

Autorisation d'Accès Précoce
post-Autorisation de Mise sur le Marché

SPEVIGO (spésolimab)
450 mg solution à diluer pour perfusion

Résumé du rapport de synthèse n°2 et final
Période totale de l'AP : du 16 mars 2023 au 15 février 2024
1^{ère} période de référence : du 16 mars 2023 au 20 octobre 2024
2^e période de référence : 21 octobre 2023 au 15 février 2024

Date du rapport : 30 mai 2024

Haute Autorité de Santé - HAS 5 av. du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex Tél. +33 (0)1 55 93 70 00	<u>TITULAIRE DE L'AP</u> Boehringer Ingelheim France 100-104 avenue de France 75013 Paris Tél. +33 (0)1 44 34 65 65
Rédacteur CRO Axonal Elisabete DE CARVALHO Medical writer Tél : 0 800 000 407	Approbateurs Boehringer Ingelheim France Directeur Médical : Chahinez Benkanoun Pharmacien Responsable : Sylvie Bourne

1. Introduction

Le 16 mars 2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament SPEVIGO (spésolimab) 450 mg, solution à diluer pour perfusion dans l'indication : « SPEVIGO est indiqué chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie ».

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 23/03/2023.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle en France le 9/12/2022 (renouvelée par la Commission Européenne le 15 septembre 2023 pour une durée d'un an, soit jusqu'au 12 décembre 2024).

L'AAP s'est achevée le 15 février 2024 avec l'inscription du médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation visée à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale les listes de remboursement, ainsi que la publication de l'avis de prix au Journal Officiel.

Ce deuxième résumé couvre la période totale de mise en œuvre de l'AAP SPEVIGO du 16 mars 2023 au 15 février 2024. Les données sur les patients inclus présentées dans les tableaux distinguent 2 périodes : 1) la durée totale de l'AP (données cumulées) ; 2) la deuxième période de référence, c'est-à-dire les nouvelles données saisies dans la base de données depuis le précédent rapport, soit du 21 octobre 2023 au 15 février 2024 (data lock point, DLP).

2. Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Les inclusions dans l'AP se sont étalées sur une période de 9,2 mois, du 2 mai 2023 (premier patient admis) au 6 février 2024 (dernier patient admis).

Depuis la DLP du rapport précédent, 7 nouvelles demandes d'accès au traitement ont été soumises via la plateforme eCRF, portant ainsi à 24 le nombre total de demandes. Toutes les demandes ont été approuvées.

Après exclusion d'un doublon, les données cumulées présentées ci-dessous portent sur l'inclusion et le suivi de **23 patients inclus au total dans l'AP**, et les données de la deuxième période de référence concernent 7 patients nouvellement inclus, l'initiation du traitement chez 9 patients et l'administration d'une deuxième injection chez 3 patients. L'AP étant terminé et compte tenu du faible effectif sur la deuxième période de référence, la description des données dans le texte se concentre sur les données cumulées.

Le taux de complétion global des données est de 98,4 %. Toutes les données obligatoires ont été renseignées sur les formulaires de demande d'accès au traitement. Le formulaire d'initiation du traitement était manquant pour 1 patient (22-001) et incomplet pour 1 patient (taux de complétion de 55,6 % pour le patient 20-001). Les données sur l'administration du traitement chez le patient 22-001 ont été recueillies par courrier électronique auprès du médecin prescripteur qui a confirmé que le patient n'avait pas reçu le traitement en raison d'un changement majeur (sans précision) dans l'état du patient depuis la demande d'accès au traitement. Ces informations ont été saisies dans la base de données après la réunion de revue des données.

Caractéristiques générales des patients

Les principales caractéristiques des patients inclus sont présentées dans le Tableau 1. Au total, 52,2 % des patients étaient des hommes. L'âge médian global à l'inclusion était de 70 ans. Le patient le plus jeune était âgé de 26 ans et le patient le plus âgé de 86 ans ; 65,2 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus.

Tableau 1. Principales caractéristiques des patients en AP

Caractéristiques		Du 21 oct. 2023 au 15 fév. 2024 N=7	Du 02 mai 2023 au 15 fév. 2024 N=23
Sexe	Manquant	0	0
	Homme (n, % total)	5 (71,4%)	12 (52,2%)
	Femme (n, % total)	2 (28,6%)	11 (47,8%)
Âge (ans)	Manquant	0	0
	Moyenne ± ET	68,2 ± 16,8	61,6 ± 18,6
	Médiane	71	70
	Q1 ; Q3	70 ; 77	49 ; 72
	Min. ; Max.	32 ; 86	26 ; 86
Groupes d'âge	Manquant	0	0
	< 50 ans	1 (14,3%)	6 (26,1%)
	50-64 ans	0 (0,0%)	2 (8,7%)
	≥ 65 ans	6 (85,7%)	15 (65,2%)

Les prescripteurs ont confirmé qu'aucun patient n'avait pu être inclus dans un essai clinique en cours dans la même indication que celle de l'AP.

Caractéristiques de la maladie

La poussée de PPG ayant déclenché la demande d'accès précoce à SPEVIGO pouvait être la première présentée par un patient ou une récurrence, ce qui signifie que les patients pouvaient avoir été diagnostiqués de nombreuses années plus tôt. C'est pourquoi l'écart entre le diagnostic de PPG le plus récent et le diagnostic le plus ancien est large, allant de 0 (moins d'1 an) à 21 ans (Tableau 2). Toutefois, le temps médian depuis le diagnostic de PPG était de 1 an, les patients ayant pour la plupart été diagnostiqués récemment, avec 59,1 % des patients diagnostiqués moins d'1 an avant la demande d'accès au traitement. À l'inverse, 22,7 % des patients avaient été diagnostiqués pour un PPG il y a plus de 10 ans.

Tableau 2. Délai entre le premier diagnostic de PPG et la demande d'accès au traitement (ans)

Paramètres		Du 21 oct. 2023 au 15 fév. 2024 N=7	Du 02 mai 2023 au 15 fév. 2024 N=23
Temps (ans)	n	6	22
	Manquant	1	1
	Moyenne ± ET	4,0 ± 5,6	4,8 ± 7,2
	Médiane	1	1
	Q1 ; Q3	1 ; 7	0 ; 8
	Min. ; Max.	0 ; 14	0 ; 21
Catégories de temps	n	6	22
	Manquant	1	1
	≤ 1 an	3 (50,0%)	13 (59,1%)
	> 1 an à ≤ 5 ans	1 (16,7%)	2 (9,1%)
	> 5 ans à ≤ 10 ans	1 (16,7%)	2 (9,1%)
	> 10 ans	1 (16,7%)	5 (22,7%)

Remarque : Calcul du temps écoulé depuis le premier diagnostic (ans) : (Date de la demande d'accès au traitement – date du diagnostic de PPG) / 365,25

Si la poussée de PPG était la première pour 40,9 % des patients en AP (N = 9), la plupart d'entre eux avaient déjà présenté une poussée (59,1 %, N = 13). Parmi eux, le temps écoulé depuis la poussée de PPG précédente

était plutôt court, avec une médiane de 2,5 mois et 84,6 % des patients ayant présenté leur épisode antérieur de poussée de PPG dans le mois précédant la demande d'accès au traitement (Tableau 3).

Tableau 3. Délai entre l'épisode précédent de poussée de PPG et la demande d'accès au traitement (mois)

Paramètres		Du 21 oct. 2023 au 15 fév. 2024 N=3	Du 02 mai 2023 au 15 fév. 2024 N=13
Temps (mois)	Manquant	0	0
	Moyenne ± ET	61,66 ± 92,25	27h30 ± 58h59
	Médiane	16,7	2,5
	Q1 ; Q3	0,5 ; 167,8	0,5 ; 6,7
	Min. ; Max.	0,5 ; 167,8	0,0 ; 167,8
Catégories de temps	Manquant	0	0
	≤ 1 mois	2 (66,7%)	11 (84,6%)
	> 1 mois à ≤ 2 mois	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	> 2 mois	1 (33,3%)	2 (15,4%)

Remarque : Calcul du temps écoulé depuis le premier diagnostic (mois) : (Date de la demande d'accès au traitement – date du dernier épisode de PPG) / 30,44

Les poussées de PPG peuvent être déclenchées par divers facteurs de risque. Toutefois, concernant la poussée de PPG lors de la demande d'accès au traitement, aucun facteur déclenchant n'a pu être identifié chez la plupart des patients en AP (72,7 %) (Tableau 4). Parmi les 6 patients chez qui un facteur déclenchant a pu être identifié, 3 ont déclaré que la poussée avait été déclenchée par une réaction de stress (décès d'un parent proche, stress professionnel et personnel, stress intense) et 3 par un événement médical (infection ORL, arrêt d'un traitement, épisode infectieux).

Tableau 4. Identification d'un facteur déclenchant de la poussée de PPG lors de la demande d'accès au traitement

Identification d'un facteur déclenchant de la poussée de PPG		Du 21 oct. 2023 au 15 fév. 2024 N=7	Du 02 mai 2023 au 15 fév. 2024 N=23
n		6	22
Manquant		1	1
Non		4 (66,7%)	16 (72,7%)
Oui		2 (33,3%)	6 (27,3%)
Si oui, facteur déclenchant identifié pour la poussée de PPG		n=2	n=6
Décès d'un parent proche			1 (16,7%)
Infection ORL ^a traitée par amoxicilline 8 jours avant la poussée			1 (16,7%)
Arrêt d'un traitement			1 (16,7%)
Stress professionnel et personnel			1 (16,7%)
Stress intense		1 (50,0%)	1 (16,7%)
Épisode infectieux		1 (50,0%)	1 (16,7%)

^a ORL : oto-rhino-laryngologique

Caractéristiques des prescripteurs

Pendant toute la période de l'AP, 18 dermatologues et 18 pharmaciens de 17 établissements de santé répartis dans toute la France ont participé à l'inclusion de patients dans l'AP post-AMM de SPEVIGO (Tableau 5). Tous les établissements de santé participants sauf un étaient des établissements publics (10-Hôpital privé d'Antony).

Tableau 5. Répartition des patients en AP par établissement de santé

Établissement de santé		Du 21 oct. 2023 au 15 fév. 2024 N=7 N(%)	Du 02 mai 2023 au 15 fév. 2024 N=23 N(%)
Région	Département		
Numéro de l'établissement dans l'AP et nom			
Île-de-France		1 (14,3%)	4 (17,4%)
10-HOPITAL PRIVE D'ANTONY	92 - Hauts-de-Seine	1 (14,3%)	3 (13,0%)
17-HU OUEST SITE AMBROISE PARE APHP	92 - Hauts-de-Seine		1 (4,3%)
Normandie			2 (8,7%)
15-CHU COTE DE NACRE CAEN	14 - Calvados		2 (8,7%)
Bourgogne-Franche-Comté			2 (8,7%)
05-CHU BESANCON	25 - Doubs		1 (4,3%)
07-CHU DIJON BOURGOGNE	21 - Côte-d'Or		1 (4,3%)
Bretagne		1 (14,3%)	3 (13,0%)
06-GROUPEMENT HOSPITALIER BRETAGNE SUD	56 - Morbihan		1 (4,3%)
09-CHU BREST	29 - Finistère		1 (4,3%)
21- CENTRE HOSPITALIER DE SAINT-BRIEUC	22 - Côtes-d'Armor	1 (14,3%)	1 (4,3%)
Hauts-de-France			2 (8,7%)
08-CENTRE HOSPITALIER VALENCIENNES	59 - Nord		1 (4,3%)
11-CENTRE HOSPITALIER DE CAMBRAI	59 - Nord		1 (4,3%)
Pays de la Loire			1 (4,3%)
19-CHRU ANGERS	49 - Maine-et-Loire		1 (4,3%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur			1 (4,3%)
03-HIA SAINTE ANNE	83 - Var		1 (4,3%)
Nouvelle-Aquitaine		2 (28,6%)	3 (13,0%)
14-CENTRE HOSPITALIER DE NIORT	79 - Deux-Sèvres	1 (14,3%)	2 (8,7%)
22-CHU DE BORDEAUX	33 - Gironde	1 (14,3%)	1 (4,3%)
Occitanie		2 (28,6%)	3 (13,0%)
16-CHR TOULOUSE	31 - Haute-Garonne	1 (14,3%)	2 (8,7%)
20-CHU ST ELOI	34 - Hérault	1 (14,3%)	1 (4,3%)
Auvergne-Rhône-Alpes		1 (14,3%)	2 (8,7%)
13-CH ANNECY-GENEVOIS	74 - Haute-Savoie	1 (14,3%)	2 (8,7%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

La dose recommandée de SPEVIGO est de 900 mg (2 flacons de 450 mg) en dose unique administrée en perfusion intraveineuse. SPEVIGO ne doit pas être administré en injection intraveineuse rapide ni en bolus. Si les symptômes de la poussée persistent, une dose supplémentaire de 900 mg peut être administrée 1 semaine après la première dose.

Les informations concernant l'administration du traitement étaient disponibles pour tous les patients. Au final, SPEVIGO n'a pas été administré à 4 patients pour les motifs suivants : poussée de PPG terminée (N = 1), apparition d'un critère de non-éligibilité (diagnostic concomitant de lymphome cutané N = 1), initiation d'un traitement immunosuppresseur (N = 1), autre motif non spécifié (N = 1).

La population exposée est composée de 19 patients ayant reçu au moins une perfusion de SPEVIGO : 12 patients (63,2 %) ont reçu une dose unique de SPEVIGO et 7 patients (36,8 %) ont reçu une dose supplémentaire de SPEVIGO (Tableau 6).

La première administration de SPEVIGO dans le cadre de l'AP a été réalisée le 06 mai 2023 pour le patient 06-001, et la dernière le 13 février 2024 pour le patient 13-002.

La moitié des patients a reçu la première perfusion de SPEVIGO entre 2 et 27 jours après leur inclusion dans l'AP : le temps médian écoulé entre la demande d'accès au traitement et l'administration de la première dose est de 5 jours (Tableau 6). Les patients ayant besoin d'une seconde dose de SPEVIGO l'ont reçue entre 7 jours et 15 jours après la première dose. Le délai a dépassé le délai recommandé de 8 jours chez 3 patients. La raison de ce délai allongé a été précisée par le prescripteur pour 2 patients : indisponibilité du patient (N=1), manque de disponibilité de l'hôpital de jour (N=1).

Tableau 6. Administration du traitement : nombre de doses et moment d'administration

Paramètres	Du 21 oct. 2023 au 15 fév. 2024	Du 02 mai 2023 au 15 fév. 2024
Nombre de doses n(%)	N=8	N=19
n	8	19
Manquant	0	0
1	5 (62,5%)	12 (63,2%)
2	3 (37,5%)	7 (36,8%)
Délai entre la demande d'accès au traitement et la 1ère dose (jours)	N=8	N=19
n	5	19
Manquant	3	0
Moyenne $\pm$ ET	3,6 $\pm$ 3,2	5,7 $\pm$ 5,9
Médiane	2	5
Q1 ; Q3	2 ; 7	2 ; 7
Min. ; Max.	0 ; 7	0 ; 27
Délai entre la première dose et la seconde dose (jours)	N=3	N=7
n	3	7
Manquant	0	0
Moyenne $\pm$ ET	8,7 $\pm$ 2,1	9,7 $\pm$ 3,3
Médiane	8	8
Q1 ; Q3	7 ; 11	7 ; 13
Min. ; Max.	7 ; 11	7 ; 15

c. Données d'efficacité

Aucune donnée n'a été collectée aux fins d'une analyse d'efficacité conformément au PUT-RD validé par la HAS.

d. Données de qualité de vie

Aucune donnée sur la qualité de vie des patients n'a été collectée dans le cadre du PUT-RD.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Sur toute la durée de l'AP, un seul cas de patient ayant rapporté des effets indésirables (EI) liés au traitement a été déclaré, aucun nouveau cas n'ayant été rapporté sur la deuxième période de référence.

Aucun EI n'a entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun cas d'exposition à SPEVIGO au cours de la grossesse ou de l'allaitement n'a été déclaré.

➤ Présentation des EI par classe de systèmes d'organes (system organ class (SOC))

Huit EI dont une situation particulière ont été déclarés. Les EI sont liés à 6 SOC et 8 PT (Tableau 7). Tous les EI sont inattendus selon le [RCP-UE](#) et sont inclus sous un seul cas (2023-BI-250655/LL2023001544). Chaque EI a été déclaré une seule fois et était grave à l'exception de l'erreur médicamenteuse qui a été considérée comme non grave.

Tableau 7. Nombre d'effets indésirables attendus et inattendus (terme préférentiel) présentés par classe de système d'organe et par gravité

SOC	PT MedDRA	Nombre d'EI graves		Nombre d'EI non graves		Total nombre d'EI	
		Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus	Attendus	Inattendus
Affections gastro-intestinales			1				1
	Diarrhée		1				1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			2				2
	Asthénie		1				1
	Syndrome de défaillance multiviscérale		1				1
Infections et infestations			1				1
	Pneumonie		1				1
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				1			1
	Mauvaise technique dans le processus d'utilisation du produit			1			1
Affections du rein et des voies urinaires			1				1
	Insuffisance rénale		1				1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			2				2
	Bronchospasme		1				1
	Détresse respiratoire		1				1
TOTAL			7		1		8

- Analyse synthétique des EI :

Un homme de 65 ans a reçu une perfusion de SPEVIGO sans filtre de 0,2 µm en place. On considère qu'aucun événement indésirable n'a été relié à cette erreur médicamenteuse. Dans les heures qui ont suivi la perfusion, il a présenté une diarrhée et une asthénie nécessitant la prolongation de son hospitalisation. L'état de la peau du patient s'est amélioré rapidement et sa diarrhée et son asthénie se sont résolues spontanément en une semaine. Deux semaines et demie après l'administration de SPEVIGO, le patient a été hospitalisé pour une détérioration sévère de sa fonction rénale. Il a ensuite développé une pneumopathie infectieuse d'évolution fatale (voir ci-dessous pour plus de détails sur les événements d'issue fatale et leur évaluation médicale).

- Analyse des EI d'évolution fatale/engageant le pronostic vital :

Un homme de 65 ans avec une obésité morbide, un diabète de type 2 sous insulinothérapie, une stéatose hépatique, des apnées du sommeil, des antécédents tabagiques, une hypertension, une pancréatite biliaire, une hypothyroïdie, une insuffisance surrénalienne après une cure prolongée de corticothérapie et un PPG ayant reçu une administration de spésolimab 3 semaines plus tôt a été hospitalisé pour un déséquilibre du

diabète et une insuffisance rénale fonctionnelle avant de développer un syndrome inflammatoire, une détresse respiratoire hypoxique et hypercapnique avec bronchospasme due à une pneumopathie infectieuse, et une défaillance multiviscérale. Le patient n'a pas développé de poussée de psoriasis pendant la décompensation aiguë ; il est toutefois décédé au cours de cette hospitalisation, le décès étant attribué à sa pneumopathie infectieuse. Le patient avait notamment été hospitalisé 3 semaines plus tôt pour des soins liés à son diabète nécessitant l'administration d'insuline par voie IV, la prise en charge du PPG pour laquelle le spésolimab avait été administré avec une amélioration notable des problèmes cutanés et une gastroentérite à *Campylobacter* dans laquelle la diarrhée et l'asthénie avaient débuté le jour de la perfusion de spésolimab avant de se résoudre spontanément. Une erreur médicamenteuse avait été commise lors de l'administration du spésolimab, puisque le spésolimab avait été perfusé sans filtre de 0,2 µm, mais aucun événement indésirable ne s'était produit. Il est peu probable qu'une aggravation du PPG ait contribué à la décompensation aiguë et au décès compte tenu de la résolution des lésions cutanées. En revanche, les multiples comorbidités importantes et mal contrôlées ont probablement eu des répercussions sur les organes critiques et provoqué la défaillance multiviscérale. Après analyse des données, le lien de causalité du SPEVIGO dans la défaillance multiviscérale a été écarté (2023-BI-250655/LL2023001544).

➤ Situation particulière

Le cas 2023-BI-250655/LL2023001544 inclut une erreur médicamenteuse : SPEVIGO a été perfusé sans filtre de 0,2 µm comme recommandé.

3. Conclusion

Ce résumé du deuxième et dernier rapport de synthèse couvre la période totale de mise en œuvre de l'AAP SPEVIGO, soit du 16 mars 2023 au 15 février 2024. Le premier patient a été inclus le 2 mai 2023 et le dernier le 6 février 2024.

L'ensemble des 23 patients inclus dans l'AP étaient des adultes qui présentaient une poussée de PPG au moment de la demande de traitement, remplissant ainsi les critères d'éligibilité à l'AP. La plupart des patients avaient un antécédent connu de PPG (59,1 %) au moment de la demande de traitement, une très large majorité d'entre eux (84,6 %) ayant eu un épisode de poussée moins d'un an avant l'épisode en cours.

Après l'approbation de la demande d'accès au traitement, des changements médicaux majeurs sont survenus chez 4 patients (résolution spontanée de la poussée, diagnostic concomitant de lymphome cutané, initiation d'un traitement immunosuppresseur, autre raison non spécifiée), qui n'ont donc pas reçu SPEVIGO. Le médicament a été utilisé dans les conditions définies dans le cadre du PUT-RD chez 19 patients. Sept d'entre eux ont reçu une seconde perfusion, comme recommandé dans le RCP de SPEVIGO en cas de symptômes persistants.

Le taux de complétude global des données de l'AP était de 98,4 %.

Concernant la tolérance, 1 cas grave avec 8 suspicions d'EI inattendus a été déclaré sur toute la durée de l'AP, dont une erreur médicamenteuse pour laquelle SPEVIGO a été perfusé sans filtre de 0,2 µm comme recommandé. On considère qu'aucun événement indésirable n'a été relié à cette erreur médicamenteuse. Par ailleurs, le rôle du SPEVIGO dans ce cas grave de défaillance multiviscérale ayant entraîné le décès du patient a été évalué et le lien de causalité a été considéré comme peu probable.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié dans les données de l'AP, ni dans les 3 rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) publiés au cours de l'AP.