

Décision n° 2024.0363/DC/SEM du 19 décembre 2024 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SPEVIGO (spésolimab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 19 décembre 2024.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses 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 (spésolimab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM France pour la spécialité SPEVIGO (spésolimab), reçue le 2 octobre 2024 ;
Vu la demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 10 octobre 2024 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 27 novembre 2024 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SPEVIGO (spésolimab), dans l'indication « prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, présentant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM a déposé une demande d'inscription dans une indication plus large (« prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ») sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors qu'elle est caractérisée par des poussées subites sous forme de pustules non infectieuses, souvent associées 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.

- Ce médicament est présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) puisqu'il représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance dans la prévention des poussées de PPG chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans en échec des traitements disponibles, en raison de la démonstration de la supériorité de **SPEVIGO (spesolimab)** par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante sur le délai de survenue d'une première nouvelle poussée, chez des patients ayant des antécédents de poussées modérées à sévères recevant majoritairement (78 %) un traitement de fond à l'inclusion. En effet, la probabilité estimée de poussées de PPG a été plus faible dans le groupe spesolimab que dans le groupe placebo : 0,100 (IC95% = [0,033 ; 0,279]) versus 0,516 (IC95% = [0,356 ; 0,698]), une première poussée de PPG ayant été observée chez 3 patients du groupe spesolimab (10,0 %) versus chez 16 patients du groupe placebo (51,6 %) au cours des 48 semaines de suivi. **SPEVIGO (spesolimab)** dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, et est susceptible de combler un besoin médical non couvert.
- Il n'existe pas de traitement approprié pour les patients présentant une maladie réfractaire car non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie rare, grave et invalidante pour laquelle il n'existe pas de traitement approprié.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

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 150 mg
solution injectable en seringue préremplie
boîte de 2 seringues préremplies de 150 mg/ml (CIP : 34009 303 022 1 7)

du laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM

dans l'indication « prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, présentant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles ».

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

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 19 décembre 2024.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

spésolimab

SPEVIGO 150 mg,

Solution injectable en seringue préremplie

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 27 novembre 2024

- Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)
- Adulte et adolescent (≥ 12 ans)

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, ayant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

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 associées 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 n'existe pas de traitement approprié pour les patients ayant une maladie réfractaire (non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles).

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- SPEVIGO (spésolimab) représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance dans la prévention des poussées de PPG chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans en échec des traitements disponibles, en raison de la démonstration de la supériorité du spésolimab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante sur le délai de survenue d'une première nouvelle poussée, chez des patients ayant des antécédents de poussées modérées à sévères recevant majoritairement (78 %) un traitement de fond à l'inclusion. En effet, la probabilité estimée de poussées de PPG a été plus faible dans le groupe spésolimab que dans le groupe placebo : 0,100 (IC_{95%} = [0,033 ; 0,279]) versus 0,516 (IC_{95%} = [0,356 ; 0,698]), une première poussée de PPG

ayant été observée chez 3 patients du groupe spésolimab (10,0 %) versus chez 16 patients du groupe placebo (51,6 %) au cours des 48 semaines de suivi.

- SPEVIGO (spésolimab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.
- SPEVIGO (spésolimab) est susceptible de combler un besoin médical non couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	8
3.1 Données disponibles	8
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude EFFISAYIL 2 (NCT04399837)	8
3.2.2 Etude EFFISAYIL ON (NCT03886246)	12
3.2.3 Qualité de vie	14
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Modification du parcours de soins	16
3.5 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	18
5.2 Absence de traitement approprié	18
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	18
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	18
5.5 Recommandations	19

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

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	<p>– Indication de l'AMM : « SPEVIGO est indiqué dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par la demande d'AP : « SPEVIGO est indiqué dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, présentant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles. »</p> <p>Code ORPHA : 247353</p>
DCI (code ATC)	spésolimab (L04AC22)
Présentations concernées	SPEVIGO 150 mg, solution injectable en seringue préremplie – Boîte de 2 seringues préremplies de 150 mg/ml (CIP : 34009 303 022 1 7)
Laboratoire	BOEHRINGER INGELHEIM France
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2022 (SPEVIGO 450 mg, solution à diluer pour perfusion dans le traitement des poussées de PPG chez l'adulte, en monothérapie)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none">– 25/09/2024 : ajout du dosage de SPEVIGO à 150 mg, en solution injectable en seringue préremplie, ayant une indication dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.– 25/09/2024 : extension d'indication de SPEVIGO 450 mg, solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adolescents à partir de 12 ans, en monothérapie. <p>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 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 psoriasis pustuleux généralisé (PPG).</p> <p>Dans le cadre de cette AMM conditionnelle, aucune donnée d'efficacité ou de tolérance supplémentaire du spésolimab n'est demandée dans la prévention des poussées de PPG.</p>
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Médicament de prescription réservée aux médecins spécialistes en dermatologie ou en pédiatrie
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée pour la prévention d'une poussée de PPG chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg est d'une dose de charge de 600 mg (4 injections de 150 mg) par voie sous-cutanée, suivie de 300 mg (2 injections de 150 mg) par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines.

	Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant IgG1.
Mécanisme d'action	Il 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 01/09/2022 dans l'indication « SPEVIGO is indicated for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) flares in adults. »
Autres indications de l'AMM	SPEVIGO (spésolimab) est également indiqué dans le « traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, en monothérapie ». (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	Autorisation initiale d'accès précoce post-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 16/03/2023 ¹ pour SPEVIGO 450 mg (spesolimab), solution à diluer pour perfusion dans l'indication suivante : « chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie » (indication de l'AMM). Dans cette indication, la Commission a octroyé à SPEVIGO 450 mg (spésolimab) un SMR important et un ASMR IV dans la prise en charge (Avis du 19/04/2023).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 27 novembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

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 rare caractérisée par des poussées subites sous forme de pustules non infectieuses sur la peau, associée généralement à un syndrome inflammatoire ainsi qu'à des signes généraux (fièvre, fatigue extrême), à l'évolution imprévisible et aux complications potentiellement graves pouvant aller jusqu'au décès². 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.³

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

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. Entre deux épisodes de poussées de PPG,

¹ Haute Autorité de Santé - SPEVIGO (spésolimab) - Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

² Orphanet, «Psoriasis Pustuleux Généralisé,» [En ligne]. Available: https://www.orpha.net/consor/cgbin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=247353

³ 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.

certains patients peuvent présenter des symptômes résiduels cutanés et généraux altérant leur qualité de vie⁴.

Les facteurs déclenchants des poussées PPG les plus fréquemment rencontrés dans la population pédiatrique sont le stress, les infections du tractus respiratoire supérieur et la vaccination^{5,6}.

Les principales complications de la maladie en lien avec les poussées aiguës sont d'origine infectieuses (infection bactérienne), respiratoires (syndrome de détresse respiratoire aiguë, choc septique notamment) ou de type hépatobiliaire (cholangite neutrophilique, stéatose hépatique) ou rénale (insuffisance rénale périrénale)^{7,8,9}.

Bien que considérée comme une maladie souvent plus bénigne que celle des adultes, le PPG chez les enfants peut avoir un impact négatif sur le développement psychosocial et les résultats scolaires, ainsi que sur la qualité de vie des parents et aidants^{10,11}.

Épidémiologie

Le PPG 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^{12,13,14}. Les données ORPHANET indiquent quant à elles une prévalence estimée à 1-9 cas par million de personnes².

Le PPG de l'enfant et de l'adolescent est plus rare que celui rencontré chez l'adulte, avec une légère prédominance chez les garçons¹⁵. Selon l'étude réalisée sur le SNDS, un total de 26 patients âgés de 12 à 17 ans étaient atteints de PPG en France en 2023^{16,17}.

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.

Aucune recommandation spécifique au PPG de l'adolescent n'existe en France et en Europe. Néanmoins, il est admis que les traitements disponibles ainsi que les recommandations de prise en charge sont identiques chez l'enfant et chez l'adulte (CHMP, 25 July 2024).

⁴ Ly K et al. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl)* 2019;9:37-42.

⁵ Seyhan M et al. Psoriasis in childhood and adolescence: evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int* 2006;525-530.

⁶ Sarkar S et al. Childhood Psoriasis: Disease Spectrum, Comorbidities, and Challenges. *Indian J Paediatr Dermatol*, 2019 191-8.

⁷ 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* 2014;53:676-684.

⁸ Zelickson BD et al. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. *Arch Dermatol* 1991;127:1339-45.

⁹ Takedai T et al. Acute generalized pustular psoriasis presenting with erythroderma associated with shock and acute renal failure. *Hawaii Med J* 2003;62:278-81

¹⁰ Rao R et al. Successful Treatment of Juvenile Generalized Pustular Psoriasis with Secukinumab Monotherapy. A Case Report and Review of the Literature. *Indian J Paediatr Dermatol*, 2022:159-61.

¹¹ Saikaly SK et al. Biologics and Pediatric Generalized Pustular Psoriasis: An Emerging Therapeutic Trend. *Cureus* (2026).

¹² Augey F et al., Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol* 2006;16:669-673.

¹³ Schaefer I et al., Epidemiology of psoriasis in Germany - analysis of secondary health insurance data. *Gesundheitswesen* 2011;73:308-313.

¹⁴ Löfvendahl S et al., Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study. *Br J Dermatol* 2022;186:970-976.

¹⁵ Dogra S et al. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010:357-65.

¹⁶ Kantar. (2022). Generalized Pustular Psoriasis (GPP) - A population-based study from the French National Health Data System (SNDS)

¹⁷ Viguier M et al. Generalized pustular psoriasis: A nationwide population-based study using the National Health Data System in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2024;38:1131-1139

Les recommandations 2019 de la Société Française de Dermatologie (SFD) sur l'utilisation des traitements conventionnels systémiques et des biothérapies chez les patients adultes atteints de psoriasis modéré à sévère présentent un encart sur la prise en charge du PPG¹⁸. A noter, toutefois que ces recommandations ne distinguent pas le traitement de fond du PPG et le traitement spécifique des poussées de PPG.

Parmi les traitements conventionnels systémiques de 1^{re} ligne, il est recommandé de privilégier l'utilisation de la ciclosporine et de l'acitrétine (grade C). Toutefois, il convient de rappeler que l'AMM de la ciclosporine limite son utilisation aux adolescents à partir de 16 ans. Le 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)¹⁹. Selon l'avis des experts, la photothérapie n'est pas recommandée.

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'ustékinumab et l'utilisation d'un anti-IL17 (grade C).

Ces recommandations de 2019 ne prenaient pas encore en compte les anti-IL23 qui sont utilisés en pratique dans le PPG, comme observé dans l'étude observationnelle rétrospective SCRIPTOR²⁰ réalisée en 2021-2022. Cette étude réalisée par le laboratoire, ayant inclus 106 patients français dans 25 centres, a montré que les traitements du PPG à l'inclusion étaient des traitements topiques principalement (49 % dont corticoïdes 47,4 % et dérivé de la vitamine D 1,6 %) et des traitements systémiques : rétinoïdes (16,7 %), immunosuppresseurs (9,4 % : ciclosporine, diméthylfumarate et aprémilast), méthotrexate (3,1 %), corticoïdes oraux (2,1 %), anti-TNF α (2,1 %), anti-IL17 (1,6 %), anti-IL23 (1,6 %), inhibiteurs du PDE4 (0,6 %) et d'autres traitements (17,7 %).

Dans le cadre des Journées Dermatologiques de Paris (JDP) 2022²¹, la SFD a présenté une conférence de consensus 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, la ciclosporine est considérée comme le traitement de 1^{re} ligne (91 % des votes), suivie par l'acitrétine (73 % des votes).

Toutefois, ces médicaments ont une efficacité mal établie et ils sont mal tolérés (méthotrexate : toxicité hépatique, risque infectieux et hématologique ; ciclosporine : hypertension, néphrotoxicité, risque infectieux ; rétinoïdes : tératogénicité, hépatotoxicité). Des cas d'induction de poussées de PPG à la suite d'un traitement par anti-TNF ont même été décrits dans la littérature²².

Seul le spésolimab dispose d'une AMM dans de PPG pour le traitement des poussées, depuis 2023 chez l'adulte et depuis septembre 2024 chez l'adolescent.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

¹⁸ 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 Venerol 2019;146:429-439

¹⁹ Haustein UF et al. « Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low-dose long-term treatment. » J Eur Acad Dermatol 2000;14:382-8

²⁰ L'étude non-interventionnelle SCRIPTOR avait pour objectif de décrire les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients atteints de PPG incluant le profil des patients, le fardeau de la maladie (incluant la morbidité et la mortalité), et les facteurs associés aux poussées et à l'aggravation de la maladie.

²¹ Poizeau F et al. Treatment of moderate-to-severe psoriasis in adults: An expert consensus statement using a Delphi method to produce a decision-making algorithm. Ann Dermatol Venerol 2024;151:103287. 103287. doi: 10.1016/j.annder.2024.103287.

²² Brunasso AM et al. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: a way to treat and trigger ? Acta Derm Venerol 2010;90:183-5.

L'indication sollicitée positionne SPEVIGO (spésolimab) en dernier recours en cas de maladie réfractaire (non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles). Par conséquent, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

Dans la prévention des poussées de PPG chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, après échec, intolérance ou contre-indication aux traitements actuellement disponibles (tous utilisés hors AMM chez l'adolescent ou à partir de 16 ans pour la ciclosporine et dont l'utilisation repose sur très faible niveau de preuve), le besoin médical peut être considéré comme non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de SPEVIGO 150 mg (spésolimab) repose sur l'étude EFFISAYIL 2 (1368-0027), une étude clinique de phase IIb, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, internationale, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du spésolimab pour la prévention des poussées de PPG.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude EFFISAYIL 2^{23,24} ([NCT04399837](#))

– Méthode

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité du spésolimab, administré selon trois schémas posologiques (spésolimab 300 mg toutes les 4 ou 12 semaines ou spésolimab 150 mg toutes les 12 semaines²⁵) par rapport au placebo, sur le délai de survenue d'une première poussée de PPG jusqu'à 48 semaines, chez des adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans et atteints de PPG.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été au maximum de 48 semaines avec la possibilité d'entrer dans une étude d'extension (EFFISAYIL ON) avec un suivi ouvert de la tolérance jusqu'à 5 ans.

L'étude a débuté le 08/06/2020 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 13/01/2023.

²³ Morita A et al. (2022). Design of EffisayilTM 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Spésolimab in Preventing Flares in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2023), 347–359.

²⁴ Morita A et al. (2023). Efficacy and safety of subcutaneous spésolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*.

²⁵ Après une dose de charge pour chaque schéma posologique.

Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients âgés de 12 et 75 ans ;
- Poids \geq 40 kg ;
- Antécédent connu et documenté de PPG selon les critères ERASPEN²⁶, quel que soit le statut mutationnel IL36RN, avec au moins 2 antécédents de poussées de PPG d'intensité modérée à sévère avec nouvelle pustulation (apparition ou aggravation) ;
- Patients avec un score GPPGA²⁷ de 0 ou 1 à la sélection et la randomisation ;
- Les patients qui n'étaient pas sous traitement concomitant pour leur PPG au moment de la randomisation devaient avoir eu au moins deux poussées de PPG d'intensité modérée à sévère au cours de l'année passée, avec au moins une preuve de fièvre, et/ou de protéine C réactive (CRP) élevée, et/ou une augmentation du nombre de globules blancs, et/ou d'asthénie et/ou de myalgie ;
- Les patients qui n'étaient pas sous traitement concomitant pour leur PPG au moment de la randomisation mais qui l'étaient peu de temps avant (\leq 12 semaines avant la randomisation) devaient avoir un antécédent de poussée sous traitement concomitant pour leur PPG ou en cas de réduction ou d'arrêt du traitement concomitant ;
- Les patients sous traitement concomitant par rétinoïdes et/ou méthotrexate et/ou cyclosporine devaient arrêter le traitement au jour de la randomisation. Ces patients devaient avoir un antécédent de poussée sous traitement concomitant pour leur PPG ou en cas de réduction ou d'arrêt de ces traitements concomitants.

Traitements reçus

Les patients ayant un score total de 0 ou 1 à l'échelle GPPGA lors de la randomisation, ont été randomisée (ration d'allocation 1 : 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe spésolimab 300 mg Q4W** (forte dose – **posologie recommandée par l'AMM**) : 600 mg de spésolimab en dose de charge, puis 300 mg toutes les 4 semaines en posologie d'entretien, par voie sous-cutanée ;
- **Groupe spésolimab 300 mg Q12W** (dose intermédiaire) : 600 mg de spésolimab en dose de charge, puis 300 mg toutes les 12 semaines en posologie d'entretien, par voie sous-cutanée²⁸ ;
- **Groupe spésolimab 150 mg Q12W** (faible dose) : 300 mg de spésolimab en dose de charge, puis 150 mg toutes les 12 semaines en posologie d'entretien, par voie sous-cutanée²⁸ ;
- **Groupe placebo** : une dose de charge de placebo, puis une administration de placebo en posologie d'entretien toutes les 4 semaines, par voie sous-cutanée.

Si un patient présentait une poussée de PPG (augmentation du score GPPGA et du sous-score de pustulation du GPPGA d'au moins 2 points) au cours de la phase de traitement d'entretien, un traitement d'urgence en ouvert par le spésolimab à la dose de 900 mg était administré par voie intraveineuse (IV). Un patient pouvait recevoir un second traitement d'urgence en ouvert par le spésolimab en IV 7 jours après la 1^{ère} administration de 900 mg de spésolimab par voie IV si l'un des critères suivants étaient satisfaits :

²⁶ Navarini AA et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:1792-9

²⁷ GPPGA (« *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* ») : score reposant sur la description de la sévérité de l'érythème, de la pustulation et de la desquamation des lésions de psoriasis pustuleux généralisé sur une échelle allant de 0 (blanchi) à 4 (sévère).

²⁸ Afin de correspondre aux administrations dans les groupes 1 et 4, du placebo était administré par voie SC aux Semaines 4, 8, 16, 20, 28, 32, 40 et 44.

- pour les patients avec un score GPPGA ≥ 3 et un sous-score de pustulation du GPPGA ≥ 2 à lors de la 1^{re} administration de spésolimab IV : le score GPPGA et le sous-score de pustulation du GPPGA devaient être ≥ 2 lors la seconde administration de spésolimab IV ;
- pour les patients avec un score GPPGA de 2 et un sous-score de pustulation du GPPGA ≥ 2 lors de la 1^{re} administration de spésolimab IV : le sous-score de pustulation du GPPGA devait être ≥ 2 lors la seconde administration de spésolimab IV ;

Un traitement d'entretien en ouvert était possible pour les patients dont la poussée de PPG avait répondu au traitement d'urgence par 900 mg de spésolimab en ouvert administré pour la première poussée de PPG jusqu'à la Semaine 34 (Jour 239) de randomisation. Ils étaient alors traités en ouvert par spésolimab à la dose de 300 mg toutes les 12 semaines (ou toutes les 4 semaines si augmentation du sous-score de pustulation GPPGA ≥ 1 point lors de la période).

L'utilisation d'un traitement standard du PPG prescrit par l'investigateur en cas de première poussée de PPG au cours de l'étude entraînait l'arrêt du traitement de l'étude à l'exception de l'utilisation d'un traitement topique (dermocorticoïdes), de méthotrexate, de ciclosporine et de rétinoïdes qui était autorisée après 4 semaines suivant l'administration du traitement d'urgence en ouvert par spésolimab et également au cours de la période d'entretien ouverte.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le délai de survenue de la première poussée de PPG jusqu'à la semaine 48, définie comme un sous-score de pustulation ≥ 2 à l'échelle GPPGA²⁹ et une augmentation ≥ 2 du score total GPPGA par rapport à l'inclusion.

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

1. Pourcentage de patients ayant au moins une poussée de PPG durant les 48 semaines, définie comme une augmentation ≥ 2 points du score total GPPGA et par un sous-score de pustulation ≥ 2 à l'échelle GPPGA,
2. Délai de survenue de la première aggravation au score PSS³⁰ jusqu'à la semaine 48, définie par une augmentation de 4 points par rapport l'inclusion³¹,
3. Délai de survenue de la première aggravation au score DLQI³² jusqu'à la semaine 48, définie par une augmentation de 4 points par rapport l'inclusion³¹,

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.

Les analyses ont été effectuées sur la population en intention de traiter (ITT).

– Résultats

Effectifs et principales caractéristiques des patients

²⁹ **Sous-score GPPGA de pustulation** : sous-score évaluant spécifiquement la clairance des pustules (de 0 [pas de pustules visibles] à 4 [très forte densité de pustules, avec présence de plaques pustuleuses]).

³⁰ **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.

³¹ L'administration d'un traitement d'urgence ou d'un traitement standard du PPG était considéré comme le début d'une aggravation pour ces 2 critères de jugements secondaires hiérarchisés.

³² **DLQI (Dermatology Life quality Index)** : Score d'évaluation par les patients de la qualité de vie en dermatologie dans les 7 jours avant la mesure selon une échelle validée, non spécifique à la DA de 0 à 30 (qualité de vie la plus altérée). Un changement d'au moins 4 points du DLQI est considéré comme cliniquement pertinent.

Un total de 123 patients a été randomisé avec :

- 31 patients dans le groupe spésolimab 150 mg Q12W,
- 31 patients dans le groupe spésolimab 300 mg Q12W,
- 30 patients dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W,
- 31 patients dans le groupe placebo.

A la randomisation, 86,2 % des patients avaient un score global GPPGA de 1 (légère) et 13,8 % des patients avaient un score global GPPGA de 0 (absence de lésion). La majorité des patients avaient un sous-score de pustulation de 0 (71,5 %) ou 1 (28,5 %). Les patients de l'étude étaient majoritairement de sexe féminin (61,8 %) et l'âge moyen était de 40,4 ans, avec 8 patients adolescents (6,5 % ; 2 dans chaque groupe de traitement).

La plupart des patients avaient un PPG diagnostiqué depuis plus de 10 ans (35,8 %) et avaient en moyenne 2,3 poussées par an.

Au moment de la randomisation, 74,8 % des patients recevaient un traitement systémique du PPG, qui a été arrêté à l'instauration du traitement de l'étude. Il s'agissait le plus souvent de l'acitrétine (40,7 %), de la ciclosporine (23,6 %) et du méthotrexate (12,2 %).

Au total sur la période de 48 semaines, deux patients (6,7 %) du groupe spésolimab 300 mg Q4W (posologie AMM) et 15 patients du groupe placebo (48,4 %) ont reçu le traitement d'urgence par voie intraveineuse.

Résultats sur le critère de jugement principal (population ITT)

Bien que 3 schémas posologiques aient été étudiés dans l'étude EFFISAYIL 2, le schéma posologique du spésolimab recommandé pour la prévention des poussées de PPG est d'une dose de charge de 600 mg par voie sous-cutanée suivie de 300 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines (groupe spésolimab 300 mg Q4W). Les résultats présentés ci-dessous se rapportent au schéma posologique recommandé.

Jusqu'à la semaine 48, une première poussée de PPG (selon la définition prévue au protocole) a été observée chez 3 patients du groupe spésolimab 300 mg Q4W (10,0 %) et chez 16 patients du groupe placebo (51,6 %). A la semaine 48, la probabilité estimée d'événement a été plus faible dans le groupe spésolimab que dans le groupe placebo : 0,100 (IC_{95%} = [0,033 ; 0,279]) versus 0,516 (IC_{95%} = [0,356 ; 0,698]) avec un hazard ratio de 0,157 (IC_{95%} = [0,046 ; 0,541], p = 0,0005).

Une différence significative en faveur du spésolimab 300 mg Q4W a été mise en évidence comparativement au placebo sur le critère de délai de survenue de la première poussée de PPG jusqu'à la semaine 48.

Le 10^e percentile du délai de survenue d'un premier événement de poussée de PPG a été de 1,9 semaines (IC_{95%} = [0,9 ; 2,9]) dans le groupe placebo et n'a pu être estimé dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W (borne inférieure de l'IC_{95%} de 1,0 semaine). Après 4 semaines, aucune poussée de PPG n'a été signalée dans le groupe spésolimab à dose élevée (voir Figure 1).

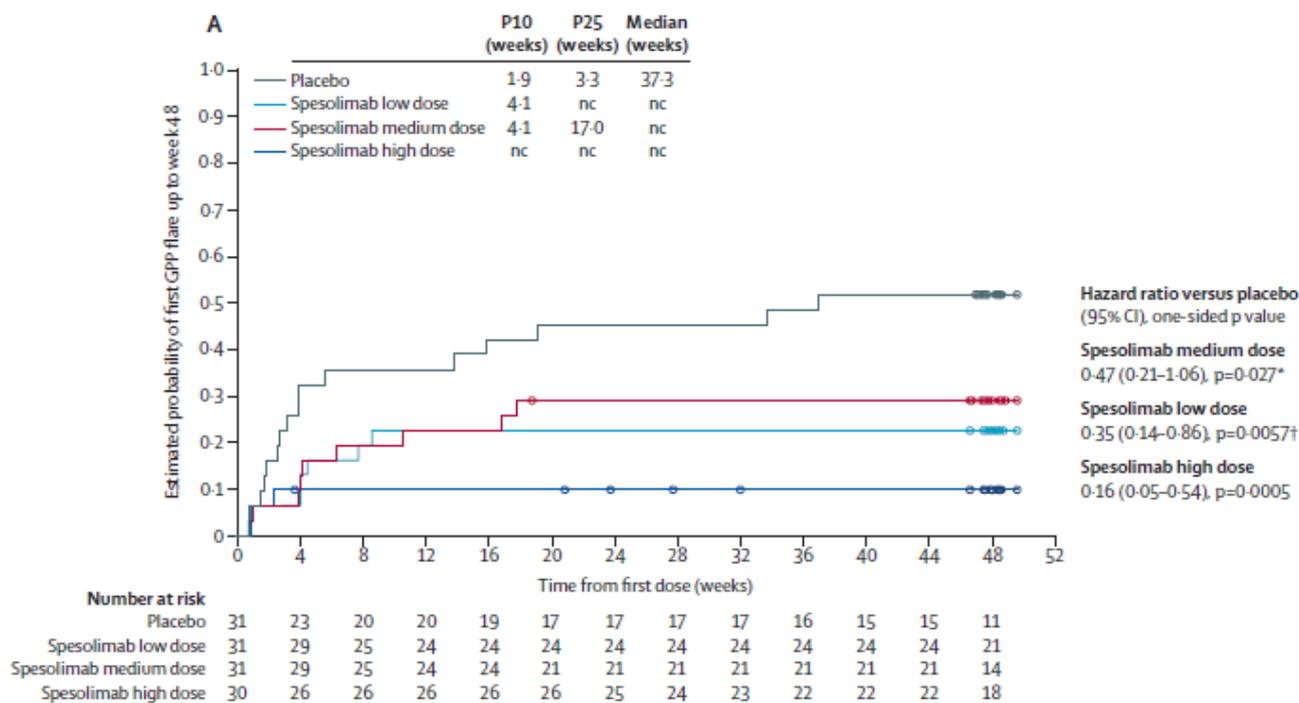


Figure 1 : Délai de survenue d'une 1^{re} poussée de PPG (courbe de Kaplan-Meier)

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

Une différence significative versus placebo a été observée uniquement sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé (pourcentage de patients ayant au moins une poussée de PPG durant les 48 semaines) : 12,7 %³³ versus 51,6 %, soit une différence absolue ajustée du risque de 39 % en faveur du spésolimab (IC_{95%} = [15,9 ; 62,1] ; p = 0,0013³⁴).

Aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le spésolimab et le placebo pour le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé (délai de survenue de la première aggravation du score PSS jusqu'à la semaine 48).

Par conséquent, l'analyse du dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé (délai de survenue de la première aggravation du score DLQI jusqu'à la semaine 48) n'a pu être effectuée.

3.2.2 Etude EFFISAYIL ON (NCT03886246)

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude d'extension (en cours), non comparative, de 252 semaines (5 ans) des études de phase III EFFISAYIL 1³⁵ et EFFISAYIL 2, dont l'objectif principal est d'évaluer la tolérance (et secondairement l'efficacité) à long terme du spésolimab chez des patients atteints de PPG.

L'étude a débuté le 29/05/2019 (1^{er} patient inclus) et à ce jour, on dispose uniquement des résultats intermédiaires avec un gel de la base de données au 17/02/2023. La date prévue de publication du rapport de l'étude est non disponible à ce jour mais la fin de l'étude est prévue pour début 2028.

³³ Ce pourcentage diffère de celui décrit dans le résultat du critère de jugement principal en raison de l'utilisation d'un test de Cochrane-Mantel-Haenszel après imputations multiples stratifiées sur l'utilisation de traitements systémiques du PPG à la randomisation.

³⁴ testé au seuil de significativité de 0,00625, comme prévu dans le cadre de la procédure de Hochberg tronquée.

³⁵ Etude décrite dans l'avis de la Commission de la transparence du 19/04/2023 relatif à la demande d'inscription de SPEVIGO 450 mg, solution pour perfusion dans le traitement des poussées de PPG chez l'adulte.

Les patients inclus devaient avoir terminé les études EFFISAYIL 1 ou 2 (traités par spésolimab ou placebo), ne pas avoir de présence de symptômes d'une poussée d'intensité modérée à sévère à la sélection et accepter de continuer le traitement par spésolimab pendant encore 5 années.

L'étude EFFISAYIL ON consistait en une période initiale de sélection allant jusqu'à 7 jours pour les patients issus des études EFFISAYIL 1 et 2, une période de traitement de 252 semaines et une période de suivi de la tolérance de 16 semaines.

Les patients inclus ont reçu un traitement d'entretien par spésolimab SC 300 mg toutes les 12 semaines ou 300 mg toutes les 4 semaines si les patients avaient reçu une dose de spésolimab en IV pour le traitement d'une poussée au cours d'une des études de phase III.

A l'instauration de l'étude d'extension, le traitement reçu par les patients au cours de l'étude de phase III (spésolimab ou placebo) n'était pas connu (maintien de l'aveugle) jusqu'à la clôture de la base respective des études EFFISAYIL 1 ou 2. Les patients ayant précédemment reçu un placebo et n'ayant pas eu besoin d'un traitement en urgence en ouvert par spésolimab débutait le traitement par spésolimab pour la première fois dans cette étude d'extension.

Si un patient avait une nouvelle occurrence de poussée de PPG³⁶ au cours de la période d'entretien par spésolimab SC, un traitement d'urgence en ouvert par spésolimab à la dose de 900 mg était administré par voie intraveineuse. Douze semaines après avoir reçu un traitement d'urgence et selon la résolution de la poussée de PPG, le patient poursuivait un traitement d'entretien intensifié par spésolimab SC à la posologie de 300 mg toutes les 6 semaines. Le traitement était interrompu en cas d'absence de réponse dans les 8 semaines suivant l'administration d'une dose unique de spésolimab en IV pour le traitement d'une poussée ou en cas de besoin de plus de deux traitements d'urgence pour une poussée au cours d'une période de 12 mois.

Un total de 128 patients a été inclus dans l'étude EFFISAYIL ON dont 105 dans le groupe spésolimab 300 mg Q12W et 23 dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W.

Parmi les patients inclus, 39 patients (30,5 %) avaient participé à l'étude EFFISAYIL 1 et 89 (69,5 %) avaient participé à l'étude EFFISAYIL 2.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge moyen était de 42,2 ans et 61,7 % des patients étaient de sexe féminin.

Les caractéristiques de leur PPG à l'inclusion étaient :

- un PPG diagnostiqué depuis plus de 10 ans pour 43,0 % des patients,
- un score global GPPGA majoritairement de 1 (quasi blanchi) ou 0 (blanchi) : 56,3 % et 30,5 % des patients respectivement,
- un sous score de pustulation du GPPGA majoritairement de 0 (absence de pustule) : 79,7 % des patients.

Données exploratoires à la semaine 156

Dans le groupe spésolimab 300 mg Q12W, 15 patients (14,2 %) ont rapporté une première poussée de PPG. Parmi ces patients, 12 patients ont rapporté une première poussée définie selon les critères du score GPPGA, dont 10 (66,7 %) ont reçu un traitement par spésolimab en IV. Deux patients sur 15 (13,3 %) ont observé une première poussée nécessitant l'utilisation d'un traitement d'urgence selon la

³⁶ Une nouvelle occurrence d'une poussée de PPG était définie par :

- pour les patients avec un score GPPGA de 0 ou 1 à la sélection de l'étude d'extension : une augmentation ≥ 2 points du score GPPGA et un sous-score de pustulation du GPPGA ≥ 2 ;
- pour les patients avec un score GPPGA de 2 à la sélection de l'étude d'extension : augmentation ≥ 1 point du score GPPGA et présence de nouvelles pustulations.

définition du protocole et 1 patient a reçu un traitement par spésolimab en IV sans atteindre le critère du score GPPGA.

Dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W (posologie de l'AMM), 3 patients (13,0 %) ont rapporté une première poussée de PPG définie par l'atteinte du score GPPGA. Parmi ces patients, 2 patients ont eu une première poussée sans administration de spésolimab IV et un patient a été traité par spésolimab en IV.

3.2.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EFFISAYIL 2 dans des analyses hiérarchisées à l'aide du score DLQI. Toutefois, en raison de l'interruption de la procédure hiérarchisée en amont de ce critère, les résultats sont considérés comme exploratoires et aucune conclusion formelle ne peut en être tirée.

3.3 Profil de tolérance

Etude EFFISAYIL 2

Au cours de la période randomisée de traitement d'entretien de 48 semaines, le pourcentage de patients ayant rapporté un événement indésirable (EI) a été de 86,7 % dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W versus 86,7 % dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous spésolimab ont été l'apparition d'un psoriasis (13,3 % dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W versus 10,0 % dans le groupe placebo), les infections des voies urinaires (13,3 % versus 0 %) et un érythème au site d'injection (16,7 % versus 3,3 %). Dans le groupe placebo, l'apparition d'un psoriasis pustuleux a été rapportée chez 53,3 % des patients versus 10,0 % dans le groupe spésolimab.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EI grave (EIG) a été de 10 % (3/30) dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W et de 3,3 % (1/30) dans le groupe placebo. Les EIG ont été un cancer du sein, un psoriasis pustuleux et une lithiase biliaire dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W et la sclérose en plaques dans le groupe placebo.

Dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W, 3 patients ont eu un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement lors de la période en double aveugle (aucun dans le groupe placebo).

Au cours de cette même période, le pourcentage d'EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les deux groupes : 40,0 % (n = 12/30) dans le groupe spésolimab versus 33,3 % (n = 10/30) dans le groupe placebo.

Concernant la période post-traitement de la poussée³⁷, le profil de tolérance a été similaire à celui rapporté au cours de la période randomisée de traitement d'entretien, le pourcentage de patients ayant rapporté un EI a été de 92,5 %.

Après traitement par spésolimab (SC ou IV, randomisé ou en ouvert), un total de 14 patients (13,1 %) a rapporté des EIG. Chez 6 patients, les EIG ont été considérés comme liés au traitement : encéphalite virale (n = 1), pneumonie (n = 1), angioœdème (n = 1), psoriasis pustuleux (n = 2), cancer du sein (n = 1).

³⁷ incluant les EI apparus après le traitement d'une poussée par spésolimab IV et ceux apparus après l'éventuel traitement d'entretien par spésolimab SC en ouvert.

Après traitement par spésolimab (SC ou IV, randomisé ou en ouvert), un total de 9 patients (8,4 %) ont rapporté des EIG ayant entraîné l'arrêt du traitement. En plus des EI rapportés au cours de la période randomisée, 2 cas additionnels de psoriasis pustuleux (au total 4 patients, 3,7 %), 1 cas d'érythème (1 patient, 0,9 %) et un psoriasis en gouttes (1 patient, 0,9 %), ont entraîné l'arrêt du traitement.

Etude EFFISAYIL ON

A la date de l'analyse intermédiaire, le 17/02/2023, la durée médiane de traitement était de 380,4 jours dans le groupe spésolimab 300 mg Q12W et de 310,8 jours dans le groupe Q4W.

Au cours de l'étude, le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI a été de 69,6 % (16/23) dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W et de 56,7 % (59/104) dans le groupe spésolimab 300 mg Q12W.

Un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été observé chez 17,4 % et 26,9 % respectivement dans les groupes spésolimab Q4W et Q12W.

Durant la même période, le pourcentage de patients ayant eu un EIG a été de 8,7 % et 7,7 % respectivement dans les groupes spésolimab Q4W et Q12W. Aucun décès a été rapporté dans les deux groupes.

Les EI les plus fréquents ont été l'apparition de psoriasis pustuleux (14,8 %), la COVID-19 (9,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (9,4 %), une pyrexie (8,6 %), une douleur au site d'injection (7,0 %), une rhinopharyngite (6,3 %), des céphalées (6,3 %), un psoriasis (6,3 %), un prurit (5,5 %), de l'asthénie (5,5 %) et un érythème au site d'injection (5,5 %).

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les infections (33,3 %), dont l'infection des voies urinaires considérée comme grave chez 1 patient (3,2 %). Les données disponibles chez les adolescents sont limitées. Huit patients adolescents atteints de PPG âgés de 14 à 17 ans ont été inclus dans l'essai EFFISAYIL 2. Dans l'ensemble, le profil de tolérance chez les adolescents traités avec le spésolimab (n = 6) correspondait au profil de tolérance chez les adultes et aucun nouveau problème de tolérance n'a été identifié.

Le résumé des risques du PGR de SPEVIGO (spésolimab) (version 2.2, 25/07/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Infections graves ou opportunistes Réaction d'hypersensibilité systémique Tumeur maligne Neuropathie périphérique
Informations manquantes	Femmes enceintes ou allaitantes Utilisation chez les patients ayant un poids < 40 kg

A noter qu'une étude de tolérance post-autorisation (PASS) à l'initiative des autorités réglementaires (PGR) est en cours, 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 ayant une poussée de PPG traités par le spésolimab ou par d'autres traitements en pratique réelle (rapport final attendu pour le 30 septembre 2029).

3.4 Modification du parcours de soins

SPEVIGO 150 mg (spésolimab) est le 1^{er} médicament à avoir une AMM spécifique dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

SPEVIGO 150 mg (spésolimab) est administré en injection sous-cutanée avec une seringue préremplie, de façon mensuelle via 2 injections de 150 mg après une dose de charge de 4 injections de 150 mg permettant une administration en ville. Il n'est pas susceptible de modifier l'organisation des soins.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte et adolescent

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude EFFISAYIL ON NCT03886246 Etude à l'initiative du laboratoire	Etude d'extension à long terme (phase II), ouverte, pour évaluer la tolérance et l'efficacité du spésolimab chez des patients atteints de psoriasis pustuleux généralisé ayant déjà participé à une autre étude utilisant le spésolimab.	Etude en cours (fin attendue Q1 2028) Inclusions terminées

→ Dans d'autres indications

Plusieurs études sont en cours dans le syndrome de Netherton et dans le Pyoderma Gangrenosum.

4. Discussion

Le laboratoire sollicite une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour SPEVIGO 150 mg (spésolimab), solution injectable en seringue préremplie dans la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, dans une population restreinte par rapport à celle validée par l'AMM, chez les patients ayant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles.

Le spésolimab, administré en 2 injections SC de 150 mg après une dose de charge de 4 injections de 150 mg, a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase IIb randomisée, en double aveugle (EFFISAYIL 2), multicentrique, réalisée chez 123 patients adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans ayant des antécédents de poussées de PPG et avoir un score GPPGA de 0 ou 1 lors de la sélection et de la randomisation :

- sur le délai de survenue de la première poussée de PPG jusqu'à la semaine 48,
- sur le pourcentage de patients ayant au moins une poussée de PPG durant les 48 semaines.

Les patients inclus pouvaient être en cours de traitement ou non pour leur PPG par rétinoïdes et/ou méthotrexate et/ou ciclosporine. Les patients en cours de traitement devaient avoir un antécédent de poussée alors qu'ils étaient sous traitement ou après réduction ou arrêt du traitement. Les patients non traités au moment de la randomisation devaient avoir eu au moins 2 poussées d'intensité modérée à sévère au cours de l'année précédente, et si les patients avaient reçu un traitement moins de 12 semaines avant la randomisation, ils devaient avoir un antécédent de poussée sous traitement ou après réduction ou arrêt du traitement. Les patients devaient arrêter leur traitement en cours lors de la randomisation.

Au moment de la randomisation, la majorité des patients recevaient un traitement systémique pour leur PPG (74,8 %). Il s'agissait le plus souvent de l'acitrétine (40,7 %), de la ciclosporine (23,6 %) et du méthotrexate (12,2 %). Par conséquent, la majorité des patients avaient eu au moins un antécédent de poussée de PPG malgré le traitement ou après arrêt ou réduction du traitement.

Dans cette population de patients dont le PPG est mal contrôlé par les traitements systémiques disponibles, utilisés de façon empirique dans le traitement du PPG et dont on ne connaît pas les performances cliniques, le choix du placebo comme comparateur est acceptable.

La médiane de survenue d'une 1^{re} poussée de PPG (augmentation du score GPPGA d'au moins 2 points et d'un sous-score de pustulation du GPPGA ≥ 2) n'a pu être atteinte dans le groupe spésolimab après 48 semaines de traitement. Jusqu'à la semaine 48, une première poussée de PPG (selon la définition prévue au protocole) a été observée chez 3 (10,0 %) patients du groupe spésolimab 300 mg Q4W et chez 16 (51,6 %) patients du groupe placebo. A la semaine 48, la probabilité estimée d'événement a été plus faible dans le groupe spésolimab que dans le groupe placebo : 0,100 (IC_{95%} = [0,033 ; 0,279]) versus 0,516 (IC_{95%} = [0,356 ; 0,698]) avec un hazard ratio de 0,157 (IC_{95%} = [0,046 ; 0,541], $p = 0,0005$).

Pour les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés, aucune différence significative n'ayant été mise en évidence entre le spésolimab et le placebo sur le délai de survenue de la 1^{ère} aggravation du score PSS jusqu'à la semaine 48, l'analyse du dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé (délai de survenue de la première aggravation du score DLQI jusqu'à la semaine 48) n'a pu être effectuée. L'absence de données robustes de qualité de vie est regrettable compte tenu de l'impact important de la maladie sur la qualité de vie des patients atteints de PPG modéré à sévère.

Les résultats intermédiaires et exploratoires à long terme (semaine 156) de l'étude d'extension EFFISAYIL ON suggèrent un maintien de l'efficacité clinique observée à la semaine 48 dans l'étude EFFISAYIL 2 pour la prévention des poussées de PPG.

Il convient de noter que les données dans la population adolescente sont très limitées (8 patients au total dans l'étude).

On dispose des données de tolérance comparatives à 48 semaines dans l'étude EFFISAYIL 2. Les EI les plus fréquents avec le spésolimab ont été l'apparition d'un psoriasis, les infections des voies urinaires et des érythèmes au site d'injection, soit un profil de tolérance conforme au profil établi précédemment. On dispose également des résultats de tolérance de l'étude d'extension, non comparative, EFFISAYIL ON de 252 semaines qui montre un profil de tolérance cohérent avec celui observé à la semaine 48 dans l'étude EFFISAYIL 2.

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. Une étude de tolérance post-autorisation (PASS) à l'initiative des autorités réglementaires est en cours, 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 ayant une poussée de PPG traitée par le spésolimab ou par d'autres traitements en pratique réelle (rapport final attendu pour le 30 septembre 2029).

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 (spesolimab) 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 associées 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.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié pour les patients ayant une maladie réfractaire (non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles).

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitements appropriés dans l'indication considérée, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée car :

- SPEVIGO (spesolimab) représente une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité et de tolérance dans la prévention des poussées de PPG chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans en échec des traitements disponibles, en raison de la démonstration de la supériorité du spesolimab par rapport au placebo, avec une quantité d'effet importante, sur le délai de survenue d'une première nouvelle poussée de PPG chez des patients mal contrôlés par les traitements systémiques, ayant soit un antécédent d'au moins 2 poussées de PPG modérées à sévère l'année précédente, soit un antécédent de poussée sous traitement systémique ou après arrêt ou réduction de celui-ci chez les patients en cours de traitement ou traités depuis moins de 12 semaines avant la randomisation. En effet, la probabilité estimée de faire une poussée de PPG au cours des 48 semaines de l'étude a été plus faible dans le groupe spesolimab que dans le groupe placebo : 0,100 (IC_{95%} = [0,033 ; 0,279]) versus 0,516 (IC_{95%} = [0,356 ; 0,698]), une première poussée de PPG ayant

été observée chez 3 patients du groupe spésolimab (10,0 %) versus chez 16 patients du groupe placebo (51,6 %) au cours des 48 semaines de suivi.

- SPEVIGO (spésolimab) dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient.
- SPEVIGO (spésolimab) est susceptible de combler un besoin médical non couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de SPEVIGO 150 mg (spésolimab), solution injectable en seringue préremplie, dans l'indication « prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ayant une maladie réfractaire, c'est-à-dire non répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles ».

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.

→ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 1 an.