

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-198/V1/07112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de espesolimab (Spevigo®) para el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con psoriasis pustulosa generalizada como monoterapia

Fecha de publicación: 07 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Espesolimab (Spevigo®) (27).....	3
Farmacología (27).....	3
Eficacia (27,28,29,30,31).....	3
Resultados (población NRI - imputación de falta de respuesta para cualquier dato faltante n=53).....	6
Subgrupos.....	8
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	8
Evaluaciones por otros organismos.....	8
Seguridad (28,29,30,31).....	9
Valoración del beneficio clínico.....	9
Discusión.....	10
Conclusión.....	11
Grupo de expertos.....	13
Anexo.....	14
Referencias.....	17

Introducción

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad multisistémica grave caracterizada por la erupción repentina y generalizada de pústulas superficiales estériles (1,2). Puede o no estar precedida por una historia de psoriasis en placas, y las complicaciones sistémicas de la PPG, cuando están presentes, pueden ser potencialmente mortales, especialmente en pacientes mayores. Aunque los niños y los bebés pueden verse afectados por la PPG, los casos suelen ocurrir en adultos (3). Los pacientes presentan pústulas estériles de 2-3 mm sobre la piel dolorosa y eritematosa, puede acompañarse de fiebre alta, malestar, leucocitosis neutrofílica, niveles elevados de proteína C reactiva y eosinofilia (1,4). Además, la PPG puede presentar manifestaciones extracutáneas, como colestasis, colangitis, artritis, neumonitis intersticial, lesiones orales, insuficiencia renal aguda, otitis media, infecciones bacterianas de la



piel, insuficiencia cardíaca y anomalías en la función hepática (2,5,6,7,8,9,10,11,12). La PPG puede clasificarse en los siguientes subtipos: PPG aguda (variante de von Zumbusch), psoriasis pustulosa del embarazo y psoriasis pustulosa infantil/juvenil (13).

A nivel europeo, la Red Europea de Expertos en Psoriasis Rara y Grave (ERASPEN) ha elaborado un consenso para la definición de la PPG (2).

Los criterios diagnósticos de PPG, según ERASPEN, son la aparición de pústulas primarias, estériles y visibles macroscópicamente en zonas de piel no acral que pueden manifestarse (2):

1. Con o sin inflamación sistémica.
2. Con o sin psoriasis vulgaris.
3. De manera recidivante (> 1 episodio) o persistente (> 3 meses).

La etiología de la PPG no es del todo conocida. El análisis de 5.249 pacientes con diversas formas de psoriasis pustulosa reveló que las mutaciones en IL36RN son la anomalía genética más frecuentes (14). Además, se identificaron otros genes implicados en las vías proinflamatorias, como CARD14 y APIS3 (15,16,17). Sin embargo, las mutaciones de estos 3 genes representan menos del 30% de los casos de PPG, por lo que la variante genética en la mayoría de los pacientes sigue siendo desconocida (18).

Los niveles de expresión de IL-1 β , IL-1RN, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ e IL-36Ra aumentan en la PPG y en la psoriasis en placas en comparación con la piel normal, siendo más intensos en la forma pustulosa. La señalización aumentada para IL-1 e IL-36 en PPG está relacionada con un aumento significativo en la expresión de sustancias quimiotácticas para neutrófilos (CXCL1, CXCL2 y CXCL8) (19).

La PPG es una enfermedad que tiene una evolución variable en cada paciente y puede presentar recaídas años después del diagnóstico inicial (14). Los factores que pueden desencadenar los brotes incluyen infecciones, el embarazo y la retirada de corticosteroides, entre otros (20). Aunque la mayoría de los pacientes con PPG tienen un buen pronóstico si reciben tratamiento a tiempo, se ha observado que los pacientes mayores pueden tener peores resultados (21). Además, alrededor de un tercio de los pacientes con PPG también pueden desarrollar artritis, afectando principalmente a las articulaciones interfalángicas distales y, en algunos casos, a las sacroilíacas (22,23).

Debido a que la PPG es una enfermedad rara, la conciencia clínica sobre la misma es limitada y el diagnóstico inexacto plantea desafíos a la hora de estimar su prevalencia. Teniendo en cuenta la evidencia disponible, la comprensión de la PPG es que afecta a todas las poblaciones, pero su prevalencia varía según la región geográfica y la etnia. Existe una gran variabilidad tanto a nivel global como regional en la prevalencia de la PPG según se describe en la literatura científica. La interpretación de los datos disponibles se dificulta debido a las diferentes metodologías, poblaciones y definiciones de PPG utilizadas en los diversos estudios, así como la falta de inclusión o diferenciación de la pustulosis palmoplantar. La prevalencia en Japón es de 7,46 por millón de personas, en Francia ha sido estimada en 1,76 por millón de personas (24).

El primer estudio epidemiológico a nivel nacional en España reveló que durante el periodo comprendido entre 2016 y 2020, 744 pacientes con un diagnóstico principal de PPG fueron hospitalizados en España. Los pacientes hospitalizados con PPG tenían una edad media de 62,2 años, hubo una proporción de ingresos en la unidad de cuidados intensivos del 6,1% y una mortalidad del 4,8%. La tasa de incidencia global de PPG en el periodo de estudio fue de 3,18 casos nuevos hospitalizados por 1.000.000 de personas-año. Además, se observó una distribución territorial heterogénea de las hospitalizaciones por PPG en España, con mayores tasas en la región noroeste del país (25).

La PPG se ha considerado una variante de la psoriasis en placas, pero la evidencia reciente sugiere que es una entidad clínica distinta que requiere un diagnóstico separado (2).



La PPG no cuenta con un tratamiento estándar y se sigue la guía de tratamiento de la psoriasis en placas. Hasta la fecha, en Europa no se han autorizado terapias farmacológicas específicas para tratar la PPG, pero se utilizan retinoides orales, ciclosporina, metotrexato o agentes biológicos autorizados para la psoriasis en placas con una velocidad rápida de acción. Sin embargo, algunos biológicos inhibidores de TNF- α han notificado la inducción paradójica de PPG (26). Actualmente, la elección de tratamientos para la PPG es limitada.

Espesolimab (Spevigo®) (27)

Espesolimab está autorizado para el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con PPG como monoterapia.

Se presenta como concentrado para solución para perfusión, cada vial contiene 450 mg de espesolimab en 7,5 ml.

La dosis recomendada es una dosis única de 900 mg (2 viales de 450 mg) administrada en forma de perfusión intravenosa. Si los síntomas del brote persisten, se puede administrar otra dosis de 900 mg una semana después de la dosis inicial.

Farmacología (27)

Espesolimab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) humanizado que bloquea la señalización del receptor de la IL36 (IL36R) humano. La unión de espesolimab al IL36R impide su activación subsiguiente por ligandos análogos (IL36 α , β y γ) y la activación anterógrada de vías proinflamatorias.

Eficacia (27,28,29,30,31)

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de espesolimab en el tratamiento de adultos con brotes de PPG se evaluó en el ensayo clínico Effisayil 1 (1368-0013). Es un estudio de fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico e internacional.

Los principales criterios de inclusión para participar en el estudio fueron:

- Pacientes con una puntuación total de la Evaluación Global de la Psoriasis Pustulosa Generalizada por el Médico (GPPGA, por sus siglas en inglés, Generalized pustular psoriasis physical global assessment) de 0 o 1 y un historial conocido y documentado de PPG según los criterios de la Red Europea de Expertos en Psoriasis Rara y Severa (ERASPEN)², independientemente del estado de mutación de IL36RN, y además con evidencia previa de fiebre y/o astenia y/o mialgia, y /o proteína C reactiva elevada, y/o leucocitosis con neutrofilia en sangre periférica (por encima del límite superior normal, LSN)
- Pacientes con un brote de intensidad moderada a grave que cumpla con los criterios (ERASPEN) de PPG con antecedentes conocidos y documentados de PPG independientemente del estado de mutación de IL36RN, con evidencia previa de fiebre y/o astenia, y/o mialgia, y/o proteína C reactiva elevada, y/o leucocitosis con neutrofilia en sangre periférica (por encima del LSN)
- Pacientes que experimentaron su primer episodio de un brote de PPG de intensidad moderada a grave con evidencia de fiebre, y/o astenia, y/o mialgia, y/o proteína C reactiva elevada, y/o leucocitosis con neutrofilia en sangre periférica (por encima del LSN). Para estos pacientes, el diagnóstico tuvo que ser confirmado retrospectivamente por un experto/comité central externo.
- Hombre o mujeres, de 18 a 75 años en el momento del reclutamiento.

La GPPGA se basa en la evaluación clínica de las lesiones cutáneas. Es una evaluación de lesiones psoriásicas realizada por el médico, que ha sido adaptada para la evaluación de pacientes con PPG. El investigador (o personal cualificado del centro) puntúa el eritema, las pústulas y la descamación de todas las lesiones psoriásicas de 0 a 4. Cada

componente se puntúa por separado, se calcula el promedio y se determina el GPPGA final a partir de esta puntuación compuesta (puntuación media compuesta = (eritema + pústulas + descamación) /3. Una puntuación total de la GPPGA de 0 significa 0 para los tres componentes, una puntuación de 1 significa de 0 a <1,5, una puntuación de 2 significa de 1,5 a <2,5, una puntuación de 3 significa de 2,5 a <3,5, y una puntuación de 4 significa $\geq 3,5$). Una puntuación más baja indica una menor gravedad, siendo 0 equivalente a 'sin lesiones' y 1 a 'casi sin lesiones'. Para obtener una puntuación de 0 o 1, el paciente debe estar afebril además de cumplir la puntuación de la GPPGA.

Los principales criterios de exclusión para participar en el estudio fueron:

- Pacientes con síndrome SAPHO (Sinovitis-acné-pustulosis-hiperostosis-osteítis).
- Pacientes con psoriasis vulgar eritrodérmica primaria.
- Pacientes con psoriasis vulgar en placa primaria sin presencia de pústulas o con pústulas restringidas a placas psoriásicas.
- Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) desencadenada por fármacos.
- Brote de PPG que ponga en peligro la vida o que requiera tratamiento en cuidados intensivos, según el criterio del investigador. Las complicaciones potencialmente mortales incluyen principalmente, pero no se limitan a, shock cardiovascular/impulsado por citocinas, síndrome de dificultad pulmonar o insuficiencia renal.
- Enfermedad hepática grave, progresiva o no controlada, definida como una elevación de AST o ALT o fosfatasa alcalina >3 veces el LSN, o una elevación de >2 veces el LSN en la bilirrubina total.
- Tener riesgo de complicaciones en caso de infección o tener infección crónica relevante o aguda de VIH, hepatitis o tuberculosis.
- Tratamiento previo con inhibidores de IL36R.

En cuanto a los datos demográficos de la población del estudio y las características de la enfermedad, el 68% eran mujeres, el 55% eran de raza asiática, la edad media fue de 43 años, siendo un 75% de los pacientes menores de 50 años. La media del índice de masa corporal (IMC) fue de 27 kg/m². En cuanto a la puntuación total GPPGA, el 81% tenía una puntuación de 3 y un 19% una puntuación de 4. Respecto a la subpuntuación de pustulación del GPPGA, el 21% tenía una subpuntuación de 2, un 43% tenía una subpuntuación de 3 y un 36% tenía una subpuntuación de 4. Finalmente, se encontró que el 69% no presentaba mutación en el IL36RN.

En general, las características demográficas y de la enfermedad se distribuyeron de manera equilibrada entre ambos brazos. Sin embargo, se identificaron desequilibrios en cuanto al género y la edad: el grupo que recibió placebo tuvo una proporción significativamente mayor de mujeres (83%) en comparación con el grupo que recibió espesolimab (60%). Además, en relación con la raza, la proporción de pacientes asiáticos fue mayor en el grupo de placebo (72%) en comparación con el grupo de espesolimab (46%).

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir una dosis intravenosa (i.v.) única de 900 mg de espesolimab (n=35) o placebo (n=18) en el día 1 (semana 1).

El tratamiento se iniciaba inmediatamente y los pacientes fueron aleatorizados si tenían un brote de PPG de intensidad de moderada a grave, definido por una puntuación total del GPPGA (escala que varía entre 0 [sin lesiones] y 4 [grave]) de al menos 3 (moderada), la presencia de pústulas activas (de nueva aparición o empeoramiento de las pústulas), una subpuntuación de pustulación del GPPGA de al menos 2 (leve), al menos el 5 % de la superficie corporal cubierta con eritema y pústulas.

En la primera semana del estudio, si la gravedad y progresión de la enfermedad empeoraban (definido como empeoramiento del estado clínico o síntomas cutáneos y/o sistémicos de PPG), el investigador podía tratar al paciente

con un tratamiento estándar de su elección (medicamento de escape). Si la enfermedad se mantenía estable, se recomendaba esperar hasta la visita de evaluación de la variable principal (Semana 1/Día 8) antes de prescribir un medicamento de escape, ya que existía la opción de recibir espesolimab de modo abierto en este momento. Si se administraba un medicamento de escape durante la primera semana, el paciente no era elegible para recibir un tratamiento con una dosis única de espesolimab de modo abierto en el día 8.

En el día 8, los pacientes que no habían recibido tratamiento de escape y que tenían una puntuación total del GPPGA ≥ 2 y una subpuntuación de pustulación del GPPGA de ≥ 2 eran elegibles para recibir tratamiento con una sola dosis i.v. abierta de 900 mg de espesolimab. Por lo tanto, esta fue una segunda dosis i.v. de espesolimab para aquellos pacientes inicialmente asignados al grupo de espesolimab y una primera dosis i.v. de espesolimab para aquellos del grupo de placebo.

Durante el estudio, en el caso de que un paciente que había respondido positivamente previamente (es decir, con una puntuación total del GPPGA de 0 o 1) experimentara una recurrencia de un brote de PPG, definido como un aumento de al menos 2 puntos tanto en la puntuación total del GPPGA como en el componente pustular del GPPGA, después de la primera semana / el octavo día, se le podría administrar un tratamiento de rescate. Este tratamiento consistía en una única dosis intravenosa de 900 mg de espesolimab y podía ser administrado en cualquier momento desde el día 8 hasta la semana 12. Se permitía únicamente una dosis de rescate con espesolimab por cada recurrencia del brote. Los brotes posteriores debían tratarse con tratamiento de escape a discreción del investigador. Por lo tanto, los pacientes podrían ser tratados con una o dos dosis por brote y, en el caso de presentar otro brote durante el estudio, se podía recibir otra dosis adicional de espesolimab. El seguimiento continuó hasta la semana 12 para ambos grupos.

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 (que indica la ausencia total de pústulas visibles) en la semana 1 tras el tratamiento.

La variable secundaria clave del estudio fue la proporción de pacientes con una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (piel sin lesiones o casi sin lesiones) en la semana 1.

Otras variables secundarias, todas medidas en la semana 1 y 4, fueron:

- Proporción de pacientes que alcanzan al menos un GPPASI 75. (GPPASI es una adaptación a la PPG del índice de la severidad del área de Psoriasis (PASI, Psoriasis Area and Severity Index, por sus siglas en inglés), combina la valoración de la severidad de lesiones y el área afectada en una sola cifra entre los valores de 0 [ninguna enfermedad] a 72 [máxima gravedad]).
- Cambio desde el inicio en la puntuación de la escala analógica visual del dolor (VAS, Pain Visual Analog Scale, por sus siglas en inglés). Escala: 0 sin dolor; 100 máximo dolor imaginable.
- Cambio desde el inicio en la puntuación de la escala de síntomas de psoriasis (PSS, Psoriasis Symptom Scale, por sus siglas en inglés). PSS es un resultado comunicado por los pacientes que evalúa la gravedad de los síntomas de la psoriasis.
- Cambio desde el inicio en la Escala de Evaluación Funcional de Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, por sus siglas en inglés). Escala: 0 fatiga extrema, 52 sin fatiga.

Se estimó que una muestra de 51 pacientes tendría una potencia del 90% o más para detectar cualquier diferencia entre espesolimab y placebo en la variable principal y secundaria clave. Se asumió una respuesta esperada de 0,6 y 0,1, respectivamente, y una tasa de error tipo I unilateral menor a 0,025, lo que equivale a una tasa de error tipo I bilateral menor a 0,05.

Se llevó a cabo un control de la multiplicidad mediante la evaluación jerárquica de las variables, comenzando con la variable principal y luego continuando con la variable secundaria clave y el resto de las variables secundarias, siguiendo el orden descrito previamente.

Un total de 53 pacientes fueron incluidos en el ensayo, de los cuales 35 fueron asignados al grupo de espesolimab y 18 al grupo de placebo. Del grupo inicial de 35 pacientes que se asignaron al brazo de espesolimab, 2 requirieron tratamiento de escape antes del día 8, 34 pacientes (97,1%) completaron la semana 1. De estos 34 pacientes, 32 (91,4%) completaron el periodo de seguimiento de 12 semanas. Durante este periodo, 12 pacientes recibieron espesolimab en el día 8, 4 recibieron tratamiento de rescate con espesolimab después del día 8 y 4 recibieron tratamiento de escape. Finalmente, 27 (77,1%) pacientes continuaron en el periodo extendido abierto (OLE).

Del mismo modo, de 18 pacientes que se asignaron al brazo de placebo, 1 requirió tratamiento de escape, ninguno abandonó el estudio en la semana 1. De estos 18 pacientes, 17 (94,4%) completaron el periodo de seguimiento de 12 semanas. Durante este periodo, 15 pacientes recibieron espesolimab en el día 8, 2 recibieron tratamiento de rescate con espesolimab después del día 8 y 4 recibieron tratamiento de escape. Finalmente, 12 (66,6%) pacientes continuaron en el OLE.

Resultados (población NRI - imputación de falta de respuesta para cualquier dato faltante n=53)

Al comienzo del estudio, el 46% de los pacientes que recibieron espesolimab y el 39% del grupo placebo, presentaron una subpuntuación de pustulación del GPPGA con un valor de 3. Asimismo, el 37% y el 33% de los grupos respectivos, presentaban una subpuntuación de pustulación del GPPGA con un valor de 4.

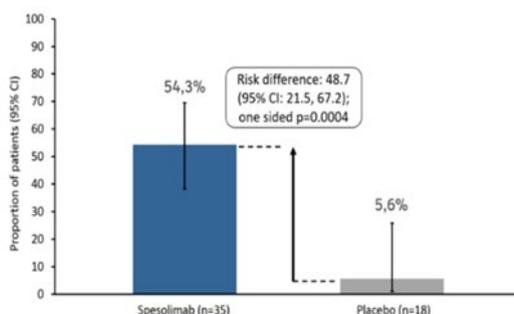
Para la variable principal, al final de la semana 1, el 54% (19 de 35) de los pacientes en el grupo de espesolimab obtuvieron una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0, en comparación con el 6% (1 de 18) en el grupo de placebo; una diferencia del 49% (IC95%: 21 a 67; p=0,0004). Véase la figura 1 del informe y la tabla 1 del anexo.

La proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 a lo largo del tiempo hasta la semana 1 se presenta en la Figura 2.

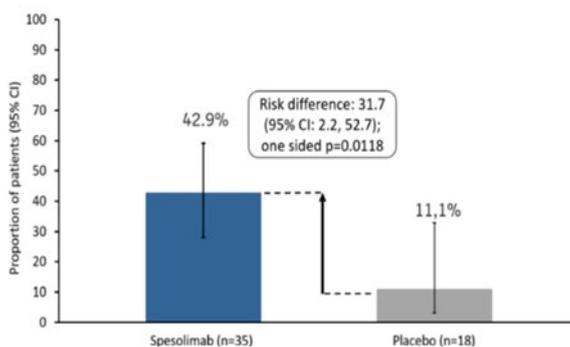
La variable secundaria clave mostró que el 43% (15 de 35) de los pacientes tratados con espesolimab obtuvieron una puntuación total del GPPGA de 0 o 1, mientras que solo el 11% (2 de 18) de los pacientes en el grupo de placebo alcanzaron dicha puntuación, una diferencia del 32% (IC95%, 2 a 53; p = 0,02). Véase la figura 1 del informe y la tabla 1 del anexo.

Figura 1. Resultados de la variable principal y secundaria clave en el estudio Effisayil 1.

Variable principal: proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 en la semana 1 tras el tratamiento.

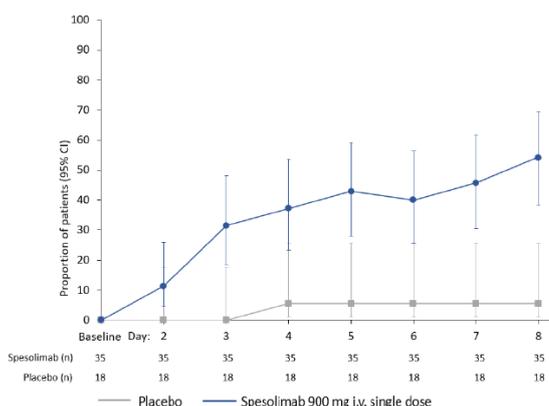


Variable secundaria clave: proporción de pacientes con una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 en la semana 1.



El denominador de porcentajes y proporciones es el número de pacientes en el conjunto de análisis. Los IC del 95 % se calculan utilizando el método de Wilson. EN = cualquier valor posterior a la medicación de escape representa una falta de respuesta; NRI = imputación de falta de respuesta para cualquier dato faltante.

Figura 2. Proporción de pacientes (IC95%) con una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 a lo largo del tiempo hasta la semana 1 en el estudio Effisayil 1.



En cuanto a otras variables secundarias evaluadas en la semana 4, la proporción de pacientes con un GPPASI 75, así como el cambio en la puntuación VAS, en la escala PSS y en la FACIT, mostraron resultados estadísticamente significativos a favor de espesolimab (Véase la tabla 2 del anexo).

Respecto al mantenimiento de la eficacia hasta la semana 12, en relación con la variable principal y la variable secundaria clave, se observó que entre los 23 pacientes asignados a espesolimab que recibieron una única dosis i.v. de 900 mg en el día 1, 15 pacientes (65,2%) tuvieron una eliminación completa de pústulas y 14 pacientes (60,9%) tuvieron una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 en la semana 12 (véase la figura 1 del anexo). De los 35 pacientes asignados al grupo de espesolimab que recibieron hasta 2 dosis i.v. de espesolimab (Día 1 ± Día 8), 21 pacientes (60,0%) lograron una eliminación completa de pústulas y una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 en la semana 12 (véase la figura 2 del anexo).

Para todos los pacientes aleatorizados (principio de intención de tratar), los resultados se muestran en la figura 3 del anexo. En el grupo de placebo, se observó una respuesta rápida al tratamiento con espesolimab sin enmascaramiento en el día 8, que fue utilizado por 15 pacientes (83,3%) asignados inicialmente al grupo placebo. A partir de la semana 2, las 2 curvas convergen y permanecen en el mismo rango hasta la semana 12.

Subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos predefinidos para la variable principal y secundaria clave, estos subgrupos se basan en el sexo, la raza, el índice de masa corporal (IMC), la subpuntuación de pustulación del GPPGA al inicio, la puntuación total del GPPGA al inicio, la presencia de psoriasis en placas al inicio, el tratamiento previo antes de la aleatorización, la puntuación de gravedad JDA PPG al inicio y el estado de mutación en IL-36RN (véase la figura 4 del anexo).

En general, los resultados fueron consistentes en todos los subgrupos analizados tanto para la subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 como para la puntuación total del GPPGA de 0 o 1 en la semana 1. Sin embargo, algunos grupos eran muy pequeños, lo que resultó en intervalos de confianza amplios. En cuanto al estado de mutación en IL-36RN, el análisis de subgrupos también mostró resultados consistentes.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

El estudio Effisayil 1 presenta limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, la naturaleza episódica y variable en gravedad de los brotes de PPG presenta desafíos en el diseño del estudio, ya que no es seguro ni razonable continuar administrando placebo durante más de una semana o un período igualmente breve una vez que ha ocurrido un brote. Además, el curso clínico de esta enfermedad puede variar significativamente de manera interindividual e intraindividual debido a que puede haber brotes recurrentes, intermitentes o persistentes, lo que dificulta la evaluación del efecto del tratamiento.

Otra limitación importante es que el período de tratamiento aleatorizado doble ciego comparado con placebo fue breve, y la mayoría de los pacientes del grupo placebo recibieron espesolimab después de la primera semana. Por lo tanto, no fue posible comparar el efecto de espesolimab frente al placebo después de la primera semana del estudio. Además, el número de pacientes en el estudio es relativamente bajo y hubo desequilibrios en los grupos en términos de sexo, raza y respecto a la puntuación GPPASI inicial. Debido al tamaño reducido de la población del estudio, algunos subgrupos fueron muy pequeños, lo que resultó en intervalos de confianza amplios. Además, habría que señalar que no se especificó el tratamiento de escape utilizado en la primera semana de tratamiento, que quedó a criterio del investigador.

Respecto a la validez externa del estudio, es relevante señalar que, considerando la puntuación de GPPGA como referencia, la población examinada se compone principalmente de pacientes que padecen un brote moderado de PPG. En concreto, menos del 20% de los participantes del estudio experimentan un brote grave.

Además, no se incluyeron pacientes con un brote de intensidad leve y se excluyeron los pacientes con un brote de intensidad muy grave que pusiera en peligro la vida o que requiriera cuidados intensivos. Por último, los pacientes mayores de 65 años estuvieron muy poco representados en el estudio, solo 2 fueron incluidos.

Existe una guía de la EMA para la evaluación de medicamentos para el tratamiento de la psoriasis, la cual se enfoca principalmente en tratamientos tópicos y sistémicos para la psoriasis en placa crónica (32). No obstante, algunos principios de esta guía se pueden extrapolar y aplicar para la evaluación de formas graves de psoriasis como la PPG. En este sentido, el estudio Effisayil 1 ha seguido las principales recomendaciones de la guía en la evaluación de espesolimab para el tratamiento de la PPG.

Evaluaciones por otros organismos

En el momento de la elaboración de este informe de posicionamiento terapéutico, no se han encontrado evaluaciones de otros organismos sobre el uso de espesolimab en el tratamiento de los brotes de PPG en pacientes adultos.

Seguridad (28,29,30,31)

El análisis comparativo de eventos adversos (EA) para los brazos de espesolimab y placebo del estudio Effisayil 1 solo consideró la primera semana, ya que la mayoría de los pacientes del grupo placebo (15 de 18) recibieron espesolimab después del día 8.

Durante la primera semana de tratamiento, se notificaron EA en el 77% de los pacientes que recibieron espesolimab y en el 67% de los que recibieron placebo. De estos, los relacionados con el tratamiento fueron el 29% y el 28% para los grupos de espesolimab y placebo, respectivamente. El tiempo de seguimiento fue de 0,7 y 0,3 pacientes-años para los grupos de espesolimab y placebo, respectivamente. Los EA que presentaron una diferencia mayor al 10% entre los grupos de espesolimab y placebo fueron pirexia (6 vs. 22%), infecciones (17 vs. 6%), y mareo (0 vs. 11%).

Al observar los datos hasta la semana 16, se pudo observar que las tasas de incidencia ajustadas a la exposición de EA no aumentaron en comparación con la semana 1. El 92% de los pacientes que recibieron al menos una dosis de espesolimab tuvieron un EA. Se notificó una infección grave (infección urinaria) en 1 paciente (2,9 %) en el grupo de espesolimab.

Debemos destacar que dos pacientes tratados con espesolimab, uno en la semana 1 y otro en la semana 12, presentaron eosinofilia y síntomas sistémicos que se notificaron como DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*), uno de ellos potencialmente mortal, con una tasa de 15 DRESS por 100 pacientes /año. Se realizó la evaluación de estos casos por parte de un experto externo independiente por parte del colaborador principal del consorcio RegiSCAR. En un caso, la puntuación RegiSCAR y el curso temporal no fueron consistentes con DRESS relacionado con espesolimab. En otro caso, aunque DRESS fue posible debido a espesolimab, la espiromicina usada como medicación concomitante se considera una explicación alternativa plausible.

En cuanto a la inmunogenicidad, la frecuencia de aparición de anticuerpos anti-espesolimab (ADA, *anti-drug antibodies*, por sus siglas en inglés) fue elevada, un 46% de los pacientes desarrolló ADA, con una mediana de aparición de 2,3 semanas y un máximo de titulación de anticuerpos con una mediana de 11,7 semanas tras la administración. Las mujeres tuvieron una respuesta mayor a desarrollar ADA.

Los datos de seguridad observados en otros estudios realizados con pacientes con otras enfermedades dermatológicas o no dermatológicas sugieren un perfil de seguridad muy similar a lo observado en el estudio Effisayil 1. No se han encontrado nuevas señales de seguridad. En general, la mayoría de los EA fueron de intensidad leve o moderada.

Con el fin de confirmar la seguridad de espesolimab en el tratamiento de los brotes en pacientes con PPG, el CHMP consideró que el titular de la autorización de comercialización (TAC) deberá realizar y presentar los resultados finales del estudio Effisayil™ ON (33), un ensayo abierto en el tratamiento de brotes recurrentes, llevado a cabo según un protocolo acordado antes de enero de 2028.

Valoración del beneficio clínico

Los resultados del estudio de fase II, Effisayil 1, muestran que al final de la semana 1, un total de 19 de 35 pacientes (54%) del grupo de espesolimab tenían una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0, en comparación con 1 de 18 pacientes (6%) en el grupo de placebo. Esto supuso una diferencia de 49 puntos porcentuales; IC95%: 21 a 67; p=0,0004. Además, un total de 15 de 35 pacientes (43%) tenían una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 al final de la semana 1, en comparación con 2 de 18 pacientes (11%) en el grupo de placebo. Esto supuso una diferencia de 32 puntos porcentuales; IC95%: 2 a 53; p= 0,02.

Al inicio, el 21% de los pacientes tenía una subpuntuación de 2 en la pustulación del GPPGA, el 43% tenía una subpuntuación de 3 y el 36% tenía una subpuntuación de 4. Aproximadamente la mitad de ellos alcanzaron una

subpuntuación de 0 a la semana de recibir la dosis de espesolimab, siendo este valor de 0 la ausencia de pústulas y, por tanto, de una mejora clínicamente significativa para estos pacientes.

Discusión

La PPG es una forma grave de psoriasis asociada a manifestaciones sistémicas. Es una enfermedad infrecuente y potencialmente letal. En las últimas décadas, se ha avanzado mucho en la comprensión de su fisiopatología gracias a estudios inmunológicos y genéticos.

Los objetivos terapéuticos inmediatos del tratamiento de un brote de PPG incluyen la mejora de las manifestaciones cutáneas (frenando y previniendo la aparición de pústulas) y la reducción de los síntomas sistémicos. El tratamiento de los brotes de PPG implica la hospitalización del paciente, la interrupción de los posibles factores desencadenantes del brote, las medidas generales de cuidado, y el tratamiento tópico y sistémico específico.

Hasta la fecha no había un medicamento específico autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de los brotes de PPG.

Como tratamientos sin indicación específica para la PPG se han usado tratamientos sistémicos no biológicos: metotrexato, ciclosporina A, acitretina, dimetilfumarato, apremilast, upadacitinib. Respecto a las terapias biológicas, actualmente se dispone de 4 familias en función de su mecanismo de acción: anti TNF- α o factor de necrosis tumoral alfa (infliximab, etanercept, adalimumab y certolizumab), anti IL 12/23 (ustekinumab), anti IL 17 (secukinumab, ixekizumab y brodalumab) y anti IL 23 (guselkumab, tildrakizumab y rizankizumab) (19,34).

El ensayo clínico Effisayil 1, de fase II, demostró superioridad de espesolimab frente al placebo. En la semana 1, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 (que indica la ausencia de pústulas visibles): 54% de los pacientes del grupo de espesolimab vs. 6% de los pacientes del grupo placebo; supone una diferencia del 49% (IC95%: 21 a 67; p=0,0004). Para la variable secundaria clave, la proporción de pacientes con una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (piel sin lesiones o casi sin lesiones) en la semana 1, espesolimab también demostró la superioridad frente al placebo: 43% vs. 11% para los grupos de espesolimab y placebo, respectivamente, una diferencia del 32% (IC95%, 2 a 53; p = 0,02).

No existe una guía de la EMA específica para el desarrollo clínico de medicamentos para la PPG. El titular de la autorización de comercialización (TAC) utilizó variables de eficacia que se asemejan a los comúnmente utilizados en los estudios de psoriasis en placas. La validación de estas variables de eficacia no se realizó en estudios independientes previos, algo que hubiera sido deseable, aunque actualmente han sido validadas (35). No obstante, el CHMP las aceptó considerando que el GPPGA y el GPPASI son variaciones del Physician Global Assessment (PGA) y Psoriasis Area and Severity Index (PASI) respectivamente, ambas descritas en la guía de la EMA para el desarrollo de medicamentos para la psoriasis en placas.

El CHMP recomendó al TAC un estudio aleatorizado, paralelo y de superioridad respecto al tratamiento de escape. Sin embargo, el TAC decidió realizar un estudio controlado con placebo.

La variable principal es un resultado que refleja una eliminación completa de las pústulas. Este es un resultado relevante, ya que la formación de pústulas es el síntoma predominante en la PPG. Se evaluó en la semana 1, que es un momento relevante, ya que una eliminación rápida de las pústulas es importante y deseable para los pacientes.

La variable secundaria clave fue una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 en la semana 1. Esta variable refleja los otros componentes de la puntuación de GPPGA, es decir, eritema y descamación/costras. Para esta variable, se consideró una puntuación de 0 o 1 como una respuesta clínicamente relevante, lo que es razonable considerando que para los pacientes con eritema y descamación graves no se espera que logren una eliminación completa de estos componentes en una semana.

El resto de variables secundarias, medidas en las semanas 1 y 4, abordan diferentes aspectos, como la extensión de las lesiones (GPPASI), el dolor, los síntomas de psoriasis y la evaluación de la fatiga. A pesar de que los resultados de estas variables secundarias mostraron resultados favorables para el tratamiento con espesolimab, es importante tener en cuenta que, en el brazo de placebo, la mayoría de los pacientes (89%) recibieron espesolimab como tratamiento de rescate en la semana 1. Esto limita la interpretación de los resultados de estas variables secundarias.

En cuanto al análisis de subgrupos, debido al tamaño reducido de la población de estudio, algunos subgrupos fueron muy pequeños, lo que resultó en intervalos de confianza amplios para las estimaciones de respuesta que no permiten establecer conclusiones sólidas. El análisis de subgrupos en este caso debe asumirse como exploratorio.

Respecto al perfil de seguridad, en los ensayos controlados con placebo, las infecciones se notificaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con espesolimab, incluso durante la primera semana. Las infecciones fueron, por lo general, leves o moderadas. Los datos que respaldan el retratamiento de pacientes con espesolimab en una nueva recaída de PPG son muy escasos. Por lo tanto, los datos de seguridad del estudio sobre el tratamiento de espesolimab para recaídas de PPG más allá de un episodio de PPG no pueden considerarse completos.

Respecto a la inmunogenicidad en relación con la eficacia, el TAC afirma que los resultados para la subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0 y una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 son similares, independientemente del estado de ADA o anticuerpos neutralizantes (NAb). Los pacientes que lograron una respuesta generalmente mantuvieron este efecto de tratamiento con espesolimab con el tiempo, incluso en presencia de ADA. En cualquier caso, los datos sobre el retratamiento de pacientes con ADA (n = 4) son limitados. Actualmente se desconoce si existe una correlación entre la presencia de ADA frente a espesolimab y el mantenimiento de la eficacia o las reacciones de hipersensibilidad con el retratamiento.

Con el objetivo de abordar las incertidumbres relacionadas con el retratamiento en términos de eficacia y seguridad, se planea llevar a cabo un ensayo de intervención posterior a la autorización (estudio Effisayil™ ON), que involucrará a aproximadamente 40 pacientes tratados con espesolimab. Este ensayo tiene como finalidad evaluar la eficacia y seguridad de espesolimab por vía intravenosa en el tratamiento de recurrencias y nuevos brotes, así como el impacto de la inmunogenicidad en la eficacia, seguridad y farmacocinética del medicamento.

Conclusión

Espesolimab es el primer tratamiento farmacológico autorizado en la UE para el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con PPG como monoterapia. Ha recibido autorización condicional para esta indicación por lo que se deberá confirmar la eficacia y la seguridad de espesolimab en el estudio Effisayil™ ON antes de enero de 2028. A pesar de estar indicado para una enfermedad rara, no ha obtenido la designación de medicamento huérfano.

En un estudio de fase II, espesolimab ha demostrado superioridad frente al placebo respecto a la subpuntuación de pustulación del GPPGA. El 54% de los pacientes del grupo de espesolimab obtuvo una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0, mientras que este porcentaje fue del 6% en el grupo de placebo, esto supone una diferencia del 49% (IC95%: 21 a 67; p=0,0004). Este resultado se observó en todos los pacientes independientemente del estado de la mutación del IL36RN.

Los resultados y el alcance del beneficio clínico se encuentran limitados hasta el día 8 debido al diseño del estudio, que permitió que los pacientes del grupo placebo recibieran espesolimab como tratamiento de rescate a partir de esa fecha debido a la gravedad de la enfermedad. Además, los resultados de las variables secundarias medidos en la semana 4 no pueden interpretarse clínicamente debido a que un alto porcentaje de los participantes del grupo placebo recibió espesolimab después del día 8.

No hay limitación en la indicación respecto a la gravedad del brote. En el estudio solo participaron pacientes con brote de PPG de intensidad de moderada a grave. No existen datos en aquellos pacientes con un nivel de intensidad bajo, ni en aquellos pacientes con un brote potencialmente letal o que requiera cuidados intensivos.

No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad y eficacia de espesolimab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos.

El perfil de seguridad de espesolimab indica que los EA más comunes son infecciones (17,1 %). En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recidivante, se deben tener en cuenta los posibles riesgos y los beneficios clínicos esperados del tratamiento con espesolimab. No se debe iniciar el tratamiento con espesolimab en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Si bien el placebo es aceptable desde un punto de vista metodológico, hubiera sido deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos no específicos utilizados en práctica clínica.

En conclusión, la rapidez de acción es crucial en el tratamiento de los brotes de PPG, ya que puede minimizar la gravedad y la duración de las complicaciones, además de reducir la carga general de la enfermedad para el paciente.

Aunque el estudio Effisayil 1 presenta limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, el diseño y la duración, espesolimab ha demostrado resultados positivos en la reducción de la subpuntuación de pustulación del GPPGA en la semana 1. Sin embargo, aún queda pendiente confirmar su eficacia y seguridad en caso de retratamiento, una vez que se publiquen los resultados del estudio Effisayil™ ON.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), la Fundación Española de Reumatología (FER), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Reumatología (SER), Acción psoriasis (Acción psoriasis), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Liga Reumatológica Española (LIRE), la Liga Reumatológica Catalana (LIRECAT), la Liga Reumatológica Galega (LiReGa) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Subpuntuación de pustulación del GPPGA y puntuación total del GPPGA en la semana 1 (variable principal y secundaria clave, respectivamente), en el estudio Effisayil 1.

	Espesolimab 900 mg i.v.	Placebo
Número de pacientes	35	18
Pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pustulación del GPPGA de 0, n (%)	19 (54,3)	1 (5,6)
Diferencia de riesgo (IC95%)	0,487 (0,215 a 0,672)	
Valor de p*	0,0004	
Pacientes que alcanzaron una puntuación total del GPPGA de 0 o 1, n (%)	15 (42,9)	2 (11,1)
Diferencia de riesgo (IC95%)	0,317 (0,022 a 0,527)	
Valor de p*	0,0118	

GPPGA = Evaluación global de la psoriasis pustulosa generalizada por el médico (por sus siglas en inglés); i.v. = por vía intravenosa.

*Valor de p unilateral Suissa-Shuster Z-pooled test.

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias incluidas en el test jerárquico, en el estudio Effisayil 1.

	Espesolimab 900 mg i.v.	Placebo
Número de pacientes	35	18
GPPASI 75		
Número de respondedores n/N	16 0,457	2 0,111
IC95%	(0,305 a 0,618)	(0,031 a 0,328)
Escala VAS		
Número de no respondedores n/N	15 -22,45	16 No responde (NR)
(Q1; Q3)	(-70,41 ; NR)	NR
Escala PSS		
Número de no respondedores Mediana	15 -2,00	16 NR
(Q1; Q3)	(-9,00 ; NR)	NR
Escala FACIT-F		
Número de no respondedores Mediana	15 3,00	16 NR
(Q1; Q3)	(NR ; 30,00)	NR

Figura 1. Proporción (IC95%) de pacientes con una subpuntuación de pústulas en GPPGA de 0 (izquierda) y una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (derecha) a lo largo de un periodo de 12 semanas - pacientes asignados aleatoriamente a espesolimab que recibieron una sola dosis en el día 1 (N=23) en el estudio Effisayil 1.

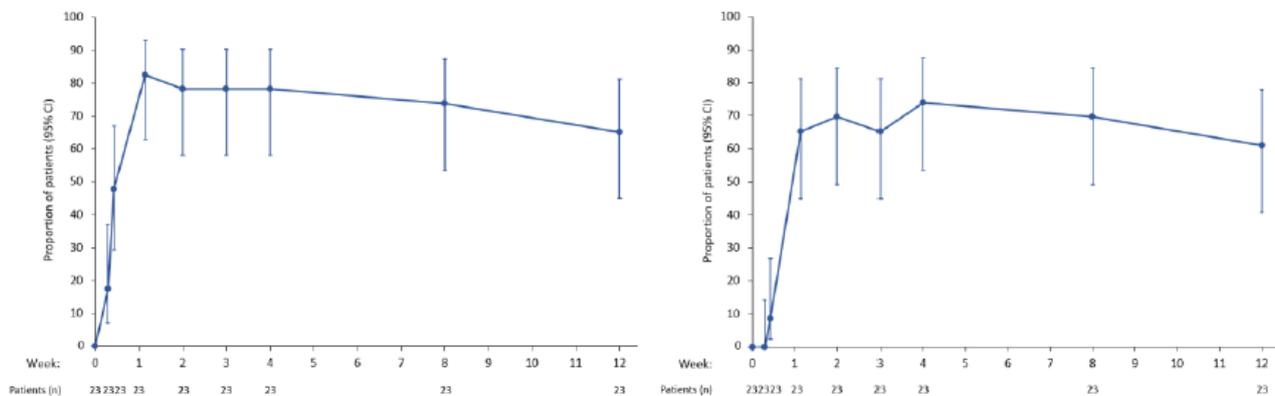


Figura 2. Proporción (IC95%) de pacientes con una subpuntuación de pústulas en GPPGA de 0 (izquierda) y una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (derecha) a lo largo de un periodo de 12 semanas - pacientes asignados aleatoriamente a espesolimab que recibieron hasta 2 dosis (Día 1 ± Día 8, N=35) en el estudio Effisayil 1.

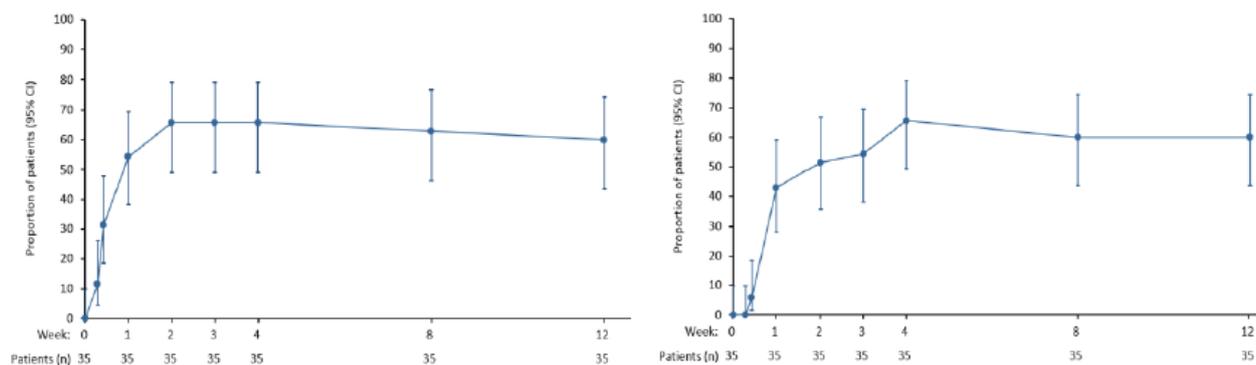


Figura 3. Proporción (IC95%) de pacientes aleatorizados en el ensayo Effisayil™ 1, con una subpuntuación de pústulas de GPPGA de 0 (arriba) y una puntuación total del GPPGA de 0 o 1 (abajo) a lo largo del tiempo en el estudio Effisayil 1.

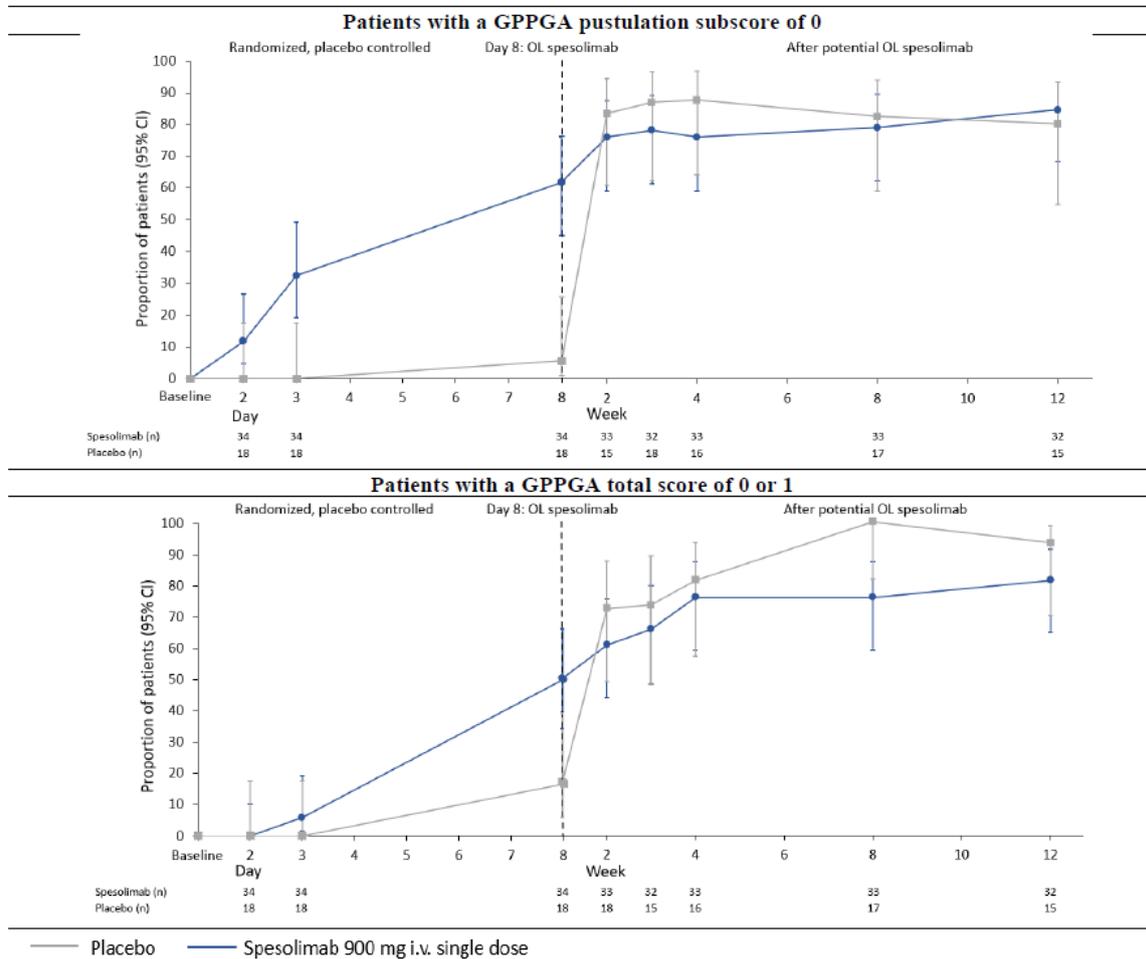
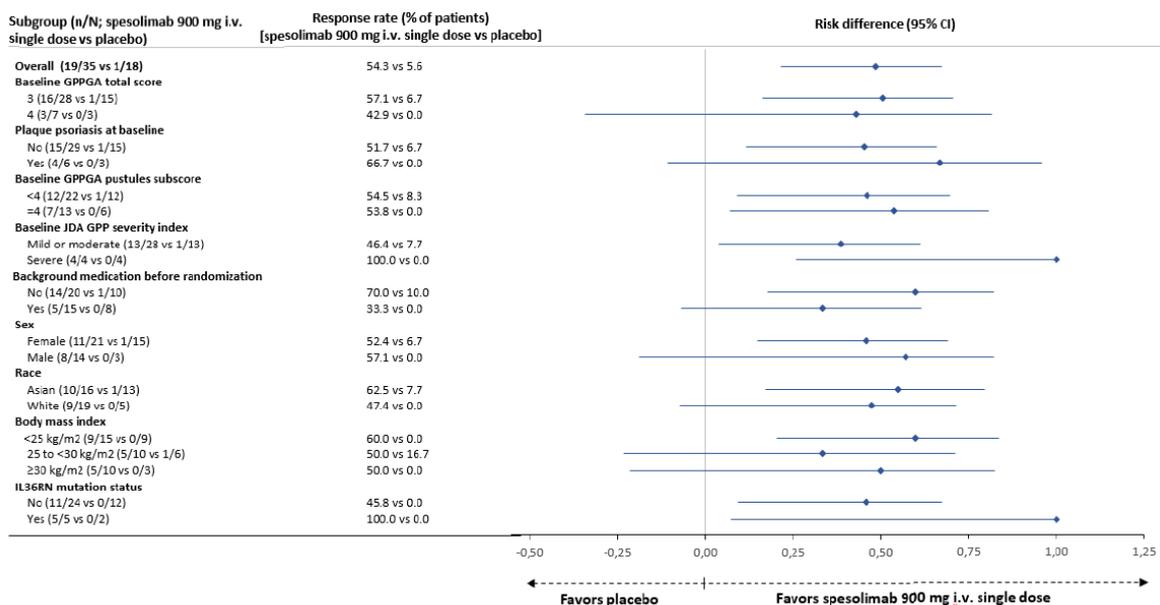


Figura 4. Análisis de subgrupos para la variable principal, proporción de pacientes con una subpuntuación de pustulación del GPPGA 0 en la semana 1 en el estudio Effisayil 1.



Referencias

1. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol*. 1968 Dec;80(12):771-93.
2. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al; ERASPEN Network. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nov;31(11):1792-1799.
3. Mirza HA, Badri T, Kwan E. Generalized Pustular Psoriasis. 2022 Sep 12. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
4. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Cueva P, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023 Jan 13:1-16.
5. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM et al. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology* 2004; 40: 452-458.
6. Allez M, Roux ME, Bertheau P, Erlinger S, Degott C, Morel P, et al. Recurrent cholestatic jaundice associated with generalized pustular psoriasis: evidence for a neutrophilic cholangitis. *J Hepatol*. 2000 Jul;33(1):160-2.
7. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Jan;23(Suppl 1):21-29
8. Friedland R, Kridin K, Cohen AD, Landau D, Ben-Amitai D. Psoriasis and Renal Disorders: A Large-Scale Population-Based Study in Children and Adults. *Dermatology*. 2022;238(5):904-909.
9. Benomar S, Belgnaoui F, Meziane M, Senouci K, Hassam B. Extra-cutaneous systemic manifestations in generalized pustular psoriasis. *Rev Med Interne* 2010; 31: e16-e18.
10. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Psoriasis: an Overlooked Enigma. *Dermatology* 2016; 232: 319-325.
11. Brook I, Frazier EH, Yeager JK. Microbiology of infected pustular psoriasis lesions. *Int J Dermatol* 1999; 38: 579-581.
12. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Sep;15(9):907-919.c
13. Benjegerdes KE, Hyde K, Kivelevitch D, Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2016 Sep 12;6:131-144.
14. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Mar;143(3):1021-1026.
15. Wang H, Jin H. Update on the aetiology and mechanisms of generalized pustular psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2021 Oct 1;31(5):602-608.
16. Israel L, Mellett M. Clinical and Genetic Heterogeneity of CARD14 Mutations in Psoriatic Skin Disease. *Front Immunol*. 2018 Oct 16;9:2239
17. Setta-Kaffetzi N, Simpson MA, Navarini AA, Patel VM, Lu HC, Allen MH. AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking. *Am J Hum Genet*. 2014 May 1;94(5):790-7.
18. Romiti R, Hirayama ALDS, Arnone M, Magalhães RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *An Bras Dermatol*. 2022 Jan-Feb;97(1):63-74.
19. Johnston A, Xing X, Wolterink L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):109-120.
20. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, 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 Jun;53(6):676-684.
21. Morrison AO. Pustular psoriasis. 2017 Medscape. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1108220-overview> [Acceso Febrero 2023]
22. Naik HB, Cowen EW. Autoinflammatory pustular neutrophilic diseases. *Dermatol Clin*. 2013 Jul;31(3):405-25.
23. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013 Jun;147(3):155-74.
24. Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022 Jan;23(Suppl 1):5-12.

25. Montero-Vilchez T, Grau-Perez M, Garcia-Doval I. Epidemiology and Geographic Distribution of Generalized Pustular Psoriasis in Spain: A National Population-Based Study of Hospital Admissions from 2016 to 2020. *Actas Dermosifiliogr.* 2023 Feb;114(2):97-101. English, Spanish.
26. Komine M, Morita A. Generalized pustular psoriasis: current management status and unmet medical needs in Japan. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021 Sep;17(9):1015-1027.
27. Ficha técnica spesolimab (Spevigo®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spevigo-epar-product-information_es.pdf [Acceso Febrero 2023]
28. EPAR Spevigo®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spevigo-epar-public-assessment-report_en.pdf [Acceso Febrero 2023]
29. Effisayil™ 1: Multi-center, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Phase II Study to Evaluate Efficacy, Safety and Tolerability of a Single Intravenous Dose of Spesolimab (BI 655130) in Patients With Generalized Pustular Psoriasis (GPP) Presenting With an Acute Flare of Moderate to Severe Intensity. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03782792> [Acceso Febrero 2023]
30. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, et al ; Effisayil 1 Trial Investigators. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021 Dec 23;385(26):2431-2440.
31. Effisayil™ 1 Clinical Trial Protocol. Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/92/NCT03782792/Prot_000.pdf [Acceso Febrero 2023]
32. EMA guideline on clinical investigation of medicinal Products indicated for the treatment of psoriasis. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf [Acceso Febrero 2023]
33. Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03886246> [Acceso Febrero 2023]
34. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE Health Technology Evaluation Spesolimab for treating acute generalised pustular psoriasis Draft scope. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10871/documents/draft-scope-post-referral> [Acceso Febrero 2023]
35. Burden AD, Bissonnette R, Lebwohl MG, Gloede T, Anatchkova M, Budhiarso I, et al. Psychometric validation of the generalized pustular psoriasis physician global assessment (GPPGA) and generalized pustular psoriasis area and severity index (GPPASI). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023 Jul;37(7):1327-1335.