

Décision n°2023.0108/DC/SEM du 16 mars 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SPEVIGO

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 16 mars 2023.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SPEVIGO ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE pour la spécialité SPEVIGO, reçue le 2 novembre 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 14 novembre 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 15 décembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 décembre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 22 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SPEVIGO, dans l'indication « chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, caractérisée par des poussées subites sous forme de pustules non infectieuses sur la peau, souvent associée à des signes généraux (fièvre, fatigue extrême), à l'évolution imprévisible et aux complications potentiellement graves pouvant aller jusqu'au décès. Les données ORPHANET indiquent une prévalence estimée à 1-9 cas par million de personnes.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (acitrétine, ciclosporine, méthotrexate, anti-TNFα et anti-IL17) qui sont recommandées au niveau national et utilisées en pratique clinique courante en France. Ces alternatives peuvent être qualifiées de traitements appropriés.
- La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque qu'il existe des traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents. Bien que le spésolimab (SPEVIGO) soit une nouvelle modalité de traitement (nouvelle classe thérapeutique) apportant une quantité d'effet importante par rapport au placebo (différence de 48 % de répondeurs sur le critère de jugement principal) avec un effet se manifestant dans un délai court (1 semaine), la CT considère que le produit n'est

pas susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité pour les patients. Ce médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté (absence de comparaison aux traitements disponibles ou en ajout de ces traitements), ce qui ne permet pas de le situer dans la stratégie thérapeutique.

Le collège décide de s'approprier les motifs de la CT sur le premier point.

En revanche, sur les trois autres points, le collège considère que :

- Le faible niveau de preuve des médicaments recommandés au niveau national (acitrétine, ciclosporine, méthotrexate, anti-TNF α et anti-IL17) et le fait qu'ils soient utilisés en dehors de leur AMM ne permet pas de les retenir comme des traitements appropriés.
- La mise en œuvre du traitement ne peut être différée puisque qu'il n'existe pas de traitements appropriés.
- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents. En effet, alors que les performances des comparateurs sont non connues ou modestes avec un niveau de preuve faible, le spésolimab est une nouvelle modalité de traitement (nouvelle classe thérapeutique) apportant une quantité d'effet importante par rapport au placebo (différence de 48 % de répondeurs sur le critère de jugement principal) avec un effet se manifestant dans un délai court (1 semaine). Le collège considère que le produit est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité pour les patients dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé.
Il estime que le médicament dispose d'un plan de développement adapté (une étude en traitement d'entretien (voie sous cutanée) a été prévue),

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont remplis.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

SPEVIGO (spésolimab)
Solution à diluer pour perfusion 450 mg – Bte de 2 flacons 450mg/7,5 ml

du laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

dans l'indication « chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 16 mars 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

spésolimab

SPEVIGO 450 mg,

Solution pour perfusion

Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 8 mars 2023

→ Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

→ Adultes

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie chez les adultes. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante caractérisée par des poussées subites sous forme de pustules non infectieuses sur la peau, souvent associée à des signes généraux (fièvre, fatigue extrême), à l'évolution imprévisible et aux complications potentiellement graves pouvant aller jusqu'au décès. Les données ORPHANET indiquent une prévalence estimée à 1-9 cas par million de personnes.

Il existe des alternatives thérapeutiques (acitrétine, ciclosporine, méthotrexate, anti-TNF α et anti-IL17) qui sont recommandées au niveau national et utilisées en pratique clinique courante en France. **Ces alternatives peuvent être qualifiées de traitements appropriés.**

La mise en œuvre du traitement peut être différée puisque qu'il existe des traitements appropriés.

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car :

- bien que le spésolimab (SPEVIGO) représente une nouvelle modalité de traitement (nouvelle classe thérapeutique) apportant une quantité d'effet importante par rapport au placebo (différence de 48 % de répondeurs sur le critère de jugement principal) avec un effet se manifestant dans un délai court (1 semaine),
- la Commission considère que :
 - ce médicament n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité pour les patients et,
 - il ne dispose pas d'un plan de développement adapté (absence de comparaison aux traitements disponibles ou en ajout de ces traitements), ce qui ne permet pas de le situer dans la stratégie thérapeutique.

Sommaire

1. Contexte	3
2. Environnement médical	4
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	4
2.2 Prise en charge actuelle	4
2.3 Couverture du besoin médical	6
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	7
3.2.1 Etude EFFISAYIL 1 (NCT03782792)	7
3.3 Profil de tolérance	9
3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	11
3.5 Programme d'études	11
4. Discussion	11
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	12
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	13
5.2 Absence de traitement approprié	13
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	13
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
5.5 Recommandations	13

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	spésolimab (L04AC22) SPEVIGO 450 mg, solution à diluer pour perfusion – Boîte de 2 flacons de 450 mg/7,5 mL soit 60 mg/ml (CIP : 34009 550 924 8 3)
Laboratoire	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie » Code ORPHA : 247353
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 décembre 2022 AMM conditionnelle à la réalisation et à la soumission des résultats finaux de l'étude 1368-0120 (étude ouverte sur le traitement des poussées récurrentes de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez des patients adultes) pour confirmer l'efficacité et la sécurité du spésolimab dans le traitement des poussées récurrentes chez les patients adultes atteints de PPG. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes en dermatologie
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 900 mg (2 flacons de 450 mg) en dose unique administrée en perfusion intraveineuse. Si les symptômes de la poussée persistent, une dose supplémentaire de 900 mg peut être administrée 1 semaine après la première dose. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant IgG1 qui se lie de manière spécifique au récepteur de l'interleukine-36 (IL-36) et inhibe ainsi la voie de l'IL-36.
Information au niveau international*	Il n'est encore pris en charge dans aucun pays de l'Union Européenne. Pour les Etats Unis : AMM depuis le 1 ^{er} septembre 2022 dans l'indication « SPEVIGO is indicated for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) flares in adults. »
Evaluation par la Commission	Calendrier d'évaluation – Date d'examen : 22 février 2023. – Date d'adoption : 8 mars 2023. Contributions de parties prenantes : Oui (France Psoriasis)

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) est une maladie inflammatoire rare caractérisée par des poussées subites sous forme de pustules non infectieuses sur la peau, souvent associée à des signes généraux (fièvre, fatigue extrême), à l'évolution imprévisible et aux complications potentiellement graves pouvant aller jusqu'au décès¹. Le PPG peut débuter et se manifester à tout âge, il affecte surtout des adultes âgés en moyenne d'une soixantaine d'années, avec une prépondérance féminine.²

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le PPG se caractérise par une évolution imprévisible et très variable d'un patient à l'autre. La fréquence des poussées est très incertaine. Les poussées de PPG durent classiquement entre 2 et 5 semaines mais peuvent persister au-delà de 3 mois.

Le mécanisme physiopathologique de la maladie n'est pas clairement établi à ce jour, néanmoins une dérégulation des voies de signalisation de l'IL-36 semble être au centre de l'immunopathogénèse du PPG.

Plusieurs études ont démontré l'impact important du PPG sur la qualité de vie des patients, avec notamment une qualité de vie globale inférieure à celle évaluée dans le psoriasis en plaques ou dans le psoriasis en gouttes.^{3,4}

Ces atteintes sont corroborées par une association de patients.

Épidémiologie

Le psoriasis pustuleux généralisé est une maladie rare dont la prévalence est estimée, selon les données disponibles dans la littérature, entre 2 et 460 cas par million de personnes en Europe^{5,6,7}. Les données ORPHANET indiquent quant à elles une prévalence estimée à 1-9 cas par million de personnes¹.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge repose sur l'amélioration des symptômes cutanés et la réduction du fardeau associé aux manifestations systémiques qui accompagnent la poussée de PPG, ceci afin de prévenir les complications potentielles.

¹ Orphanet, «Psoriasis Pustuleux Généralisé,» [En ligne]. Available: https://www.orpha.net/consor/cgbin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=247353

² Boehringer Ingelheim. «A non-interventional, international, multicentre study to characterise the clinical characteristics, disease burden, and unmet medical needs of Generalized Pustular Psoriasis (GPP) patients.» 2022.

³ Choon SE et al., «Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia,» Int J Dermatol, vol. 53, pp. 676-684, 2014.

⁴ Sampogna F et al., «Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36,» Br J Dermatol, vol. 154, pp. 844-849, 2006.

⁵ Augéy F et al., «Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey,» Eur J Dermatol, vol. 16, n° 16, pp. 669-673, 2006.

⁶ Schaefer I et al., «Epidemiology of psoriasis in Germany - analysis of secondary health insurance data,» Gesundheitswesen, vol. 73, n° 15, pp. 308-313, 2011.

⁷ Löfvendahl S et al., «Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study,» Br J Dermatol, vol. 186, n° 16, pp. 970-976, 2022 Jun.

Les recommandations 2019 de la Société Française de Dermatologie (SFD) sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère présentent un encart sur la prise en charge du PPG.⁸

Parmi les traitements systémiques de première ligne, il est recommandé de privilégier l'utilisation de la ciclosporine et de l'acitrétine (grade C). L'utilisation du méthotrexate est une option possible à cette ligne de traitement (grade C). Toutefois, son délai d'action long n'autorise pas son utilisation dans le traitement des poussées de PPG modérées à sévères pouvant menacer le pronostic vital des patients à très court terme (avis d'experts)⁹. Selon l'avis des experts, la photothérapie n'est pas recommandée.

Dans le cadre des Journées Dermatologiques de Paris (JDP) 2022, la SFD a présenté une actualisation des recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère selon un consensus d'experts par méthode Delphi. Dans le psoriasis pustuleux, seule la ciclosporine est recommandée en 1^{ère} ligne de traitement.¹⁰

En seconde intention, l'option préférentielle de traitement est représentée par l'infliximab en raison de sa rapidité d'action (grade B). Les autres options à considérer sont l'ustekinumab et l'utilisation d'un anti-IL17 (grade C).

Les données issues de l'étude non-interventionnelle SCRIPTOR² ont montré que les traitements systémiques au cours d'une poussée de PPG, utilisés en France, étaient des rétinoïdes (14,8 %), des immunosuppresseurs (12,5 %) dont le méthotrexate (5,4 %), des corticoïdes oraux (2,8 %), des anti-TNFα (2,8 %), des anti-IL17 (2,0 %), des anti-IL23 (1,1 %) ainsi que des inhibiteurs du PDE4 (0,6 %).

Les traitements médicamenteux et non médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation sont les suivants :

➔ Traitements médicamenteux

Seule la spécialité NOVATREX (méthotrexate) a une AMM dans le PPG et a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence.

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
antimétabolite				
NOVATREX (méthotrexate) PFIZER	Psoriasis de l'adulte : - psoriasis en grandes plaques, étendu et résistant aux thérapeutiques classiques (puvathérapie, rétinoïdes), - érythrodermie psoriasique, - psoriasis pustuleux généralisé.	25/01/2017 (Renouvellement d'inscription)	Important	Sans objet
		8/07/1992 (Inscription)	NOVATREX représente le traitement de référence dans les formes sévères du psoriasis.	ASMR II par rapport au traitement habituel du psoriasis sévère.

⁸ Amatore F et al. « Recommandations françaises sur l'utilisation des traitements systémiques chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère [French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults]. » Ann Dermatol Venereol 146, n° 6-7 (2019): 429-439 (en cours de publication)

⁹ Hausteil UF et al. « Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. » J Eur Acad Dermatol 14, n° 5 (2000): 382-8

¹⁰ Poizeau F et al. « Utilisation des traitements systémiques pour la prise en charge du psoriasis modéré à sévère : consensus d'experts par méthode Delphi. » Poster présenté lors des Journées Dermatologiques de Paris (29 novembre - 3 décembre 2022), 2022.

Selon le consensus d'experts de 2022 actualisant les recommandations de la SFD de 2019, les autres traitements recommandés dans le PPG sont des médicaments utilisés hors AMM :

- en 1^{re} ligne : la ciclosporine (NEORAL, Novartis Pharma SAS).
- en 2^e ligne :
 - infliximab :
 - REMICADE IV, laboratoire MSD France, et biosimilaires
 - REMSIMA SC, laboratoire Celltrion Healthcare France
 - ustekinumab (STELARA, laboratoire Jansen Cilag)
 - anti-IL17 :
 - sécukinumab (COSENTYX, laboratoire Novartis Pharma SAS)
 - ixekizumab (TALTZ, laboratoire Lilly France)
 - brodalumab (KYNTHUM, laboratoire Léo Pharma).

Bien que l'utilisation de ces traitements soit consacrée par l'usage, il convient de noter que l'efficacité et la tolérance de la ciclosporine chez les patients atteints de PPG n'ont été évaluées que dans le cadre d'études de cas ou d'études rétrospectives¹¹ et aucune étude n'a évalué le bénéfice du méthotrexate dans la prise en charge du PPG¹². La démonstration clinique à l'appui de l'utilisation des médicaments biologiques utilisés en pratique pour le traitement du PPG est mal établie et principalement basée sur des données de faible niveau de preuve : études ouvertes, sur de faibles effectifs, études monobras, sur des patients asiatiques uniquement ou études de cas cliniques^{13,14,15,16,17,18,19,20,21}.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles.

¹¹ Zhou LL et al. «Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review.» J Cutan Med Surg 22, n° 6 (Nov/Dec 2018) : 591-601.

¹² Krueger J et al. «Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis.» Am J Clin Dermatol 23(Suppl 1) (2022): 51-64

¹³ Wang WM et al. «Biologics in the treatment of pustular psoriasis.» Expert Opin Drug Saf 19, n° 8 (2020): 969-80.

¹⁴ Levin EC et al. «Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis.» J Drugs Dermatol 13, n° 3 (2014): 342-354.

¹⁵ Routhouska SB et al. «Long-term management of generalized pustular psoriasis with infliximab: case series.» J Cutan Med Surg 12, n° 4 (2008): 184-8.

¹⁶ Poulalhon N et al. «A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity.» Br J Dermatol 156, n° 2 (2007): 329-36.

¹⁷ Adachi A et al. «Case of generalized pustular psoriasis exacerbated during pregnancy, successfully treated with infliximab.» J Dermatol 43, n° 12 (2016): 1439-40.

¹⁸ Morita A et al. «Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: results of an open-label phase 3 study.» J Dermatol 45, n° 12 (2018): 1371-80.

¹⁹ Esposito M et al. «Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series.» Dermatology 216, n° 4 (2008): 355-60.

²⁰ Imafuku S et al. «Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: a 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study.» J Dermatol 43, n° 9 (2016): 1011-7.

²¹ Sano S et al. «Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study.» J Dermatol 45, n° 5 (2018): 529-39.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de SPEVIGO (spésolimab) repose sur l'étude EFFISAYIL 1 (1368-0013), une étude clinique de phase II, randomisée, en double aveugle, multicentrique, internationale, ayant évalué son efficacité et sa tolérance versus placebo chez des patients adultes atteints de poussées de PPG modérée à sévère.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude EFFISAYIL 1²² ([NCT03782792](#))

– Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle multicentrique, dont l'objectif principal est de démontrer la supériorité du spésolimab par rapport au placebo en termes d'efficacité chez des patients adultes ayant une poussée de PPG.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 8 jours avec un suivi ouvert pour la tolérance jusqu'à la semaine 12.

– Méthode

Population de l'étude

Les patients inclus, âgés de 18 ans à 75 ans, devaient avoir, en plus d'une preuve antérieure de fièvre, et/ou d'asthénie, et/ou de myalgie, et/ou de protéine C réactive (CRP) élevée, et/ou de leucocytose avec une neutropénie périphérique (au-dessus de la limite supérieure de la normale [LSN]), un premier épisode de poussée aiguë d'intensité modérée à sévère (confirmation rétrospective du diagnostic par un comité central externe) ou un antécédent documenté de PPG (critères ERASPEN²³), quel que soit le statut mutationnel IL36RN, avec un score GPPGA²⁴ de 0 ou 1 ou une poussée aiguë d'intensité modérée à sévère (critères ERASPEN).

Les patients pouvaient avoir reçu ou non un traitement de fond par rétinoïdes et/ou méthotrexate et/ou ciclosporine. Ils devaient arrêter leurs traitements systémiques et topiques du PPG avant la randomisation, avec ou sans période de sevrage selon les traitements. Les patients qui avaient une poussée de PPG engageant le pronostic vital ou nécessitant une prise en charge en soins intensifs étaient exclus de l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- Groupe **spésolimab** : 900 mg de spésolimab, par voie intraveineuse, en dose unique ;
- Groupe **placebo** : placebo par voie intraveineuse en dose unique

²² Effisayil 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity.

²³ **ERASPEN (European Rare And Severe Psoriasis Expert Network)** : réseau européen de spécialistes des formes rares et sévères de psoriasis)

²⁴ **GPPGA (Generalised Pustular Psoriasis Physician Global Assessment)** : évaluation globale du PPG sur une échelle de 0 [absence de lésion cutanée] à 4 [atteinte sévère])

A J8, les patients des groupes spésolimab et placebo n'ayant pas reçu de traitement de recours pendant la 1^{re} semaine et ayant un score GPPGA ≥ 2 et un sous-score de pustulation du GPPGA ≥ 2 , pouvaient recevoir une dose de spésolimab en ouvert.

Dans le cas où un patient, avec une réponse clinique (score GPPGA de 0 ou 1) suivant l'administration du spésolimab ou du placebo au Jour 1 ou suivant l'administration d'un traitement de recours ou du spésolimab au Jour 8, avait une nouvelle poussée de PPG après le Jour 8 et pendant la période de suivi, un traitement d'urgence avec une administration unique de 900 mg de spésolimab était possible après le Jour 8 et jusqu'à la Semaine 12.

Critères de jugements

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients ayant un sous-score de pustulation du GPPA de 0 (absence de pustules visibles)²⁵ à la semaine 1.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été analysés selon une méthode hiérarchique :

1. Pourcentage de patients ayant atteint un score GPPGA de 0 ou 1 à la Semaine 1 (Jour 8)
2. Pourcentage de répondants GPPASI 75²⁶ à la Semaine 4,
3. Variation par rapport à l'inclusion du score de douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA) à la Semaine 4,
4. Variation par rapport à l'inclusion du score PSS²⁷ à la Semaine 4,
5. Variation par rapport à l'inclusion du score FACIT-Fatigue²⁸ à la Semaine 4,

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

– Résultats

Effectifs et principales caractéristiques des patients

Un total de 53 patients a été randomisé avec 35 patients dans le groupe spésolimab et 18 patients dans le groupe placebo.

A l'inclusion, 81,1 % des patients avaient un score global GPPGA de 3 (modéré) et 18,9 % des patients avaient un score global GPPGA de 4 (sévère). La majorité des patients avaient un sous-score de pustulation de 3 (43,4 %) ou 4 (35,8 %).

²⁵ **Sous-score GPPGA de pustulation** : sous-score évaluant spécifiquement la clairance des pustules (de 0 à 4).

²⁶ **GPPASI (Generalised Pustular Psoriasis Area and Severity Index)** : score évaluant la gravité des pustules, l'érythème et la desquamation (notée sur une échelle de cinq points, allant de 0 [le moins grave] à 4 [le plus grave]) et leur localisation corporelle (tête, membre supérieur, tronc et membre inférieur), allant de 0 (forme la moins sévère) à 72 (forme la plus sévère). Le score total GPPASI est défini comme la somme des scores individuels des 4 régions du corps évaluées selon : facteur de région du corps (tête = 0,1, membre supérieur = 0,2, tronc = 0,3, membre inférieur = 0,4) x score de l'aire de la région corporelle x somme des scores de sévérité des composants pustules, érythème et desquamation de la région corporelle. La désignation GPPASI 50 ou GPPASI 75 correspond à une diminution de respectivement au moins 50 % ou 75 % de la gravité du PPG sur l'échelle GPPASI par rapport à l'inclusion.

²⁷ **PSS (Psoriasis Symptom Scale)** : questionnaire d'évaluation des symptômes du psoriasis qui évalue la gravité de 4 symptômes provoqués par le psoriasis : douleur, démangeaison, rougeur, brûlure. Les patients évaluent la sévérité de leurs symptômes dans les 24 dernières heures de « pas du tout » à « très grave », noté de 0 à 4. Le score total est compris entre 0 et 16. Des scores élevés indiquent des symptômes plus sévères.

²⁸ **FACIT-Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)** : échelle de qualité de vie basée sur un questionnaire (13 items) visant à évaluer la gestion des symptômes de fatigue en cas de maladie chronique. Le patient évalue lui-même sa fatigue et son impact sur ses activités de la vie quotidienne au cours des 7 jours précédents. Chaque item est coté sur une échelle de 5 points : 0 (pas du tout) à 4 (beaucoup). Le score total varie de 0 à 52, un score plus élevé indiquant une meilleure qualité de vie.

A l'inclusion, le score global GPPASI moyen était de 24,056 dans le groupe placebo et de 27,789 dans le groupe spésolimab. Le score GPPASI de sévérité des pustules était en moyenne de 1,972 et de 2,350 respectivement dans les groupes placebo et spésolimab.

Résultats sur le critère de jugement principal

Le spésolimab a été supérieur au placebo en termes de pourcentage de patients ayant un sous-score de pustulation du GPPGA de 0 (absence de pustules visibles) à la semaine 1 (jour 8) : 54,3 % dans le groupe SPEVIGO versus 5,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de 48,7 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [0,215 ; 0,672]$; $p = 0,0004$) (population ITTm).

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha

Le spésolimab a été supérieur au placebo sur les 2 premiers critères de jugements secondaires hiérarchisés :

- le **pourcentage de patients répondeurs GPPGA 0 ou 1 à la semaine 1** : 42,9 % des patients dans le groupe spésolimab versus 11,1 % dans le groupe placebo, soit une différence entre les deux groupes de 31,7 % ($IC_{95\%} = [0,022 ; 0,527]$; $p = 0,0118$) ;
- le **pourcentage de patients répondeurs GPPASI 75 à la semaine 4** : 45,7 % des patients dans le groupe spésolimab versus 11,1 % dans le groupe placebo, soit une différence entre les deux groupes de 34,6 % ($IC_{95\%} = [0,058 ; 0,554]$; $p = 0,0081$).

Par ailleurs, concernant les autres critères de jugements secondaires hiérarchisés continus, la possibilité donnée aux patients d'avoir recours à un traitement de secours ainsi qu'une dose supplémentaire de spésolimab au jour 8 ou d'un traitement d'urgence par spésolimab entre J8 et S12, rend très difficile l'interprétation des résultats sur les critères de jugement évalués à la semaine 4 puisqu'en raison d'un de ces événements intercurrents les patients étaient classés comme « non répondeurs ».

Or à la semaine 4, seulement 2 patients (11,1 %) étaient encore sous placebo ; et dans le groupe spésolimab, 20 patients (57,1 %) n'avaient pas été retraités par spésolimab.

Par conséquent, pour les analyses sur les critères de jugement continus (scores de douleurs, PSS et FACIT-Fatigue), les patients « non répondeurs » ont été considérés comme les plus mauvais scores possibles dans l'analyse et donc l'estimation de la médiane de la différence entre les traitements n'a pu être effectuée sur ces critères.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EFFISAYIL 1 en tant que critères de jugement secondaires hiérarchisés (score PSS, score FACIT-Fatigue) et dans des analyses exploratoires (EVA douleur, DLQI et EQ-5D-5L). Néanmoins, les scores PSS et FACIT-Fatigue n'ayant pu être analysés selon la séquence hiérarchique et du fait du caractère exploratoire des scores EVA douleur, DLQI et EQ-5D-5L, aucune conclusion ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Etude EFFISAYIL 1

Au cours de la 1^{re} semaine de traitement, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) au cours de la semaine 1 (période en double aveugle) a été de 77,1 % dans le groupe spésolimab versus 66,7 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous spésolimab ont été l'apparition de psoriasis pustuleux (13/35 soit 37,1 % dans le groupe spésolimab versus 7/18 soit 38,9 % dans le groupe placebo), et les infections (6/35 soit 17,1 % versus 1/18 soit 5,6 % dans le groupe placebo). Dans le groupe placebo, la fièvre a été rapportée chez 22,2 % des patients versus 5,7 % dans le groupe spésolimab.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 14,3 % (5/35) dans le groupe spésolimab et de 16,7 % (3/18) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquents ont été le psoriasis pustuleux dans les 2 groupes de traitement.

Aucun patient n'a eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement lors de la période en double aveugle.

Au cours de la première semaine de traitement, le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été similaire entre les deux groupes : 34,3 % (n = 12/35) dans le groupe spésolimab versus 33,3 % (n = 6/18) dans le groupe placebo.

Au cours des 12 semaines de traitement, les EI les plus fréquemment rapportés sous spésolimab ont été l'apparition de psoriasis pustuleux (18/35 soit 51,4 % dans le groupe spésolimab versus 7/18 soit 38,9 % dans le groupe placebo), et les infections (12/35 soit 34,3 % dans le groupe spésolimab versus 1/18 soit 5,6 % dans le groupe placebo).

Il convient tout de même de noter, que la majorité des patients du groupe placebo (88,9 %) ont reçu une administration de spésolimab en tant que traitement de recours à J8 ou après J8.

Durant les 12 semaines, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 17,1 % (6/35) dans le groupe spésolimab et de 16,7 % (3/18) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquents ont été le psoriasis pustuleux dans les 2 groupes de traitement.

Au cours des 12 semaines de traitement, le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été similaire entre les deux groupes : 48,6 % (n = 17/35) dans le groupe spésolimab versus 33,3 % (n = 6/18) dans le groupe placebo.

Concernant les EI d'intérêt, au cours des 12 semaines de l'étude, 5 patients du groupe spésolimab versus 1 patient du groupe placebo (pendant la 1^{re} semaine en double aveugle) ont eu une réaction d'hypersensibilité sans lien avec la perfusion. Dans le groupe placebo, un cas d'infection tuberculeuse latente a été rapportée après la 1^{re} semaine et dans le groupe spésolimab, un cas d'infection urinaire au cours de la 1^{re} semaine et un cas de grippe après la 1^{re} semaine. Un cas de tumeur (carcinome épidermoïde) a été rapporté dans le groupe spésolimab, jugé sans lien avec le traitement. Par ailleurs, 2 cas de DRESS potentiellement liés à l'utilisation de traitements concomitants ont été observés dans le groupe spésolimab.

Les données de tolérance observées à la semaine 12 sont similaires à celles observées durant la phase randomisée en double aveugle.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les infections, dont l'infection des voies urinaires déclarée comme grave chez un patient (2,9 %). Les autres effets indésirables fréquents sont un prurit, des réactions au site d'injection et de la fatigue.

Chez 24 % des patients, des anticorps anti-médicament (AMM) ont été détectés dans un délai médian de 2,3 semaines après l'administration intraveineuse de 900 mg de spésolimab et la réponse immunogène était supérieure chez les femmes. Un titre d'AAM > 4 000 était associé à des concentrations plasmatiques de spésolimab étaient plus faibles chez certains patients. À ce jour, on ignore s'il existe une corrélation entre la présence d'AAM anti-spésolimab et le maintien de l'efficacité ou les réactions d'hypersensibilité au moment du retraitement.

Le résumé des risques du PGR de SPEVIGO (spésolimab) (version 1.0 du 6 octobre 2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	NA
Risques importants potentiels	– Infections graves ou opportunistes – Réaction d'hypersensibilité systémique – Tumeur maligne – Neuropathie périphérique

3.4 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

SPEVIGO (spésolimab) s'administre en dose unique, éventuellement renouvelée après 1 semaine en fonction de la réponse au traitement, cependant, l'administration en perfusion intraveineuse impose une hospitalisation.

3.5 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude 1368-0027 (EFFISAYIL 2)	Etude de phase II, randomisée, en double-aveugle multicentrique, à dose unique, comparative versus placebo, d'une durée de 48 semaines, évaluant l'efficacité et la tolérance du spésolimab pour la prévention des poussées de PPG (n = 126 patients prévus)	Etude terminée
Etude 1368-0025 (EFFISAYIL ON)	Etude d'extension, ouverte, des études EFFISAYIL 1 et EFFISAYIL 2 (n = 219 patients prévus)	Etude en cours (fin attendue Q1 2028)
Etude 1368-0120	Etude de phase IV, à dose unique, ouverte, multicentrique d'une durée allant jusqu'à 108 semaines, évaluant l'efficacité, la tolérance et l'impact de l'immunogénicité sur l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique du spésolimab dans le traitement des patients présentant une poussée récurrente de PPG après une poussée initiale de PPG traitée par le spésolimab (n = 40 patients prévus)	Q1 2028 Résultats attendus dans le cadre de l'AMM conditionnelle
Etude de tolérance post-autorisation (PASS)	Etude à l'initiative des autorités (PGR) ayant pour objectif d'évaluer les risques d'infections graves ou opportunistes, de réaction d'hypersensibilité systémique, de tumeurs malignes et de neuropathie périphérique chez les patients adultes présentant une poussée de PPG traités par le spésolimab ou par d'autres traitements en pratique réelle.	Q1 2028 Etude du PGR

→ Dans d'autres indications

Des études sont en cours ou programmées dans la maladie de Verneuil (hidradénite suppurée) et le syndrome de Neherton.

4. Discussion

SPEVIGO (spésolimab), administré en une perfusion intraveineuse unique, a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase II randomisée, en double aveugle (EFFISAYIL 1) réalisée chez 53 patients adultes ayant une poussée modérée à sévère, initiale ou récurrente, de PPG diagnostiqué selon les critères ERASPEN, quel que soit le statut mutationnel IL36RN sur des critères de jugement cliniquement pertinents :

- sur le pourcentage de patients ayant un sous-score de pustulation de 0 (absence de pustules visibles) à l'échelle de GPPGA à la semaine 1 (jour 8)
- sur le pourcentage de patients répondeurs GPPGA 0 ou 1 à la semaine 1,
- sur le pourcentage de patients répondeurs GPPASI 75 à la semaine 4,

Dans la mesure où il existe actuellement des traitements utilisés en pratique clinique dans le traitement du PPG, une étude versus traitement standard au choix de l'investigateur ou versus un placebo en association à un traitement de fond utilisé dans le traitement du PPG aurait été souhaitable.

La quantité d'effet observée entre le spésolimab et le placebo a été importante pour ces trois critères de jugement évaluant la clairance des pustules, l'appréciation globale de la sévérité de la maladie par le médecin et la sévérité de la maladie selon l'aspect et l'étendue des lésions, avec des différences versus placebo respectives de 48 %, 43 % et 35 % de répondeurs.

Par ailleurs, concernant les autres critères de jugements secondaires hiérarchisés continus (score de douleur, score PSS et score FACIT-Fatigue), l'estimation de la différence des médianes était non-calculable compte tenu du nombre important de non-répondeurs dans le groupe placebo, rendant l'interprétation des résultats sur ces critères subjectifs de la maladie très difficile.

Il convient de noter qu'après la 1^{ère} semaine, en cas de réponse insuffisante au traitement, les patients des deux groupes pouvaient recevoir un traitement de recours ou une dose de spésolimab en ouvert. En pratique, lors de l'évaluation à la semaine 4, 16/18 (88,9 %) patients du groupe placebo avaient reçu un traitement de recours ou le spésolimab versus 15/35 (42,9 %) dans le groupe spésolimab. Ces patients, ont été considérés comme non répondeurs, y compris dans le groupe spésolimab. Le RCP actuel (AMM conditionnelle) a pris en compte la possibilité de retraiter après 1 semaine en cas de réponse insuffisante au traitement, cependant, dans ses engagements, le laboratoire doit réaliser une étude de phase IV, à dose unique, ouverte, multicentrique d'une durée allant jusqu'à 108 semaines, évaluant le spésolimab chez les patients ayant une poussée récurrente de PPG après une 1^{re} poussée de PPG traitée par le spésolimab. Les résultats de cette étude seront disponibles en 2028.

On dispose uniquement de données de tolérance à court terme (12 semaines maximum). Les EI les plus fréquents avec le spésolimab ont été des infections, un prurit et des réactions au site d'injection. On note également des réactions d'hypersensibilité sans lien avec la perfusion. Des anticorps anti-médicaments ont été rapportés chez 24 % des patients plus fréquemment chez les femmes, associés à une baisse de concentration sérique du médicament chez certains patients avec un taux > 4000. On ne connaît pas l'impact de ces anticorps anti-médicaments, lors d'un retraitement, sur l'efficacité ou les réactions d'hypersensibilité.

Les effets indésirables observés à court terme avec le spésolimab ont été peu nombreux, les plus fréquents étant des infections, dont l'infection des voies urinaires déclarée comme grave chez un patient (2,9 %). Les autres effets indésirables fréquents sont un prurit, des réactions au site d'injection et de la fatigue.

Compte tenu des propriétés immunosuppressives du spésolimab, le PGR prévoit la surveillance des Infections graves ou opportunistes, des réactions d'hypersensibilité systémique et de tumeur maligne. La neuropathie périphérique est également considérée comme un risque important potentiel.

Il convient de noter que l'indication actuellement validée par l'AMM limite l'utilisation du spésolimab au seul traitement des poussées de PPG. Des données de tolérance à long terme seront disponibles dans le cadre du développement clinique du spésolimab en traitement préventif des poussées.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de SPEVIGO (spésolimab) sur la morbidité. L'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables

aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SPEVIGO (spésolimab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante caractérisée par des poussées subites sous forme de pustules non infectieuses sur la peau, souvent associée à des signes généraux (fièvre, fatigue extrême), à l'évolution imprévisible et aux complications potentiellement graves pouvant aller jusqu'au décès. Les données ORPHANET indiquent une prévalence estimée à 1-9 cas par million de personnes¹.

5.2 Absence de traitement approprié

Il existe des alternatives thérapeutiques (acitrétine, ciclosporine, méthotrexate, anti-TNF α et anti-IL17) qui sont recommandées au niveau national et utilisées en pratique clinique courante en France. Ces alternatives peuvent être qualifiées de traitements appropriés.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, mais qu'il existe des traitements appropriés, la mise en œuvre du traitement peut être différée.

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car :

- bien que le spésolimab (SPEVIGO) représente une nouvelle modalité de traitement (nouvelle classe thérapeutique) apportant une quantité d'effet importante par rapport au placebo (différence de 48 % de répondeurs sur le critère de jugement principal) avec un effet se manifestant dans un délai court (1 semaine),
- la Commission considère que :
 - ce médicament n'est pas susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité pour les patients et,
 - il ne dispose pas d'un plan de développement adapté (absence de comparaison aux traitements disponibles ou en ajout de ces traitements), ce qui ne permet pas de le situer dans la stratégie thérapeutique.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de SPEVIGO 450mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication « chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

SPEVIGO 450 mg,, 8 mars 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr