rapport à STELARA, comme les deux autres anti-IL17 COSENTYX et TALTZ, - d'une tolérance similaire à celle de STELARA, - de l'absence de comparaison directe avec COSENTYX ou TALTZ, KYNTHEUM 210 mg, solution injectable en seringue préremplie n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à COSENTYX et TALTZ chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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.	Oui
---	--	-----------------------------	--	--	-----

TREMFYA Guselkumab (anti-IL23)	Traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.	03/10/2018 (inscription seringue) 20/02/2019 (inscription stylo)	<u>Important</u> dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Dans les autres formes, le service médical rendu est <u>insuffisant</u> pour une prise en charge par la solidarité nationale.	Seringue préremplie : Compte tenu : - d'une quantité d'effet importante <i>versus</i> placebo en termes de disparition complète ou presque complète des lésions (IGA = 0 ou 1) et d'amélioration des symptômes (réponse PASI 90) après 16 semaines (co-critères de jugement principaux), - de la démonstration d'une supériorité par rapport à l'adalimumab (HUMIRA) après 16 semaines sur ces mêmes critères de jugement, - du maintien de la supériorité du guselkumab par rapport au placebo et l'adalimumab jusqu'à la semaine 48, - de l'absence de démonstration méthodologiquement recevable d'une supériorité du guselkumab par rapport à l'ustekinumab (STELARA), - de l'absence de comparaison directe avec le secukinumab (COSENTYX), l'ixekizumab (TALTZ) et le brodalumab (KYNTHEUM), - , TREMFYA 100 mg, solution injectable n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<u>ASMR V</u>) par rapport aux autres inhibiteurs d'interleukines chez les adultes ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini 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. Stylo prérempli : ASMR V versus seringue	
--	---	--	---	--	--

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Photochimiothérapie UVA (en association avec des agents photosensibilisants).
Photothérapie UVB.

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) / Non / Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui 06/09/2017 Recommandé par le NICE ⁱ , en septembre 2017	“Dimethyl fumarate is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, when the disease: - is severe, as defined by a total PASI ≥ 10 - and a DLQI ≥ 10 and has not responded to other systemic therapies, including, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet A radiation), or these options are contraindicated or not tolerated.”
	Recommandé par le SMC ⁱⁱ en mars 2018	“For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy recommended for the use in patients in whom other non-biologic systemic treatments (methotrexate, ciclosporin and acitretin) are not appropriate or have failed and who are considered unsuitable for biologic therapy given their current disease state or personal preference.”
Allemagne	Oui 01/10/2017	“For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy”
Espagne	Oui 01/09/2018	“For the treatment of chronic plaque psoriasis in adults when the disease has not responded to other systemic therapies or these options are contraindicated or not tolerated.”
Suède	Oui 01/11/ 2017	“Dimethyl fumarate is recommended for the treatment of chronic plaque psoriasis in adults when the disease has not responded to other systemic therapies or these options are contraindicated or not tolerated and biologic treatment is not suitable.”
Norvège	Oui 01/05/ 2018	“For the treatment of moderate to severe psoriasis in adults who require systemic medical treatment and who have already been treated with biological medicines and has no response to these, or have already been treated with biologicals and are intolerant to these, or who are not suitable for treatment with biological.”
Finlande	Oui 01/07/2018	“For the treatment of chronic plaque psoriasis in adults when the disease has not responded to other systemic therapies or these options are contraindicated or not tolerated.”
Danemark	Oui 01/09/2017	“For the treatment of chronic plaque psoriasis in adults when the disease has not responded to MTX or other systemic therapies or these options are contraindicated or not tolerated. “
Pays-Bas	Oui 01/07/2018	“For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy. “
Belgique	Oui 01/11/ 2018	“La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée pour le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adulte chez lequel toutes les conditions suivantes sont remplies : 1. Patient âgé d'au moins 18 ans ; 2. Présence de psoriasis en plaques modéré à sévère défini au moment de la demande de remboursement par : • un score DLQI >10, ET • BSA > 10 % ou un PASI > 10, OU • BSA ≤ 10 % ou un PASI ≤ 10 , mais avec une atteinte de :

		○ régions visibles ○ grandes parties du cuir chevelu ○ parties génitales ○ paumes des mains et/ou plantes des pieds 3. Malgré un traitement préalable adéquat ayant comporté, à moins d'une intolérance constatée et documentée ou d'une contre-indication existante documentée pour ceux-ci, les traitements systémiques suivants : • PUVA-thérapie adéquate, • méthotrexate à une dose minimale de 15 mg/semaine pendant au moins 3 mois ET ciclosporine à une dose minimale de 2,5 mg/kg pendant au moins 2 mois. 4. Avant le début du traitement, un hémogramme complet actuel doit être disponible (y compris un hémogramme différentiel et une numération plaquettaire). Le traitement ne peut pas être démarré s'il y a moins de $3,0 \cdot 10^9/l$ de leucocytes ou moins de $1,0 \cdot 10^9/l$ de lymphocytes."
Italie	Oui 14/12/2018	"For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy."
Irlande	Evaluation en cours	"For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy. "
Pologne	Evaluation en cours	"For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy."
Portugal	Evaluation en cours	"For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy."
Suisse	Evaluation en cours	"For the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults in need of systemic medicinal therapy."

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni à l'appui de sa demande, une étude de phase III (étude BRIDGE) visant à démontrer la supériorité du fumarate de diméthyle (SKILARENCE) par rapport au placebo et sa non-infériorité par rapport à FUMADERM chez des patients, naïfs ou non de traitements systémiques, ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

En complément de l'étude BRIDGE, une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau versus apremilast (OTEZLA) a été fournie.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude BRIDGE

Etude BRIDGE Versus placebo et versus FUMADERM	
Objectifs principaux de l'étude	Chez des patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique : - Démontrer la supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo. - Démontrer la non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM (esters d'acide fumarique)
Méthode	Etude de phase III, comparative versus placebo et versus FUMADERM, multicentrique, randomisée, en double aveugle.
Population étudiée	Patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique.
Critères d'inclusion	▪ âge ≥ 18 ans ▪ psoriasis chronique en plaques, diagnostiqué au moins 12 mois avant le début de l'étude d'intensité modérée à sévère, remplissant les critères suivants : - PASI² > 10 - BSA³ $> 10\%$ - PGA⁴ entre 3 et 5 ▪ en bon état de santé général, ou avec une situation médicale stable, non susceptible d'interférer avec l'essai clinique, selon l'investigateur ▪ préalablement traités par un traitement systémique du psoriasis ayant été interrompu pour des raisons de tolérance ou d'inefficacité ou patients identifiés comme éligibles à un traitement systémique si naïfs de traitement systémique ▪ historique complet des traitements topiques ou systémiques des 12 derniers mois connu. ▪ "wash-out" comme défini ci-dessous :

² **PASI (Psoriasis Area Severity Index)** : indice composite qui évalue la gravité du psoriasis selon l'aspect des lésions (épaisseur, rougeur, desquamation) et de la surface des lésions dans 4 régions corporelles (tête, tronc, membres inférieures et supérieures). Cet indice varie de 0 à 72 (0 = absence de maladie, 72 = atteinte maximale). Une réponse PASI 90 traduit une diminution d'au moins 90 % du score PASI initial. Une réponse PASI 100 correspond à une rémission complète. Un PASI > 10 définit une forme modérée à sévère.

³ **BSA (Body Surface Area)** : évaluation de la surface corporelle atteinte par le psoriasis.

⁴ **PGA (« Physician Global Assessment »)** : appréciation globale par le médecin selon un score allant de 0 à 5 :

Score IGA	Aspect des lésions	Définition
0	Blanchi	Aucun signe de psoriasis, hyperpigmentation post-inflammatoire possible
1	Presque blanchi	Intermédiaire entre léger et blanchi
2	Léger	Induration légère et desquamation et/ou érythème
3	Modéré	induration modérée et desquamation et/ou érythème
4	Modéré à sévère	induration marquée, desquamation et/ou érythème
5	Sévère	Induration très marquée, desquamation et/ou érythème

	Durée de la période de « wash-out »	
	Traitements topiques	
	Corticostéroïdes, analogues de la vitamine A, analogues de la Vitamine D, dérivés anthracéniques, goudron, préparation à base d'acide salicylique	2 semaines
	Traitements systémiques	
	Traitements biologiques à activité anti-psoriasique	3 mois
	Traitements conventionnels systémiques du psoriasis et photothérapie	1 mois
	Autres traitements immunosuppresseurs (cytostatiques)	6 mois
	- Femmes en âge de procréer, dont le résultat du test de grossesse sérique à l'inclusion était négatif, utilisant des contraceptifs et réalisant des tests de grossesse au cours de l'étude. - Hommes ayant accepté l'utilisation de préservatifs. - Patients ayant la volonté de s'exposer raisonnablement aux rayons solaires, et de ne pas utiliser de cabines de bronzage pendant la durée de l'essai clinique.	
Critères de non inclusion	- femmes enceintes, ou allaitantes - forme de psoriasis en goutte, érythrodermique ou pustuleux - anomalies hématologiques suivantes : plaquettes < 100 000/mm³ ; leucocytes < 3 000 cellules/mm³ ; lymphocytes < 1 000/μl ; taux d'hémoglobine, de globules rouges ou hématoците différent de ± 30 % par rapport à la normale - antécédents de tumeurs malignes à l'exception du cancer de la peau (hors mélanome) - problèmes gastro-intestinaux significatifs (ulcère, diarrhée...) - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). - anomalie hépatique (altérant les taux d'ALAT, ASAT, γ-GT, ALP ou de bilirubine) - infection active - antécédents d'utilisation abusive de drogue ou d'alcool - Patients séropositifs ou ayant une autre maladie immunosuppressive - hypersensibilité aux produits utilisés au cours de l'étude - antécédent d'échec à des traitements à base d'esters d'acide fumarique en raison d'une efficacité insuffisante ou d'une intolérance.	
Groupes de traitement	SKILARENCE FUMADERM Placebo	
Déroulement de l'étude	Les patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont été randomisés selon un schéma 2 : 2 : 1. Selon le RCP du produit évalué, l'administration du traitement doit répondre à une augmentation progressive des doses (30 mg, 60 mg, 90 mg et 120 mg par jour les semaines 1, 2, 3 et 4, puis augmentation de la dose journalière de 120 mg toutes les semaines jusqu'à la 9^{ème} semaine, sans dépasser 720 mg/jour). Ce schéma a été suivi dans chaque groupe de traitement. <u>Semaines 1 à 3 (S1, S2 et S3)</u> Au cours des trois premières semaines, des comprimés de 30 mg ont été administrés aux patients. L'aspect des comprimés de SKILARENCE, FUMADERM et placebo étant différent, une méthode de double placebo a été employée. Les patients ne pouvaient pas recevoir plus de 90 mg de DMF par jour. <u>Semaines 4 à 16 (S4 à S16)</u> Des comprimés de 120 mg ont été administrés aux patients. La méthode de double placebo n'a pas été employée car l'aspect des trois comprimés était similaire. Le traitement a été arrêté pour tous les patients à la fin de la semaine 16. <u>Semaines 1 à 16</u> Aucune réduction de dose n'était possible durant les quatre premières semaines. A partir de la 5^{ème} semaine, l'augmentation des doses pouvait être interrompue en cas d'intolérance ou de succès du traitement. Les visites de suivi étaient prévues au premier jour de traitement (J1, V1), ainsi qu'aux semaines 1, 3, 5, 8, 12 et 16 (visites V2 à V7).	

	Après l'arrêt du traitement, les patients étaient suivis pendant 12 mois (visites F1, F2 et F3, ayant lieu respectivement 2 mois, 6 mois et 1 mois après l'arrêt du traitement).
Co-critères de jugement principaux	▪ Pourcentage de répondeurs PASI 75 après 16 semaines de traitement. ▪ Pourcentage de répondeurs PGA (0 ou 1) après 16 semaines de traitement.
Critères de jugement secondaires	De très nombreux critères de jugement secondaires ont été étudiés (13 critères mesurés à différents temps), toutefois, ils ne seront pas présentés ci-après dans la mesure où il n'a pas été défini un critère de jugement secondaire principal et où aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'a été prévue au protocole pour ces critères.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<u>Démonstration de supériorité sur le premier co-critère principal : SKILARENCE versus placebo :</u> Afin de tester les hypothèses de l'étude avec un degré de significativité de 5 % et une puissance de 90 % ; et pour observer une différence de 40 % de répondeurs sur le critère de PASI 75, (50 % de répondeurs pour SKILARENCE et de 10 % de répondeurs pour le placebo), 44 sujets dans le groupe SKILARENCE étaient nécessaires, et 22 dans le groupe placebo. <u>Démonstration de supériorité sur le second co-critère principal : SKILARENCE versus placebo :</u> Afin de tester les hypothèses de l'étude avec un degré de significativité de 5 % et une puissance de 90 % ; et pour observer une différence de 30 % sur le critère de PGA 0 ou 1, (40 % pour SKILARENCE et 10 % pour le placebo), 70 sujets dans le groupe SKILARENCE étaient nécessaires, et 35 dans le groupe placebo. <u>Démonstration de non-infériorité sur le premier co-critère principal SKILARENCE versus FUMADERM :</u> Afin de tester les hypothèses de l'étude avec un degré de significativité de 5 % et une puissance de 90 % ; et pour observer une différence de 0 % sur le critère de PASI 75, (50 % pour SKILARENCE et FUMADERM), 234 sujets dans chaque groupe de traitement et 117 dans le groupe placebo étaient nécessaires. Au total, en prenant en compte un taux de sortie de l'étude de 15 %, 690 patients étaient donc nécessaires pour cette étude.
Analyse statistique	Une procédure d'analyse hiérarchique a été employée pour contrôler l'inflation du risque α du fait de la multiplicité des tests liés à la comparaison au placebo et celle au FUMADERM. La 1^{ère} étape visait à démontrer la supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo par l'analyse des deux co-critères principaux : PASI 75 à S16 et PGA [0 ; 1] à S16 La 2^{ème} étape visait à démontrer la non-infériorité SKILARENCE par rapport à FUMADERM en termes de réponse PASI 75 à S16. Cette analyse ne pouvait être effectuée qu'en cas de démonstration de la supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo sur les deux co-critères de jugement principaux La borne de non infériorité avait été fixée à 15 %. L'analyse des deux co-critères principaux a été réalisée au moyen de statistiques descriptives. L'analyse des différences entre taux de réponse de patients a été réalisée au moyen du test de Wald. Les analyses de variations (%) de scores ont été réalisées par la méthode ANOVA. Deux périodes d'analyse ont été définies : - Phase 1 : depuis l'inclusion jusqu'au début de l'analyse intermédiaire - Phase 2 : depuis le début de l'analyse intermédiaire jusqu'à ce que tous les patients aient réalisé la visite F1. Les résultats sur l'ensemble de l'étude (phases 1 et 2 combinées) sont présentés. Le risque d'erreur était initialement de 5 % mais le seuil de significativité a ensuite été fixé à 0,00380 en raison du design adaptatif de l'étude et des résultats d'une analyse intermédiaire, visant à savoir si le nombre de 690 patients était suffisant pour répondre aux objectifs principaux de l'étude, et ayant abouti à la conclusion que 1 070 patients étaient nécessaires. <u>Les conclusions de l'analyse intermédiaire n'ont pas été suivies. C'est pourquoi le seuil de significativité a été fixé à 0,00380 selon la méthode de Bauer P. et Köhne K..</u> Les analyses ont porté sur trois différentes populations : La population de tolérance représentée par tous les patients ayant été randomisés et ayant reçu au moins une dose du produit d'investigation. La population en intention de traiter modifiée (ITTm), représentée par tous les patients de la population de tolérance, pour lesquels il y a eu au moins une mesure sur le critère principal après la première semaine de traitement. La population PP (Per Protocole), représentée par tous les patients de la population ITT modifiée, n'ayant pas présenté de déviation au protocole. La méthode LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>) a été utilisée pour remplacer les données manquantes. Les critères de jugement secondaires très nombreux ne seront pas présentés dans la mesure où aucune mesure de gestion de l'inflation du risque α n'a été prévue au protocole.

Résultats :

► Effectifs de l'étude

Un total de 704 patients a été randomisé dont 280 patients dans le groupe SKILARENCE, 286 dans le groupe FUMADERM et 138 dans le groupe placebo. Les patients étaient répartis de la façon suivante dans les différentes populations considérées (voir Tableau 1).

Tableau 1 : Effectifs de l'étude

Populations	SKILARENCE	FUMADERM	Placebo	Total
	n (% ^b)			
Randomisés	280 (100)	286 (100)	138 (100)	704 (100)
Tolérance	279 (99,6)	283 (99,0)	137 (99,3)	699 (99,3)
ITTm	267 (95,4)	273 (95,5)	131 (94,9)	671 (99,3)
PP	246 (87,9)	253 (88,5)	127 (92,0)	626 (88,9)

Cinq patients n'ont pas reçu le traitement et ont été exclu de la population de tolérance (699 patients restant). Sur les 699 patients traités, 450 ont terminé la phase de traitement soit 64,4 % de la population de tolérance et 67,1 % de la population ITT modifiée.

La principale raison d'arrêt prématuré de l'étude a été la survenue d'un événement indésirable (62,1 % et 65,4 % des cas dans les groupes SKILARENCE et FUMADERM) et un manque d'efficacité (51,3 % des cas) dans le groupe placebo.

► Caractéristiques de patients à l'inclusion

Les patients étaient âgés de 44,4 ans en moyenne (min : 18 ans ; max : 87 ans) et la majorité était des hommes (64,7 %).

Le score PASI moyen était de 16,3 dans les populations ITTm et PP.

Les patients ressentait un prurit important dans 55,1 % des cas, une sensation de brûlure très importante dans 47,1 % des cas et une douleur dans 31,5 % des cas.

La majorité des patients (n = 538, 80,2 %) était naïve de traitements systémiques (SKILARENCE : n = 223 ; FUMADERM : n = 214 ; Placebo : n = 101) et 133 patients (19,8 %) avaient un antécédent de traitement systémique (SKILARENCE : n = 44 ; FUMADERM : n = 59 ; Placebo : n = 30).

► Résultats sur les co-critères de jugement principaux

Tableau 2 : Résultats sur les co-critères de jugement principaux (ITTm – LOCF)

Co-critères de jugement principaux	SKILARENCE N = 267	Placebo N = 131	Différence intergroupe	IC 99,24%	p
Réponse PASI 75 à S16 (%)	37,5	15,3	22,2	[10,7 ; 33,7]	< 0,0001
Réponse PGA (0 ou 1) à S16 (%)	33,0	13,0	20,0	[9,0 ; 31,0]	< 0,0001

Comparaison au placebo :

Le nombre total de patients inclus étant inférieur à l'objectif fixé de 1 070 patients, le seuil du risque α pour la comparaison au placebo a été fixé à 0,00380 (cf protocole).

La supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo a été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux, réponses PASI 75 et PGA (0 ou 1) à S16 ($p < 0,001$, inférieur au seuil de 0,00380 population ITT m, voir Tableau 2).

Comparaison au FUMADERM :

La supériorité versus placebo ayant été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux, il pouvait être procédé à l'analyse de la non-infériorité versus FUMADERM en termes de réponse PASI 75 à S16.

Dans la population PP, le pourcentage de répondants PASI 75 à S16 a été de 37,8 % dans le groupe SKILARENCE et de 42,7 % dans le groupe FUMADERM, soit une différence de -4,9 % avec un $IC_{99,24\%} = [-16,6 ; 6,8]$. La borne inférieure de l' $IC_{99,24\%}$ de la différence entre les groupes étant inférieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-15 %), la non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM n'a pas été démontrée.

Dans la population ITT, le pourcentage de répondants PASI 75 à S16 a été de 37,5 % dans le groupe SKILARENCE et de 40,3 % dans le groupe FUMADERM, soit une différence de -2,8 % avec un $IC_{99,24\%} = [-14,0 ; 8,4]$.

Analyses exploratoires *post-hoc* :

Le laboratoire a réalisé une analyse *post-hoc* à la demande de l'EMA sur les sous-groupes de patients naïfs ou non de traitements systémiques. Ces analyses suggèrent une efficacité similaire de SKILARENCE ou de FUMADERM versus placebo dans ces deux sous-groupes ainsi qu'une absence de différence significative entre SKILARENCE et FUMADERM pour les réponses PASI 75 et PGA (0 ou 1) à S16.

8.1.2 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau

Cette méta-analyse de comparaison indirecte en réseau selon la méthode bayésienne avait pour objectif principal de comparer l'efficacité le fumarate de diméthyle (SKILARENCE) à l'aprémilast (OTEZLA) en termes de réponse PASI 75, PASI 90 et de réponse PGA (0 ou 1) et les arrêts de traitements évalués à la semaine 16.

Une analyse exhaustive de la littérature a été effectuée en 2016 pour rechercher les études de phase III randomisées, comparatives réalisées chez des patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique ayant étudié le fumarate de diméthyle ou l'aprémilast. Les patients pouvaient être naïfs ou non de traitement systémique

Au final, 4 études ont été retenues pour la méta-analyse en réseau :

- BRIDGE : fumarate de diméthyle versus placebo
- ESTEEM 1 : apremilast versus placebo
- ESTEEM 2 : apremilast versus placebo
- LIBERATE : apremilast versus placebo

Les populations incluses dans ces études étaient similaires en termes d'âge, de sexe, d'ancienneté de la maladie, de score PASI, BSA, DLQI à l'inclusion.

Résultats :

Réponse PASI 75 à S16 :

La probabilité d'obtenir une réponse PASI 75 à S16 a été de :

- placebo : 0,08 ($IC_{95\%} = [0,06 ; 0,11]$)
- apremilast : 0,40 ($IC_{95\%} = [0,34 ; 0,45]$)
- fumarate de diméthyle : 0,23 ($IC_{95\%} = [0,16 ; 0,34]$)

Réponse PASI 90 à S16 :

La probabilité d'obtenir une réponse PASI 90 à S16 a été :

- placebo : 0,02 ($IC_{95\%} = [0,01 ; 0,03]$)
- apremilast : 0,15 ($IC_{95\%} = [0,10 ; 0,20]$)
- fumarate de diméthyle : 0,08 ($IC_{95\%} = [0,03 ; 0,17]$)

Réponse PGA (0 ou 1) à S16 :

La probabilité d'obtenir une réponse PGA (0 ou 1) à S16 a été :

- placebo : 0,05 ($IC_{95\%} = [0,04 ; 0,07]$)
- apremilast : 0,27 ($IC_{95\%} = [0,22 ; 0,32]$)
- fumarate de diméthyle : 0,16 ($IC_{95\%} = [0,09 ; 0,25]$)

Les arrêts d'étude à S16 :

La probabilité d'arrêt de l'étude à S16 a été :

- placebo : 0,16 (IC_{95%} = [0,13 ; 0,19])
- aprémilast : 0,13 (IC_{95%} = [0,10 ; 0,16])
- fumarate de diméthyle : 0,22 (IC_{95%} = [0,15 ; 0,30])

Les résultats de cette méta-analyse ont montré une probabilité d'obtenir une réponse PASI 75 à S16 significativement plus importante avec l'aprémilast qu'avec le fumarate de diméthyle. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le fumarate de diméthyle et l'aprémilast pour la probabilité d'obtenir une réponse PASI 90 ou un score PGA (0 ou 1) à S16.

08.2 Qualité de vie

Le score DLQI a été évalué comme critère de jugement secondaire et mesuré après la levée de l'aveugle. Ces résultats ne seront donc pas présentés étant donné leur caractère exploratoire.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude BRIDGE

Il a été rapporté au moins un événement indésirable (EI) chez 83,9 % et 84,1 % respectivement des patients des groupes SKILARENCE et FUMADERM et chez 59,9 % des patients du groupe placebo.

La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée.

Les EI ont été liés au traitement chez 73,8 % et 73,9 % des patients des groupes SKILARENCE et FUMADERM respectivement et chez 40,1 % des patients du groupe placebo.

Il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux qui ont été plus importants dans les groupes SKILARENCE et FUMADERM que dans le groupe placebo (60,6 % dans le groupe SKILARENCE, 60,1 % dans le groupe FUMADERM et 27,0 % dans le groupe placebo), incluant :

- diarrhées : 36,9 % et 38,5 % versus 14,6 % placebo,
- douleurs abdominales hautes : 20,1 % et 20,8 % versus 7,3 %,
- douleurs abdominales : 19,4 % et 15,2 % versus 4,4 %,
- nausées : 10,8 % et 8,5 % versus 3,6 %.

On note également un pourcentage plus important dans les groupes SKILARENCE et FUMADERM que dans le groupe placebo pour les EI suivants :

- bouffées congestives : 18,3 % et 15,5 % respectivement versus 1,5 %,
- lymphopénie : 9,0 % et 9,9 % versus 0,0 %,
- éosinophilie : 9,0 % et 5,3 % versus 0,0 %.

Des EI graves (EIG) sont survenus chez 3,2 % et 2,8 % des patients des groupes SKILARENCE et FUMADERM respectivement et chez 3,6 % des patients du groupe placebo. Les EIG survenus chez plus d'un patient ont été une fibrillation auriculaire rapportée chez 2 patients sous SKILARENCE.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 24,0 % dans le groupe SKILARENCE, 24,4 % dans le groupe FUMADERM et 5,8 % dans le groupe placebo. La principale cause d'arrêt de traitement pour EI a été la survenue de troubles gastro-intestinaux (17,9 % et 14,8 % dans les groupes SKILARENCE et FUMADERM respectivement versus 2,2 % dans le groupe placebo).

8.3.2 Données issues du RCP

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec SKILARENCE dans l'étude clinique de phase III chez les patients atteints de psoriasis étaient : événements gastro-intestinaux (62,7 %), bouffées congestives (20,8 %) et lymphopénie (10,0 %). La plupart des effets indésirables ont été considérés comme étant non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement de l'étude. Les seuls effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement chez > 5 % des patients étaient des effets gastro-intestinaux.

Les autres effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) ou fréquents ($\geq 1/100$, < 1/10) sont : leucopénie, éosinophilie, leucocytose, céphalées, paresthésie, diminution de l'appétit, érythème, sensation de brûlure de la peau, prurit, fatigue, sensation de chaleur, asthénie, augmentation des enzymes hépatiques.

Troubles hématologiques :

SKILARENCE peut diminuer les taux de leucocytes et de lymphocytes. Pour la gestion des effets indésirables hématologiques avant la mise sous traitement et au cours du traitement, voir la rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP.

Troubles gastro-intestinaux :

Les troubles gastro-intestinaux observés avec SKILARENCE ont été : diarrhée, distension abdominale, douleur abdominale, nausées, vomissements, dyspepsie, constipation, gêne abdominale et flatulences.

En l'absence de données spécifiques chez les patients ayant une pathologie gastro-intestinale préexistante, **SKILARENCE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une pathologie gastro-intestinale sévère**. La tolérance gastro-intestinale peut être améliorée en suivant le schéma posologique d'augmentation de la dose (sur 9 semaines) et la prise au cours des repas.

Fonction rénale :

L'élimination rénale jouant un rôle mineur dans la clairance de SKILARENCE du plasma, il est peu probable qu'une insuffisance rénale affecte les caractéristiques pharmacocinétiques, et un ajustement de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à modérée ne semble pas nécessaire. Cependant, SKILARENCE n'a pas été étudié chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, et certains cas de toxicité rénale (syndrome de Fanconi, protéinurie, insuffisance rénale) ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation des esters d'acide fumarique. Par conséquent, **SKILARENCE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère**.

La fonction rénale (par ex., taux de créatinine, urée sanguine et analyse d'urine) doit être vérifiée avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois ensuite. En cas de modification cliniquement significative de la fonction rénale sans autres motifs, il conviendra d'envisager une diminution de la posologie ou d'interrompre le traitement.

Il est important d'établir un diagnostic précoce du syndrome de Fanconi et d'arrêter le traitement par SKILARENCE pour prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale et d'une ostéomalacie, car le syndrome est généralement réversible. Le syndrome de Fanconi peut se produire sans augmentation du taux de créatinine ou sans diminution du débit de filtration glomérulaire. En cas de symptômes peu significatifs du syndrome de Fanconi, des examens appropriés doivent être réalisés.

Fonction hépatique :

SKILARENCE est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère en l'absence de données spécifiques chez ces patients.

Il est recommandé de surveiller la fonction hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT, PAL) avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 mois, en raison d'une élévation des taux d'enzymes hépatiques observée chez certains patients dans l'étude de phase III. En cas de modification cliniquement significative des paramètres hépatiques sans autres motifs, il convient d'envisager une diminution de la posologie ou d'interrompre le traitement.

Immunosuppression :

SKILARENCE est un immunomodulateur pouvant agir sur la façon dont le système immunitaire répond à une infection. Pour les patients atteints d'infections préexistantes cliniquement significatives, le médecin devra décider si le traitement ne doit être instauré qu'une fois l'infection résolue. Si un patient développe une infection au cours du traitement par SKILARENCE, une interruption du traitement devra être envisagée et les bénéfices et les risques réévalués avant la réinstauration du traitement.

Des cas d'infections opportunistes, en particulier des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), ont été rapportés avec d'autres produits contenant du fumarate de diméthyle. La LEMP est une infection opportuniste due au virus de John Cunningham (JCV) qui peut avoir une issue fatale ou entraîner un handicap sévère. La LEMP est probablement due à une combinaison de facteurs.

Une infection antérieure par le JCV est considérée comme un facteur favorisant le développement d'une LEMP. Un traitement immunosuppresseur antérieur ou l'existence de certains désordres concomitants (telles que certaines maladies auto-immunes ou désordres hématologiques malins) peuvent constituer des facteurs de risques. Un système immunitaire modifié ou affaibli, ainsi que des facteurs génétiques ou environnementaux peuvent également constituer des facteurs de risque.

Une lymphopénie modérée ou sévère persistante au cours d'un traitement par fumarate de diméthyle est également considérée comme un facteur de risque de LEMP. Les patients ayant une lymphopénie devront être suivis pour rechercher tout signe et symptôme d'infections opportunistes, en particulier les symptômes indiquant une LEMP. Les symptômes caractéristiques d'une LEMP sont divers, ils s'aggravent en quelques jours ou quelques semaines avec une faiblesse progressive d'un côté du corps ou un manque de coordination des membres, des troubles de la vision et des troubles de la pensée, de la mémoire et de l'orientation, entraînant une confusion et une modification de la personnalité. En cas de suspicion de LEMP, le traitement doit être immédiatement arrêté et des examens neurologiques et radiologiques appropriés plus approfondis doivent être réalisés.

Lactose :

SKILARENCE contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être pris en cas de problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit en lactase (Lapp) ou une malabsorption du glucose et du galactose.

8.3.3 Plan de pharmacovigilance

SKILARENCE fait l'objet d'un plan de pharmacovigilance prévoyant de surveiller les risques importants identifiés et potentiels suivants et de compléter les données manquantes suivantes :

Risques importants identifiés	Diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes
	Infections graves (y compris des infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP))
	Affections gastro-intestinales
	Bouffées congestives
	Protéinurie
Risques importants potentiels	Tumeurs malignes, y compris carcinome rénal
	Atteinte rénale, incluant le syndrome de Fanconi
	Atteinte hépatique
	Maladies liées à une éosinophilie
	Interaction avec les contraceptifs oraux
Informations manquantes	Profil de tolérance chez les patients de plus de 65 ans
	Profil de tolérance chez les enfants et les adolescents
	Profil de tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes
	Profil de tolérance chez les patients atteints d'insuffisance rénale

	Profil de tolérance chez les patients atteints d'insuffisance hépatique
	Profil de tolérance chez les patients immunodéprimés
	Profil de tolérance chez les patients atteints de maladies gastro-intestinales
	Profil de tolérance chez les patients atteints d'infections préexistantes ou concomitantes
	Profil de tolérance à long terme.

Certains risques identifiés font l'objet d'une étude de tolérance post-autorisation (étude PASS⁵) en plus du suivi de pharmacovigilance de routine. Cette étude s'appuie sur les registres de patients mis en place en Europe.

Les risques concernés par ce suivi sont les infections graves, les tumeurs malignes, les atteintes rénales, les interactions avec les contraceptifs oraux, le profil de tolérance chez les patients de plus de 65 ans, le profil de tolérance chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, le profil de tolérance des patients immunodéprimés, le profil de tolérance à long terme, le profil de tolérance des patients ayant une maladie gastro-intestinale et le profil de tolérance des patients atteints d'infections préexistantes ou concomitantes.

Les infections graves font également l'objet d'un examen rétrospectif des dossiers patients (*Retrospective chart review*).

Du matériel pédagogique sur le risque d'infections graves (y compris des infections opportunistes telles que la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)) devra être diffusé aux professionnels de santé.

8.3.4 Données de pharmacovigilance

Le laboratoire a fourni les résultats des deux premiers rapports de pharmacovigilance couvrant les périodes du 23/06/2017 au 23/12/2017 et du 24/12/2017 au 23/06/2018. Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

08.4 Résumé & discussion

► Résumé

L'efficacité et la tolérance du fumarate de diméthyle (SKILARENCE) ont été évaluées dans une étude clinique 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 des patients adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique. Les patients pouvaient être naïfs de traitement systémique ou avoir déjà reçu un traitement systémique.

Ils devaient arrêter leur traitement topique ou systémique pendant une période variable en fonction du type de traitement avant le début de l'étude. 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.

Les deux co-critères de jugement principaux, évalués à 16 semaines, étaient les pourcentages de répondeurs PASI 75 et de répondeurs PGA (0 « blanchi » ou 1 « presque blanchi »). Les analyses principales, effectuées selon une procédure hiérarchique visaient :

- 1) à démontrer la supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo en termes de réponse PASI 75 et de réponse PGA (0 ou 1) et
- 2) à démontrer la non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM en termes de réponse PASI 75 (seuil de non-infériorité prédéfini fixé à -15 %).

⁵ Post-Authorisation Safety Study

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.

Au total, 704 patients ont été randomisés dont 671 inclus dans la population d'analyse (patients ayant reçu le traitement et pour lesquels il y a eu au moins une mesure sur le critère principal après la première semaine de traitement). Dans 80,2 % des cas, les patients étaient naïfs de traitements systémiques.

La supériorité de SKILARENCE par rapport au placebo a été démontrée sur les deux co-critères de jugement principaux :

- pourcentage de répondeurs PASI 75 à S16 : 37,5 % versus 15,3 %, soit une différence de 22,2 % ($IC_{99,24\%} = [10,7 ; 33,7]$, $p < 0,0001$) ;
- pourcentage de répondeurs PGA (0 ou 1) : 33,0 % versus 13,0 %, soit une différence de 20,0 % ($IC_{99,24\%} = [9,0 ; 31,0]$, $p < 0,0001$).

La non-infériorité de SKILARENCE par rapport à FUMADERM en termes de réponse PASI 75 n'a pas été démontrée dans la population PP avec des pourcentages de de répondeurs de 37,8 % versus 42,7 %, soit une différence de -4,9 % ($IC_{99,24\%} = [-16,6 ; 6,8]$ dont la borne inférieure est inférieure au seuil de non-infériorité fixé à -15 %).

Dans cette étude, les événements indésirables liés au traitement 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 étant non graves et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement de l'étude. Les risques importants identifiés faisant l'objet d'une surveillance particulière dans le plan de gestion des risques 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.

Les résultats d'une méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (méthode Bayésienne) suggèrent une supériorité de l'aprémilast (OTEZLA) par rapport au fumarate de diméthyle en termes de réponse PASI 75 à S16 mais pas en termes de réponse PASI 90 et de réponse PGA (0 ou 1) à S16. Une étude clinique de comparaison directe entre le fumarate de diméthyle et l'aprémilast est nécessaire afin de conclure sur la comparaison entre ces deux traitements.

■ Discussion

Le fumarate de diméthyle a montré sa supériorité uniquement par rapport au placebo chez des adultes ayant un psoriasis en plaques modéré à sévère nécessitant un traitement systémique, précédemment traités ou non par des traitements systémiques.

Les effets observés en termes de réponse PASI 75 et PGA (0 ou 1) à S16 sont faibles. Le RCP 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 sont fréquents, principalement gastro-intestinaux pouvant imposer l'arrêt du traitement, et des bouffées congestives. Un schéma posologique avec augmentation progressive des doses sur 9 semaines a été mis en place pour réduire ces effets indésirables, cependant, ils restent fréquents. Du fait de son profil de tolérance et de l'absence de données chez les patients ayant une atteinte hépatique ou rénale sévère, le traitement par fumarate de diméthyle est contre-indiqué chez ces patients. Les anomalies sur les paramètres biologiques et les risques

d'atteinte de la fonction rénale nécessitent une surveillance particulière du patient avant et après la mise sous traitement (bilan trimestriel). Par ailleurs, on ne dispose pas de données suffisantes à long terme pour évaluer les risques immunitaires (cancer, infections graves, infections opportunistes telles que la LEMP). Le risque de LEMP semble lié au risque de lymphopénie.

Le psoriasis peut impacter de façon importante la qualité de vie des patients, surtout dans les formes sévères or on ne dispose pas de données sur la qualité de vie des patients. Ces données sont nécessaires compte tenu du profil de tolérance de fumarate de diméthyle pouvant être à l'origine d'une altération de la qualité de vie. Il convient de noter qu'environ un tiers des patients a arrêté prématurément l'étude et dans environ deux tiers des cas la cause de l'arrêt était la survenue d'événements indésirables.

En conclusion, compte tenu :

- de l'efficacité faible du fumarate de diméthyle démontrée à court terme versus placebo sur le pourcentage de répondeurs PASI 75,
 - de son profil de tolérance caractérisé par des effets indésirables fréquents pouvant altérer la qualité de vie des patients, des risques d'effets indésirables graves identifiés ou potentiels, de nombreuses contre-indications et la nécessité d'une surveillance des paramètres biologiques et des fonctions hépatique et rénale avant et après la mise sous traitement,
 - de l'absence de comparaison directe aux traitements systémiques non biologiques et biologiques disponibles en France, ce qui ne permet pas de définir la population des patients susceptibles de bénéficier du traitement,
 - des limites en termes de transposabilité des résultats du fait :
 - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
 - d'un schéma posologique complexe avec une progression des doses sur 9 semaines,
 - de la nécessité d'une surveillance particulière avant et après la mise sous traitement,
 - de l'absence de données sur la qualité de vie des patients,
- il n'est pas attendu d'impact de SKILARENCE sur la morbi-mortalité et la qualité de vie.

En conséquence, SKILARENCE n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical déjà couvert par les alternatives et n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié.

08.5 Programme d'études

- Etude PASS : étude post-inscription visant à évaluer la tolérance du médicament. Cette étude nécessite l'évaluation à long terme du traitement (début été 2018 – fin 2027).
- Etude DIMESKIN-1 : il s'agit d'une étude en cours en Espagne. Tous les centres sont ouverts et en cours de recrutement. Il s'agit d'une étude ouverte multicentrique visant à évaluer l'efficacité du fumarate de diméthyle à long terme ainsi que la tolérance chez les adultes atteints de psoriasis chronique modéré à sévère en plaques en pratique clinique. Cette étude prévoit l'inclusion de 300 patients au total répartis dans 37 centres au maximum. La durée de traitement prévue dans l'étude est de 52 semaines pour chaque patient.
- Etude DIMESKIN-2 : il s'agit d'une étude à venir en Italie. Le laboratoire a reçu l'approbation de l'agence italienne et du comité d'éthique. La structure de l'étude est semblable à celle de Dimeskin-1 (étude multicentrique en ouvert visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du fumarate de diméthyle à long terme chez les patients atteints de psoriasis chronique). L'objectif est le recrutement de 300 patients dans 30 centres au maximum. La durée de traitement prévue dans l'étude est de 52 semaines par patient.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les traitements du psoriasis actuels n'entraînent pas la guérison définitive de l'affection, mais permettent d'obtenir la disparition transitoire, plus ou moins complète des lésions. L'arsenal thérapeutique comporte des traitements locaux et généraux. Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls ou en association entre eux ou aux traitements généraux.

L'hydratation cutanée par des émoullients est souvent associée aux traitements topiques qui sont les traitements de première intention du psoriasis en plaques limité.

Il existe plusieurs classes de traitements topiques : les dermocorticoïdes, les analogues de la vitamine D3, les rétinoïdes (dérivés de la vitamine A) et moins utilisés les goudrons, l'anthraline et les kératolytiques.

Dans les formes les plus sévères, on aura recours aux traitements systémiques. Selon les dernières recommandations de la Société française de dermatologie (2019) le méthotrexate constitue le traitement de référence des formes étendues ou sévères de psoriasis. L'alternative est la ciclosporine dont la durée de traitement est souvent limitée par la toxicité rénale et le risque d'hypertension artérielle. Les rétinoïdes (acitrétine) ont un intérêt dans certaines formes cliniques, notamment les formes diffuses, ou en association à la photothérapie.

En cas d'échec ou d'intolérance à ces traitements systémiques de première ligne, les traitements biologiques sont proposés. La Société française de dermatologie recommande d'utiliser en premier lieu l'adalimumab (anti-TNF α) ou l'ustekinumab (anti-IL-12/23). Les autres anti-TNF α (étanercept, infliximab) ou les anti-IL-17 (secukinumab, ixékizumab) peuvent être ensuite proposés. Ces recommandations ne prennent pas en considération les anti-interleukines les plus récents, le brodalumab (anti-récepteur de l'IL-17) et le guselkumab (anti-IL-23), toutefois, compte tenu des données disponibles, ils peuvent être considérés comme des alternatives au secukinumab et à l'ixékizumab.

La place de l'aprémilast reste mal définie mais il montre des résultats très inférieurs à ceux des biothérapies.

La Commission recommande que les anti-TNF α (étanercept, infliximab, adalimumab) et les inhibiteurs d'interleukines (ustekinumab, anti-IL-12 et IL-23, secukinumab et ixékizumab, anti-IL-17, et brodalumab, anti-récepteur de l'IL-17), soient 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 de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).

Place de SKILARENCE dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- de la faible efficacité du fumarate de diméthyle dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adultes, démontré uniquement versus placebo dans un contexte où une comparaison versus traitement actif était réalisable, sur un critère de jugement (PASI 75) peu contraignant en termes de réponse clinique à atteindre 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 (en particulier des troubles gastro-intestinaux, des bouffées congestives et des troubles hématologiques), dont certains potentiellement graves (troubles hépatiques, rénaux, hématologiques, cancer et risques d'infections graves dont la LEMP),
- 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 alternatives disponibles.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

► Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique, le plus souvent bénigne qui peut, dans ses formes modérées à sévères, avoir un retentissement important sur la qualité de vie.

► SKILARENCE 30 mg et 120 mg ont un effet symptomatique suspensif.

► Du fait :

- d'une efficacité faible démontrée versus placebo en termes de réponse PASI 75, critère clinique peu contraignant en termes de réponse clinique à atteindre au regard de l'efficacité des traitements les plus récents,
 - d'un profil d'efficacité défavorable comportant de nombreux risques (en particulier des troubles gastro-intestinaux, des bouffées congestives et des troubles hématologiques), dont certains potentiellement graves (troubles hépatiques, rénaux, hématologiques, cancer et risques d'infections graves dont la LEMP),
 - de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme,
 - de l'absence de donnée sur la qualité de vie,
- le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

► Place dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu :

- de la faible efficacité du fumarate de diméthyle dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère de l'adultes, démontré uniquement versus placebo dans un contexte où une comparaison versus traitement actif était réalisable, sur un critère de jugement (PASI 75) peu contraignant en termes de réponse clinique à atteindre 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 défavorable comportant de nombreux risques (en particulier des troubles gastro-intestinaux, des bouffées congestives et des troubles hématologiques), dont certains potentiellement graves (troubles hépatiques, rénaux, hématologiques, cancer et risques d'infections graves dont la LEMP),
- 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 alternatives disponibles.

► Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques avec des niveaux d'efficacité importants.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de l'atteinte sévère des patients dans une forme chronique du psoriasis résistant aux traitements systémiques non biologiques, associée à une altération importante de la qualité de vie,
 - mais de sa faible prévalence,
 - du besoin médical incomplètement couvert du fait des échecs aux traitements disponibles et des phénomènes d'échappement,
 - de la démonstration de l'efficacité du fumarate de diméthyle sur un critère de jugement (PASI 75) peu contraignant en termes de réponse clinique à atteindre, uniquement versus placebo dans un contexte où une comparaison versus traitement actif était réalisable, et avec un impact de morbidité pouvant être qualifié de faible,
 - d'un profil de tolérance défavorable à court terme,
 - des doutes sur la transposabilité des résultats en termes d'efficacité et de tolérance du fait de l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme, d'un schéma posologique complexe avec une progression des doses sur 9 semaines et de la nécessité d'une surveillance particulière avant et après la mise sous traitement,
 - de l'absence de données sur la qualité de vie des patients,
- SKILARENCE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SKILARENCE 30 mg et 120 mg, comprimés gastro-résistants, est insuffisant dans l'indication de l'AMM, au regard des thérapies disponibles, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement des patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessite un traitement systémique » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

010.3 Population cible

Sans objet.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.
