

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

spésolimab

SPEVIGO 450 mg,

solution à diluer pour perfusion

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 11 décembre 2024

- Psoriasis pustuleux généralisé (PPG)
- Adolescent
- Secteur : Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adolescents à partir de 12 ans, en monothérapie.**

Place dans la stratégie thérapeutique	Comme chez l'adulte, SPEVIGO (spésolimab) est un traitement de 1 ^{re} intention, en monothérapie, dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez les adolescents à partir de 12 ans.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans le périmètre de l'AMM.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">– d'un besoin médical non couvert dans le traitement des poussées chez l'adolescent,– de l'absence de données spécifiques chez l'adolescent à partir de 12 ans évaluant le spésolimab 450 mg en perfusion dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) ; mais de l'extrapolation à l'adolescent qui peut être faite à partir : <ul style="list-style-type: none">– des données d'efficacité chez l'adulte ayant montré la supériorité du spésolimab 450 mg (voie intraveineuse) par rapport au placebo en traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) sur la disparition complète des lésions 1 semaine après une perfusion uniquement (étude de phase II EFFISAYIL 1 chez 53 patients, randomisée, en double aveugle, multicentrique) ;– des données d'efficacité chez l'adulte et l'adolescents ayant montré la supériorité du spésolimab 150 mg toutes les 4 semaines (Q4W, voie sous-cutanée) par rapport au placebo en traitement préventif des poussées de PPG sur le

délai de survenue d'une 1^{re} poussée de PPG et sur le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée de PPG au cours des 48 semaines de l'étude (étude de phase II EFFISAYIL 2 chez 125 patients dont 23 dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W, randomisée, en double-aveugle, multicentrique) ;

- des données de l'étude EFFISAYIL ON (étude d'extension des études EFFISAYIL 1 et 2) montrant un faible pourcentage de patients ayant une poussée de PPG au cours des 156 semaines de suivi ;
- des données pharmacocinétiques montrant la cohérence des profils pharmacocinétiques entre l'adulte et l'adolescent ;
- des données de tolérance à long terme (EFFISAYIL ON) comparables à celles obtenues initialement dans le traitement des poussées chez l'adulte, sans mise en évidence d'événements indésirables particuliers chez les adolescents traités par spésolimab, marqué principalement par des infections, avec cependant des incertitudes qui persistent sur le risque de survenue d'infections graves ou opportunistes, le risque de tumeurs malignes et de neuropathies périphériques,

la Commission considère que SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle des poussées de psoriasis pustuleux généralisé de l'adolescent à partir de 12 ans.

Population cible	La population cible peut être estimée entre 3 et 5 poussées de PPG par an.
Demande de données	La Commission souhaite être destinataires des résultats finaux de l'étude EFFISAYIL ON (résultats attendus pour 2028). Sur la base de ces résultats et de tout autre donnée disponible, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Rappel des données d'efficacité et de tolérance disponibles chez l'adulte (avis du 19/04/2023)	9
3.2 Données disponibles chez l'adolescent	10
3.2.1 Synthèse des données d'efficacité	11
3.2.2 Profil de tolérance	16
3.3 Modification du parcours de soins	18
3.4 Programme d'études	18
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	21
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

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 – Décembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Précisions	<p>Il s'agit d'une extension d'indication de SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, en pédiatrie dans le « traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adolescents à partir de 12 ans, en monothérapie ».</p> <p>Une AMM avait été octroyée le 09/12/2022 chez l'adulte dans cette indication qui a fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence le 19/04/2023. Chez l'adulte, la Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une ASMR IV dans la prise en charge des poussées de PPG de l'adulte.</p> <p>Par ailleurs, la Commission avait souhaité être destinataire des résultats des études en cours : l'étude 1368-0025 (EFFISAYIL ON), l'étude 1368-0120 et l'étude de tolérance post-autorisation (PASS) dont les résultats sont attendus pour 2028. Sur la base de ces résultats attendus dans un délai maximal de 5 ans, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adolescents à partir de 12 ans, en monothérapie ». Code ORPHA : 247353
DCI (code ATC) Présentations concernées	spésolimab (L04AC22) SPEVIGO 450 mg, solution à diluer pour perfusion – 2 flacons de 450 mg/7,5 mL soit 60 mg/mL (CIP : 34009 550 924 8 3)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 09/12/2022</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : 25/09/2024</p> <ul style="list-style-type: none">– SPEVIGO 450 mg, solution pour perfusion : extension d'indication dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, en monothérapie ;– SPEVIGO 150 mg, solution injectable en seringue préremplie : extension d'indication la prévention des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans. <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> <p>Décision favorable de la Commission Européenne le 14/11/2024 pour une prolongation de l'AMM jusqu'au 19/12/2025.</p> <p>Plan de gestion des risques.</p>
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none">• Liste I

	<ul style="list-style-type: none"> • Médicament réservé à l'usage hospitalier (RH) • Prescription réservée aux spécialistes en dermatologie ou en pédiatrie
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La dose recommandée pour le traitement d'une poussée de PPG chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg est de 900 mg (deux 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.</p> <p>SPEVIGO n'a pas été étudié chez les patients pesant moins de 40 kg. D'après les modélisations et les simulations pharmacocinétiques, la dose recommandée chez les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant ≥ 30 et < 40 kg est une dose unique de 450 mg (un flacon de 450 mg) administrée en perfusion intraveineuse (voir rubrique 5.2). Si les symptômes de la poussée persistent, une dose supplémentaire de 450 mg (un flacon de 450 mg) peut être administrée 1 semaine après la première dose.</p>
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	<p>Au niveau de l'Union Européenne, SPEVIGO 450 mg (spésolimab) est pris en charge en Espagne et en Italie chez l'adulte.</p> <p>SPEVIGO 450 mg n'est encore remboursé dans aucun pays pour le traitement des poussées chez les adolescents.</p> <p>La soumission au remboursement est prévue au Royaume-Uni, aux Pays-Bas, en Espagne et en Italie.</p>
Autres indications de l'AMM	SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion est également indiqué dans : le « traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adultes, en monothérapie ».
Rappel des évaluations précédentes	<p>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 16/03/2023¹ dans l'indication suivante : « chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) en monothérapie » (indication de l'AMM).</p> <p>La Commission de la transparence (CT) a déjà évalué SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion dans cette même indication et lui a octroyé un SMR important et un ASMR IV dans la prise en charge (Avis du 19/04/2023).</p>
Évaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 27 novembre 2024. • Date d'adoption : 11 décembre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

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

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 féminine³.

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 chez l'adulte comme chez l'enfant.

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

Les facteurs déclenchants 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 prérénale)^{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}.

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.

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).

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).

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 son AMM 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'ustekinumab et l'utilisation d'un anti-IL17 (grade C).

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

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 Venereol* 2019;146:429-439

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

Dans le cadre des Journées Dermatologiques de Paris (JDP) 2022²⁰, 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).

Les données issues de l'étude non-interventionnelle SCRIPTOR²¹, réalisée par le laboratoire sur 106 patients, 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-TNF α (2,8 %), des anti-IL17 (2,0 %), des anti-IL23 (1,1 %) ainsi que des inhibiteurs du PDE4 (0,6 %).

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 à un traitement par anti-TNF ont même été décrits dans la littérature²² (Brunasso AM et al, 2010).

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

A ce jour aucun autre médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement des poussées de PPG chez l'adolescent.

NOVATREX (méthotrexate) dispose d'une AMM nationale dans le traitement du PPG mais uniquement chez l'adulte et 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 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 ses biosimilaires
 - REMSIMA SC, laboratoire Celltrion Healthcare France
 - ustekinumab (STELARA, laboratoire Janssen-Cilag)
 - anti-IL17 :
 - sécukinumab (COSENTYX, laboratoire Novartis Pharma SAS)
 - ixekizumab (TALTZ, laboratoire Lilly France)
 - brodalumab (KYNTHEUM, laboratoire Léo Pharma).
 - bimekizumab (BIMZELX, laboratoire UCB Pharma)

²⁰ 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.

²¹ 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.

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

Bien que ces traitements de fond soient utilisés en pratique, 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 rétrospectives²³ et qu'aucune étude n'a évalué le bénéfice du méthotrexate dans la prise en charge du PPG²⁴. 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^{25,26,27,28,29,30,31,32,33}.

Par conséquent, ces traitements ne peuvent être considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

La prise en charge actuelle du PPG comporte uniquement des traitements de fond de faible niveau de preuve et utilisés hors AMM. Par conséquent, dans le traitement des poussées de PPG chez l'adolescent, le besoin médical peut être considéré comme non couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Rappel des données d'efficacité et de tolérance disponibles chez l'adulte (avis du 19/04/2023)

SPEVIGO (spésolimab), administré en une perfusion intraveineuse unique (900 mg) renouvelable après 1 semaine, a démontré sa supériorité par rapport au placebo dans une étude de phase II randomisée, en double aveugle (EFFISAYIL 1), multicentrique, 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 :

²³ Zhou LL et al. Systemic Monotherapy Treatments for Generalized Pustular Psoriasis: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg* 2018;22:591-601.

²⁴ Krueger J et al. Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23: 51-64

²⁵ Wang WM et al. Biologics in the treatment of pustular psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2020;19:969-80.

²⁶ Levin EC et al. Biologic therapy in erythrodermic and pustular psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2014;13:342-354.

²⁷ Routhouska SB et al. Long-term management of generalized pustular psoriasis with infliximab: case series. *J Cutan Med Surg* 2008;12:184-8.

²⁸ 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* 2007;156:329-36.

²⁹ Adachi A et al. Case of generalized pustular psoriasis exacerbated during pregnancy, successfully treated with infliximab. *J Dermatol* 2016;43:1439-40.

³⁰ Morita A et al. Adalimumab treatment in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: results of an open-label phase 3 study. *J Dermatol* 2018;45:1371-80.

³¹ Esposito M et al. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis: a case series. *Dermatology* 2008;216:355-60.

³² 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* 2016;43:1011-7.

³³ 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* 2018;45:529-39.

- 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 uniquement des traitements de fond 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 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^{re} 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 étaient 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.

Des données de tolérance à long terme seront disponibles dans le cadre du développement clinique du spésolimab en traitement préventif des poussées (voie d'administration sous cutanée).

3.2 Données disponibles chez l'adolescent

L'évaluation de SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des poussées de PPG chez l'adolescent à partir de 12 ans, repose sur :

- les résultats de l'étude clinique de phase II EFFISAYIL 1 de supériorité versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique ayant comparé le spésolimab 900 mg en perfusion IV en dose unique au placebo IV en dose unique chez l'adulte (voir le § 3.1) dans le traitement des poussées de PPG ;
- les résultats des études cliniques réalisées chez l'adulte et l'adolescent évaluant la spécialité SPEVIGO 150 mg (spésolimab), solution injectable en seringue préremplie :
 - une étude clinique de phase IIb, de supériorité versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du spésolimab dans la prévention des poussées de PPG ;
 - une étude d'extension (en cours), non comparative, de 252 semaines (5 ans) des études de phase III EFFISAYIL 1 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.

3.2.1 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1.1 Etude EFFISAYIL 2^{34,35} ([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 semaines³⁶) 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.

Population de l'étude

Les patients inclus, âgés de 12 ans (pesant au moins 40 kg) à 75 ans, devaient avoir des antécédents de PPG, selon les critères ERASPEN³⁷, quel que soit leur statut mutationnel IL36RN, et ayant déjà eu au moins deux poussées de PPG d'intensité modérée à sévère, et avoir un score GPPGA³⁸ de 0 ou 1 lors de la sélection et de la randomisation.

Les patients devaient arrêter tout traitement systémique et topique du PPG avant ou au moment de la randomisation. Ces patients devaient avoir eu des antécédents de poussées de PPG sous traitement ou lors d'une diminution de dose ou lors de l'interruption de ce traitement concomitant.

³⁴ Morita A et al. 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;13,347–359.

³⁵ Morita A et al. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023 ;402 :1541-1551.

³⁶ Après une dose de charge pour chaque schéma posologique.

³⁷ **ERASPEN (European Rare And Severe Psoriasis Expert Network)** : réseau européen de spécialistes des formes rares et sévères de psoriasis)

³⁸ **GPPGA (Generalised 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 [absence de lésion cutanée] à 4 [atteinte sévère].

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-cutanée³⁹ ;
- **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-cutanée³⁹ ;
- **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^{re} administration de 900 mg de spésolimab par voie IV si l'un des critères suivants étaient satisfaits :

- pour les patients avec un score GPPGA ≥ 3 et un sous-score de pustulation du GPPGA ≥ 2 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 GPPGA⁴⁰ 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 :

³⁹ 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.

⁴⁰ **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]).

- 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,
- Délai de survenue de la première aggravation au score PSS⁴¹ jusqu'à la semaine 48, définie par une augmentation de 4 points par rapport l'inclusion⁴²,
- Délai de survenue de la première aggravation au score DLQI⁴³ jusqu'à la semaine 48, définie par une augmentation de 4 points par rapport l'inclusion⁴²,
- 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

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 (schéma posologique validé par l'AMM),
- 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. La population de l'étude comptait 8 patients adolescents (6,5 % ; 2 dans chaque groupe de traitement).

La plupart des patients ont été diagnostiqués d'un PPG depuis plus de 10 ans (35,8 %) et ont eu 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

⁴¹ **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.

⁴² 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.

⁴³ **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.

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 de faire un 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 délai jusqu'à survenue d'un premier événement de poussée de PPG au 10^e percentile 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. Après 4 semaines, aucune poussée de PPG n'a été signalée dans le groupe spésolimab à dose élevée (voir Figure 1).

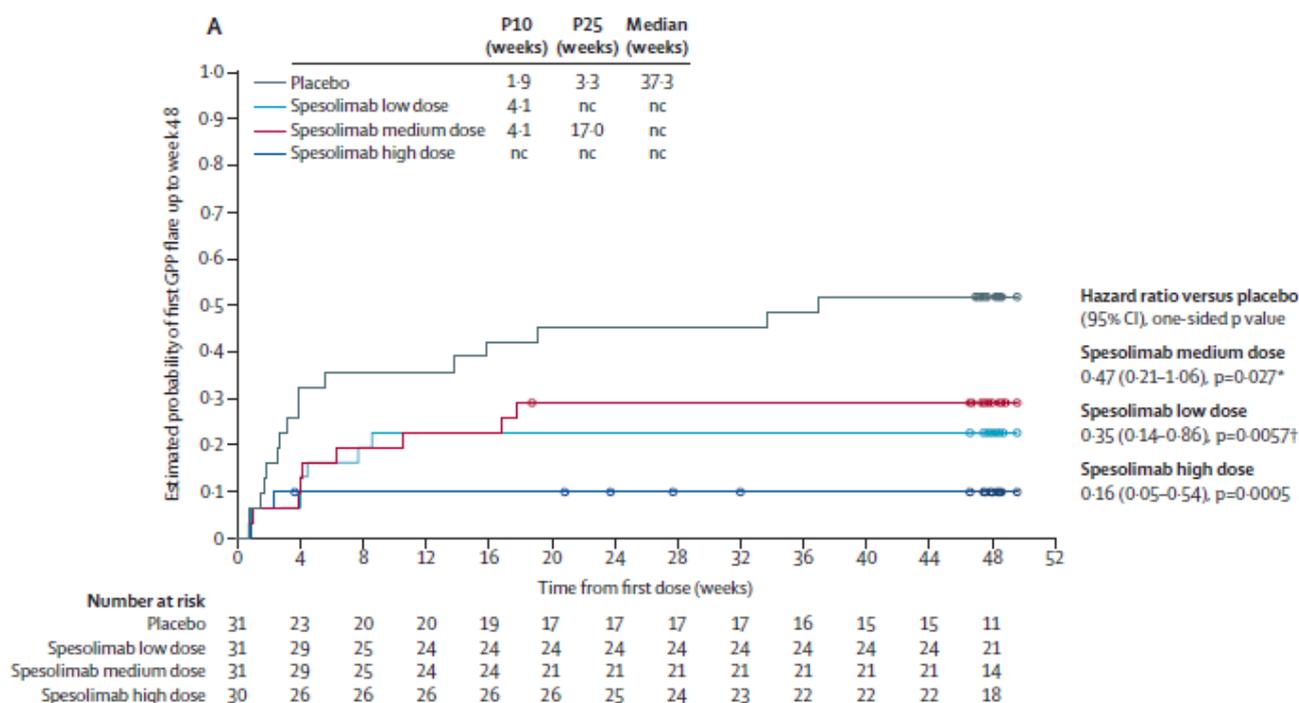


Figure 1 : Délai de survenue d'une 1^{re} poussée de PPG (courbe de Kaplan-Meier)

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 %⁴⁴ versus 51,6 %, soit une différence absolue ajustée du risque de 39 % en faveur du spésolimab (IC_{95%} = [15,9 ; 62,1] ; p = 0,001345).

⁴⁴ 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.

⁴⁵ testé au seuil de significativité de 0,00625, comme prévu dans le cadre de la procédure de Hochberg tronquée.

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.

3.2.1.2 Etude EFFISAYIL ON

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 1⁴⁶ 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 (1er 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.

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 phases 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 des études EFFISAYIL 1 ou 2 respectives. 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 PPG⁴⁷ 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.

⁴⁶ 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.

⁴⁷ 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.

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 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.

3.2.1.3 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 être tirée des résultats.

3.2.2 Profil de tolérance

3.2.2.1 Données issues des études cliniques

– 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 (4/30 soit 13,3 % dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W versus 3/30 soit 10,0 % dans le groupe placebo), les infections des voies urinaires (4/30 soit 13,3 % versus 0 % dans le groupe placebo) et un érythème au site d'injection (5/30 soit 16,7 % versus 1/30 soit 3,3 % dans le groupe placebo). 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 les plus

fréquents ont été le psoriasis pustuleux dans le groupe spésolimab 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 similaire 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 poussée⁴⁸, 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).

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 %) 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 a été 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 %).

3.2.2.2 Mentions du RCP

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.

⁴⁸ 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.

Les données cliniques concernant l'utilisation concomitante d'autres traitements du PPG avec le spésolimab sont limitées. Le spésolimab ne doit pas être utilisé avec d'autres traitements du PPG, tels que les immunosuppresseurs systémiques, pour traiter une poussée.

3.2.2.3 Plan de gestion des risques

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 (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).

3.3 Modification du parcours de soins

SPEVIGO 450 mg (spésolimab) est le 1er médicament à avoir une AMM spécifique dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez l'adolescents à partir de 12 ans.

SPEVIGO 450 mg (spésolimab) s'administre en injection intraveineuse en dose unique, éventuellement renouvelée après une semaine de traitement en fonction de la réponse au traitement ; cependant, l'administration en perfusion intraveineuse nécessite une hospitalisation.

3.4 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 sécurité 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 demande l'inscription de SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) chez les adolescents à partir de 12 ans.

Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement avec cette spécialité dans cette indication. L'AMM de SPEVIGO 450 mg chez l'adolescent dans le traitement des poussées a été obtenu à partir de l'extrapolation des données cliniques dans le traitement des poussées chez l'adulte et dans la prévention des poussées chez l'adulte et l'adolescent, à savoir :

- une étude clinique de phase II (EFFISAYIL 1) versus placebo chez l'adulte (n = 53) dans le traitement des poussées de PPG (spésolimab en perfusion IV) ;
- une étude clinique de phase IIb (EFFISAYIL 2) versus placebo chez l'adulte et l'adolescent (n = 123), en traitement préventif des poussées (spésolimab en injection SC) ;
- une phase d'extension des études EFFISAYL 1 et 2 (EFFISAYL ON) au cours de laquelle les patients adultes et adolescents (125 patients dont 23 dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W, posologie retenue par l'AMM) ont reçu un traitement d'entretien par spésolimab en injection SC.

Il convient de noter que les études pharmacocinétiques ont montré que les profils pharmacocinétiques chez l'adulte et l'adolescent étaient cohérents, toutefois, des données modélisées ont montré qu'une adaptation posologique était nécessaire en dessous de 40 kg pour éviter une surexposition dans cette tranche d'âge⁴⁹.

On dispose uniquement des données versus placebo en traitement ou en prévention des poussées, toutefois, dans la mesure où les traitements de fond actuellement utilisés reposent sur un très faible niveau de preuve, et compte tenu du nombre restreint d'alternatives dans la population pédiatrique par rapport à la population adulte (ciclosporine recommandée en 1^{re} intention mais dont l'AMM limite l'utilisation à partir de 16 ans, AMM du méthotrexate uniquement chez l'adulte, effets tératogène de l'acitrétine impliquant une contraception et une surveillance étroite) le choix du placebo comme comparateur est acceptable.

L'étude EFFISAYIL 1 réalisée chez l'adulte a été rappelée au chapitre 3.1. Sur la base de cette étude, la Commission avait considéré que le service médical rendu par SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion était important chez l'adulte dans le traitement des poussées de PPG.

L'étude EFFISAYIL 2, randomisée, en double-aveugle, multicentrique a comparé le spésolimab (2 injections SC de 150 mg après une dose de charge de 4 injections de 150 mg) au placebo. Le spésolimab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur le délai de survenue d'une 1^{re} poussée et sur le pourcentage de patients ayant au moins une poussée de PPG durant les 48 semaines.

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 de faire un 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).

⁴⁹ EMEA Assessment report (25 July 2024) : [Spevigo, INN-spesolimab](#)

Le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée de PPG jusqu'à la semaine 48 (1^{er} critère de jugement secondaire hiérarchisé) a été de 12,7 % dans le groupe spésolimab 300 Q4W et de 51,6 % dans le groupe placebo, soit une différence de -39,0 % ($p = 0,0013$).

En ce qui concerne les autres critères de jugements 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^{re} aggravation du score PSS jusqu'à la semaine 48, l'analyse du dernier critère de jugement secondaire hiérarchisés (délai de survenue de la première aggravation du score DLQI jusqu'à la semaine 48) n'a pu être effectué. L'absence de données robuste 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 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).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance chez l'adulte dans le traitement des poussées de PPG, des données d'efficacité et de tolérance chez l'adulte et l'adolescent dans la prévention des poussées de PPG, des profils pharmacocinétiques chez l'adulte et l'adolescent qui se superposent, impliquant un ajustement posologique uniquement chez les patients de moins de 40 kg, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité. L'impact sur la mortalité et la qualité de vie n'est pas démontré à ce jour.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Comme chez l'adulte, SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion est un traitement de 1^{re} intention, en monothérapie, dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez les adolescents à partir de 12 ans.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre de l'AMM.

5.3 Service Médical Rendu

- 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 décès.
- SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion est médicament à visée symptomatique suspensive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Comme chez l'adulte, il s'agit d'un traitement de 1^{re} intention, en monothérapie, dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez les adolescents à partir de 12 ans.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence,
- du besoin médical non couvert,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité,
 - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ou son entourage,

SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication du traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé chez l'adolescent à partir de 12 ans, en monothérapie.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'un besoin médical non couvert dans le traitement des poussées chez l'adolescent,
- de l'absence de données spécifiques chez l'adolescent à partir de 12 ans évaluant le spésolimab 450 mg (voie intraveineuse) dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) ;

mais de l'extrapolation à l'adolescent qui peut être faite à partir :

- des données d'efficacité chez l'adulte ayant montré la supériorité du spésolimab 450 mg (voie intraveineuse) par rapport au placebo en traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG) sur la disparition complète des lésions 1 semaine après une perfusion uniquement (étude de phase II EFFISAYIL 1 chez 53 patients, randomisée, en double aveugle, multicentrique) ;
- des données d'efficacité chez l'adulte et l'adolescents ayant montré la supériorité du spésolimab 150 mg toutes les 4 semaines (Q4W, voie sous-cutanée) par rapport au placebo en traitement préventif des poussées de PPG sur le délai de survenue d'une 1^{re} poussée de PPG et sur le pourcentage de patients ayant eu au moins une poussée de PPG au cours des 48 semaines de l'étude (étude de phase II EFFISAYIL 2 chez 125 patients dont 23 dans le groupe spésolimab 300 mg Q4W, randomisée, en double-aveugle, multicentrique) ;
- des données de l'étude EFFISAYIL ON (étude d'extension des études EFFISAYIL 1 et 2) montrant un faible pourcentage de patients ayant une poussée de PPG au cours des 156 semaines de suivi ;
- des données pharmacocinétiques montrant la cohérence des profils pharmacocinétiques entre l'adulte et l'adolescent ;
- des données de tolérance à long terme (EFFISAYIL ON) comparables à celles obtenues initialement dans le traitement des poussées chez l'adulte, sans mise en évidence d'événements indésirables particuliers chez les adolescents traités par spésolimab, marqué principalement par des infections, avec cependant des incertitudes qui persistent sur le risque de survenue d'infections graves ou opportunistes, le risque de tumeurs malignes et de neuropathies périphériques,

la Commission considère que SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge actuelle des poussées de psoriasis pustuleux généralisé de l'adolescent à partir de 12 ans.

5.5 Population cible

Selon l'étude réalisée sur le SNDS^{16,17}, un total de 26 patients âgés de 12 à 17 ans étaient atteints de PPG en France en 2023. Selon cette même étude, le taux de poussées de PPG chez les patients atteints de PPG est compris entre 0,11 et 0,20 poussée/an.

La population cible de SPEVIGO (spésolimab) 450 mg, solution à diluer pour perfusion, peut être estimée entre 3 et 5 poussées de PPG par an.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats finaux de l'étude EFFISAYIL ON (résultats attendus pour 2028).

Sur la base de ces résultats et de tout autre donnée disponible, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer le médicament.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication et la posologie.