INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-379/V1/07072025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de espesolimab (Spevigo®) para el tratamiento de mantenimiento de la psoriasis pustulosa generalizada (PPG) en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad

Fecha de publicación: 07 de julio de 2025

Índice

Introducción 1
Espesolimab (Spevigo®) (27) 3
Farmacología (27) 4
Eficacia (28,29) 4
Diseño de los estudios 4
Resultados 7
Seguridad (28,29) 9
Discusión 11
Conclusión 14
Grupo de expertos 16
Anexo 17
Referencias 30

Introducción

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad crónica multisistémica autoinflamatoria grave y rara 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, la gran mayoría de los casos suelen ocurrir en adultos (3). Los pacientes presentan pústulas estériles de 2-3 mm sobre piel dolorosa y eritematosa (la cual presenta un elevado riesgo de sobreinfección bacteriana), pudiendo acompañarse de fiebre alta, malestar, leucocitosis neutrofílica, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y eosinofilia (1,4). Además, la PPG puede presentar manifestaciones extracutáneas, como colestasis, colangitis, artritis, neumonitis intersticial, lesiones orales, insuficiencia renal aguda, otitis media, insuficiencia cardíaca y anomalías en la función hepática (2,5-12). 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 (European Rare and Severe Psoriasis Expert Network, por sus siglas en inglés, ERASPEN) ha elaborado un consenso para la definición de la PPG (2).

Los criterios diagnósticos de la PPG, según la ERASPEN, son la aparición de pústulas primarias, estériles y visibles macroscópicamente en zonas de piel no acral (tronco, cara, brazos, cuello etc) 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 interleucinas (IL) como la IL36RN, son la anomalía genética más frecuente (14). Además, se identificaron otros genes implicados en las vías proinflamatorias, como el gen del dominio de reclutamiento de caspasa, CARD14 y el gen del complejo adaptador, AP1S3 (15-17). Estas mutaciones se asocian con una edad de aparición más temprana en todos los subtipos de psoriasis pustulosa, así como una progresión más grave hacia la inflamación generalizada. Sin embargo, las mutaciones de estos 3 genes representan menos del 30% de los casos de PPG, por lo que deben existir otros genes involucrados aún no descubiertos. Además, existen una serie de factores precipitantes involucrados en su desarrollo, como la administración de determinados medicamentos (amoxicilina, terbinafina, codeína, ceftriaxona, rituximab, entre otros), infecciones del tracto respiratorio superior, citomegalovirus, virus varicela-zóster o virus de Epstein-Barr (18).

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

En cuanto a su evolución, la PPG presenta una elevada variabilidad interindividual, aunque, por lo general, su curso clínico suele ser inestable y prolongado sin tratamiento, con periodos de quiescencia y recurrencia de la enfermedad a lo largo de los años, o como enfermedad persistente con pustulación permanente en la que pueden ocurrir eventualmente brotes de mayor severidad. Los brotes pueden producirse tras la reexposición a un factor precipitante, por lo que los pacientes suelen necesitar un tratamiento continuado para evitar la reaparición de los mismos (14). Entre los factores que pueden desencadenar los brotes se 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, los pacientes mayores suelen tener peor respuesta al tratamiento, un mayor número de complicaciones y un peor pronóstico (21). Además, alrededor de un tercio de los pacientes con PPG puede desarrollar artritis, afectando principalmente a las articulaciones interfalángicas distales y a las sacroilíacas (22,23).

En cuanto a la evaluación clínica de la PPG, habitualmente se emplean escalas diseñadas para la psoriasis en placas como el Psoriasis Area Severity Index (PASI, por sus siglas en inglés) o el Physician Global Assessment (PGA, por sus siglas en inglés) para evaluar la gravedad de la PPG o la mejoría de sus síntomas. Sin embargo, estas escalas tienen limitaciones en cuanto a su especificidad y utilidad, por lo que se han diseñado nuevas escalas e índices a raíz del PGA y el PASI, adaptándolos de manera que sean más específicos para evaluar la sintomatología de la PPG. De esta manera, los ensayos clínicos actualmente en desarrollo emplean estas nuevas escalas, como la Evaluación Médica Global de la Psoriasis Pustulosa Generalizada (GPPGA, por sus siglas en inglés: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessement) o el Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis Pustulosa Generalizada (GPPASI por sus siglas en inglés: Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index).

Debido a que la PPG es una enfermedad rara, la conciencia clínica sobre la misma es limitada y los errores diagnósticos plantean desafíos a la hora de estimar su prevalencia real. Existe una gran variabilidad tanto a nivel global como regional

en la prevalencia de la PPG. 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. Por ejemplo, la prevalencia en Japón es de 7,46 por millón de personas, mientras que en Francia ha sido estimada en 1,76 por millón de personas (24). En España, un reciente cuestionario electrónico dirigido a 33 dermatólogos con experiencia en el manejo de la PPG ha estimado su prevalencia en nuestro país en 13,05 casos por millón de habitantes (36).

El primer estudio epidemiológico a nivel nacional en España reveló que durante el periodo comprendido entre 2016 y 2020, fueron hospitalizados 744 pacientes con un diagnóstico principal de PPG. 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 no cuenta con un tratamiento estándar y se sigue la guía de tratamiento de la psoriasis en placas. Hasta hoy, no había una terapia farmacológica específica autorizada en Europa para tratar y prevenir la PPG. Por este motivo, aún se emplean fuera de ficha técnica en su tratamiento: terapias inmunomoduladoras no dirigidas como retinoides orales, ciclosporina, metotrexato o glucocorticoides sistémicos; así como fármacos biológicos de acción rápida autorizados para la psoriasis en placas, como inhibidores de TNF-alfa (adalimumab, infliximab y certolizumab pegol), inhibidores de IL-17 (secukinumab, brodalumab e ixekizumab) e inhibidores IL-23 (risankizumab). Éstos presentan una eficacia y seguridad limitada ya que no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados en esta indicación. Además, la mayoría de estas terapias usadas en la práctica clínica están asociadas a toxicidades que no los hacen apropiados para su uso continuado. Además, se ha notificado la inducción paradójica de PPG tras el tratamiento con algunos fármacos biológicos inhibidores de TNF-α (26), lo que dificulta aún más la elección del tratamiento ya de por sí limitado.

Espesolimab (Spevigo®) (27)

Spevigo ® está autorizado para el tratamiento de mantenimiento de la psoriasis pustulosa generalizada (PPG) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. Actualmente, se trata de la única terapia farmacológica específica autorizada en Europa para el tratamiento de mantenimiento de la PPG.

Otra indicación autorizada, no objeto de este informe, es el tratamiento en monoterapia de los brotes de psoriasis pustulosa generalizada (PPG) en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad.

Para la indicación objeto de este informe, cuya administración es subcutánea, se presenta en forma de solución inyectable en jeringa precargada, conteniendo cada jeringa precargada 150 mg de espesolimab en 1 ml. Actualmente, se encuentra en evaluación por la EMA una Extensión de Línea para registrar una nueva dosis de espesolimab para esta misma indicación, en forma de solución inyectable en jeringa precargada, conteniendo cada jeringa 300 mg de espesolimab en 2 ml.

La dosis recomendada para el tratamiento de mantenimiento de la PPG en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, es una dosis subcutánea (s.c.) de carga de 600 mg (cuatro inyecciones de 150 mg), seguida de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg) administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. Si un paciente experimenta un brote de PPG durante el tratamiento con espesolimab por vía subcutánea, el brote de PPG se puede tratar con espesolimab por vía intravenosa (i.v.) de acuerdo a la posología previamente autorizada (27). A la hora de reiniciar el tratamiento de mantenimiento, debe hacerse cuatro semanas después del tratamiento intravenoso del brote, no requiriéndose una dosis de carga subcutánea.

Spevigo® no se ha estudiado en pacientes con un peso inferior a 40 kg. Teniendo en cuenta el modelo y simulación farmacocinéticos, la dosis recomendada en adolescentes a partir de los 12 años de edad con un peso ≥ 30 y < 40 kg es

una dosis subcutánea de carga de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg), seguida de 150 mg (una inyección de 150 mg) administrados por vía subcutánea cada 4 semanas.

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 (28,29)

Diseño de los estudios

La eficacia y seguridad de 3 regímenes de dosificación de espesolimab subcutáneo para el tratamiento de mantenimiento de la PPG y el control sostenido de los síntomas de PPG en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad, se evaluó en el ensayo pivotal Effisayil 2 (1368-0027). También llamado estudio 0027. Se trata de un ensayo clínico fase IIb, de búsqueda de dosis, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, controlado con placebo, multicéntrico e internacional.

También hay información de soporte que proviene del ensayo clínico fase II abierto, de continuación, actualmente en marcha, Effisayil-ON (1368-0025). El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento de mantenimiento de espesolimab s.c. (con la opción de espesolimab i.v. para el tratamiento de brotes recurrentes de PPG) en pacientes con PPG que hubieran completado los ensayos clínicos: 1368-0013 (Effisayil 1) y 1368-0027 (Effisayil 2).

Estudio principal: Effisayil 2 (1368-0027)

Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron:

- Hombres o mujeres, de 12 a 75 años en el momento del reclutamiento. Se requirió un peso mínimo de 40 kg.
- Pacientes con un historial conocido y documentado de diagnóstico de PPG según los criterios ERASPEN, independientemente del estado de mutación IL36RN, con historia de al menos 2 brotes de PPG de intensidad moderada a grave con formación de pústulas activas (nueva aparición o empeoramiento).
- Pacientes con una puntuación total en la GPPGA de 0 ó 1 en el momento del reclutamiento.
- Los pacientes que no estuvieran en tratamiento concomitante para la PPG debían haber tenido al menos dos brotes de PPG moderados o graves en el último año, al menos uno de ellos con fiebre y/o elevación de la PCR y/o leucocitosis y/o astenia y/o mialgia.
- Los pacientes que estuvieran en régimen de tratamiento concomitante con retinoides y/o metotrexato y/o ciclosporina para la PPG en el momento del reclutamiento debían suspenderlo el día de la aleatorización. También aquellos pacientes que hubieran recibido tratamiento hasta 12 semanas antes de la aleatorización, debían haber tenido antecedentes de brotes de PPG mientras recibían tratamiento específico, o haber tenido un brote tras la reducción de la dosis o interrupción de estos medicamentos concomitantes.
- Consentimiento escrito firmado y fechado, de acuerdo con las buenas prácticas clínicas de la ICH y con la legislación local, previo a la admisión en el ensayo clínico.
- Mujeres en edad fértil que estuvieran preparadas y fueran capaces de usar métodos anticonceptivos altamente efectivos, los cuales tuviesen una tasa de fracaso baja, inferior al 1% por año, utilizados de manera constante y correcta.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes con diagnóstico de síndrome Sinovitis-acné-pustulosis-hiperostosis-osteítis (SAPHO); psoriasis eritrodérmica; infecciones crónicas o activas: tuberculosis activa o latente, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis; pacientes con riesgo elevado de sufrir complicaciones infecciosas; o enfermedad hepática no controlada (definida como una elevación >3 veces el Límite Superior de la Normalidad (LSN) en aspartato transaminasa (AST) o alanina transaminasa (ALT) o fosfatasa alcalina, o una elevación >2 veces el LSN en bilirrubina total.
- Tratamiento activo con medicamentos restringidos especificados en el protocolo del ensayo o que pudieran interferir con la seguridad de espesolimab en el transcurso del ensayo clínico o pacientes en tratamiento previo con espesolimab o un inhibidor biológico de la IL36R.
- Historia de alergia/hipersensibilidad a la medicación sistémica administrada durante el ensayo o a alguno de sus excipientes.
- Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia o que planeasen quedarse embarazadas durante el ensayo.
- Cualquier malignidad activa documentada o sospechosa, o historia de malignidad en los 5 años previos al cribado, excepto carcinoma basocelular o espinocelular de piel tratado de manera apropiada o carcinoma in situ del cuello uterino.
- Cualquier paciente que estuviera en otro estudio de un medicamento o producto sanitario experimental, o que hubieran pasado menos de 30 días desde la finalización de otro(s) estudio(s) de medicamento o producto sanitario experimental o que estuviera recibiendo otro(s) tratamiento(s) experimental(es). A excepción de: los pacientes que estuvieran en el período de cribado en el estudio 1368-0013 y que no hubieran sido aleatorizados debido a que el estudio alcanzó el número objetivo de pacientes aleatorizados o que no cumplieron los requisitos para ser aleatorizados en dicho estudio. Podían haber sido inscritos en el estudio 1368-0027 si cumplían con todos los criterios de inclusión/exclusión.
- Cirugía mayor (considerada mayor según la evaluación del investigador) que hubiera sido realizada en las 12 semanas previas a recibir la primera dosis del medicamento de estudio o aquella cirugía planeada durante el estudio, como reemplazo de cadera, extracción de aneurisma, ligadura de estómago.
- Evidencia de una enfermedad actual o pasada, una condición médica distinta de PPG (incluyendo alcoholismo, drogadicción, enfermedad cardíaca congestiva o cualquier otra condición), una cirugía, trastornos psiquiátricos o sociales, hallazgos en un examen médico (signos vitales y electrocardiograma (ECG)) o un valor de laboratorio fuera del rango de referencia en el cribado, que, en opinión del investigador, fuese clínicamente relevante y que pudiese hacer que el paciente del estudio no pudiera adherirse al protocolo, cumplir con todas las visitas/procedimientos del estudio o completar el ensayo, así como, comprometer su seguridad o la calidad de los datos del ensayo.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1 a recibir placebo (dosis de carga el día 1, seguido de dosis de mantenimiento cada 4 semanas) o tratamiento activo con espesolimab a dosis altas (dosis de carga de espesolimab 600 mg s.c. el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 300 mg s.c. cada 4 semanas), medias (dosis de carga de espesolimab 600 mg s.c. el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 300 mg s.c. cada 12 semanas) o bajas (dosis de carga de espesolimab 300 mg s.c. el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 150 mg s.c. cada 12 semanas).

El objetivo principal del estudio fue demostrar una curva dosis-respuesta no plana y evaluar la relación dosis-respuesta para 3 regímenes de dosificación subcutánea de espesolimab frente a placebo para la variable principal: tiempo hasta la aparición del primer brote de PPG hasta la semana 48.

El objetivo secundario fue demostrar la superioridad de espesolimab a dosis altas y medias frente a placebo, tanto para la variable primaria, tiempo transcurrido hasta la aparición del primer brote de PPG hasta la semana 48 como para la variable secundaria, la aparición de al menos un brote de PPG hasta la semana 48.

Otro objetivo fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de múltiples dosis subcutáneas de espesolimab en pacientes con diagnóstico de PPG.

Como objetivo adicional se evaluó la eficacia y seguridad de una dosis de espesolimab intravenoso para eltratamiento de un brote agudo de PPG.

La variable principal fue el tiempo hasta la aparición del primer brote de PPG hasta la semana 48. La variable secundaria clave fue la aparición de al menos un brote de PPG hasta la semana 48; definiéndose en ambas variables la aparición de un brote como un incremento en el GPPGA ≥2 junto con un incremento ≥2 en la subpuntuación de pustulación del GPPGA.

El resto de variables secundarias fueron:

- Tiempo hasta el primer empeoramiento de la escala Psoriasis Symptoms Scale (PSS por sus siglas en inglés), definido como un incremento de 4 o más puntos en el PSS desde el inicio hasta la semana 48.
- Tiempo hasta el primer empeoramiento del Dermatology Life Quality Index (DLQI por sus siglas en inglés), definido como un incremento de 4 o más puntos en el DLQI desde el inicio hasta la semana 48.
- Remisión sostenida, definida como el mantenimiento de una puntuación de 0 ó 1 en GPPGA en todas las visitas hasta la semana 48.

El tratamiento con espesolimab i.v. o con el tratamiento estándar (standard of care, por sus siglas en inglés, SoC) prescrito por el investigador para tratar el empeoramiento de la PPG fueron considerados eventos o fracaso del tratamiento para todas las variables descritas.

La GPPGA se basa en la evaluación clínica de las lesiones cutáneas de un paciente con PPG. Es una evaluación clínica global modificada, de lesiones psoriásicas por parte de un médico, que ha sido adaptada para la evaluación de pacientes con PPG. Se puntúan 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). Por lo tanto, 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 ó 1, el paciente debe estar afebril además de cumplir la puntuación de la GPPGA (28).

La escala de síntomas de psoriasis, PSS es un cuestionario de 4 ítems rellenado por el propio paciente que incluye los síntomas dolor, enrojecimiento, picor y ardor. Estos 4 síntomas se puntúan de 0 (nada) a 4 (muy grave) en cuanto a su severidad en el momento actual, sumándose estas puntuaciones para alcanzarse una puntuación total no ponderada que va de 0 a 16.

El índice de calidad de vida en dermatología, DLQI es un cuestionario de calidad de vida rellenado por el propio paciente de 10 preguntas que abarca 6 ámbitos: síntomas y sentimientos, actividad diaria, ocio, trabajo y estudios, relaciones personales y tratamiento. La puntuación total del DLQI se calcula sumando las puntuaciones de cada pregunta, lo que da como resultado una puntuación que va de 0 a 30, representando las puntuaciones más altas un mayor deterioro de la calidad de vida del paciente. Un cambio de 4 puntos con respecto al valor inicial se considera una diferencia clínicamente importante.

Basándose en un análisis formal de probabilidad del éxito ajustado por multiplicidad, se calculó que con un tamaño de muestra de 120 pacientes reclutados y con un error tipo 1 de una cola de 0, 025 se lograba una potencia de al menos el 90% para al menos una dosis de éxito de espesolimab (dosis alta o media) frente a placebo en las variables primaria y

secundaria clave. No se realizaron cambios en el tamaño de la muestra planificado, por lo que se consideró que el cálculo de la potencia era aceptable.

Resultados

Estudio principal: Effisayil 2 (1368-0027)

Salvo que se especifique lo contrario, tanto los datos demográficos, genéticos y basales como los análisis de eficacia, se basaron en el conjunto de pacientes aleatorizados. Por otro lado, los análisis de seguridad fueron realizados sobre el set de seguridad de pacientes que fueron aleatorizados y recibieron al menos una dosis de espesolimab o placebo. El set de análisis por protocolo se utilizó para los análisis de sensibilidad de la variable principal y secundaria clave.

Se reclutaron 157 pacientes, de los cuales 123 pacientes recibieron tratamiento De estos, 31 fueron asignados a placebo, 31 a espesolimab a dosis bajas, 31 a espesolimab a dosis intermedias, y 30 a espesolimab a dosis altas. Un total de 78 pacientes completaron el periodo de 48 semanas de tratamiento aleatorizado sin recaídas. En cuanto a los datos demográficos de la población incluida en el estudio, un 61,8% de los pacientes eran mujeres; un 64,2% de raza asiática (siendo el 35,8% restante de raza blanca). La media de edad fue de 40,4 años, siendo un 6,5% de los pacientes adolescentes (edades comprendidas entre 12 y 17 años en el momento del reclutamiento); un 72,4% entre 18 y 50 años; un 21,1% entre 50 y 65; y un 6,5% entre 65 y 75 años. El peso medio de los pacientes fue de 71,77 kg, con un IMC medio de 26,68 kg/m^2. Un 74,8% de los pacientes empleaban tratamiento sistémico para la PPG en el momento de la aleatorización que se retiró al comienzo de ésta; y un 27,6% tenían diagnóstico concomitante de psoriasis en placas. Los factores demográficos se distribuyeron en general de manera equitativa entre las cuatro cohortes del estudio.

En cuanto a las puntuaciones basales de las escalas de severidad de la psoriasis, el total de los pacientes tuvieron una puntuación media del GPPASI de 3,29; del PSS de 4,2; y del DLQI de 8,1. Un 71,5% de los pacientes tenían una puntuación del GPPGA de 0, teniendo el 28,5% restante una puntuación de 1. Al igual que los factores demográficos, las puntuaciones basales de las escalas de severidad se distribuyeron en general de manera equitativa entre las cuatro cohortes del estudio, a excepción de la puntuación DLQI basal, la cual fue ligeramente mayor en el grupo de espesolimab a dosis altas, con una media de 11,1 (frente a la media global de 8,1).

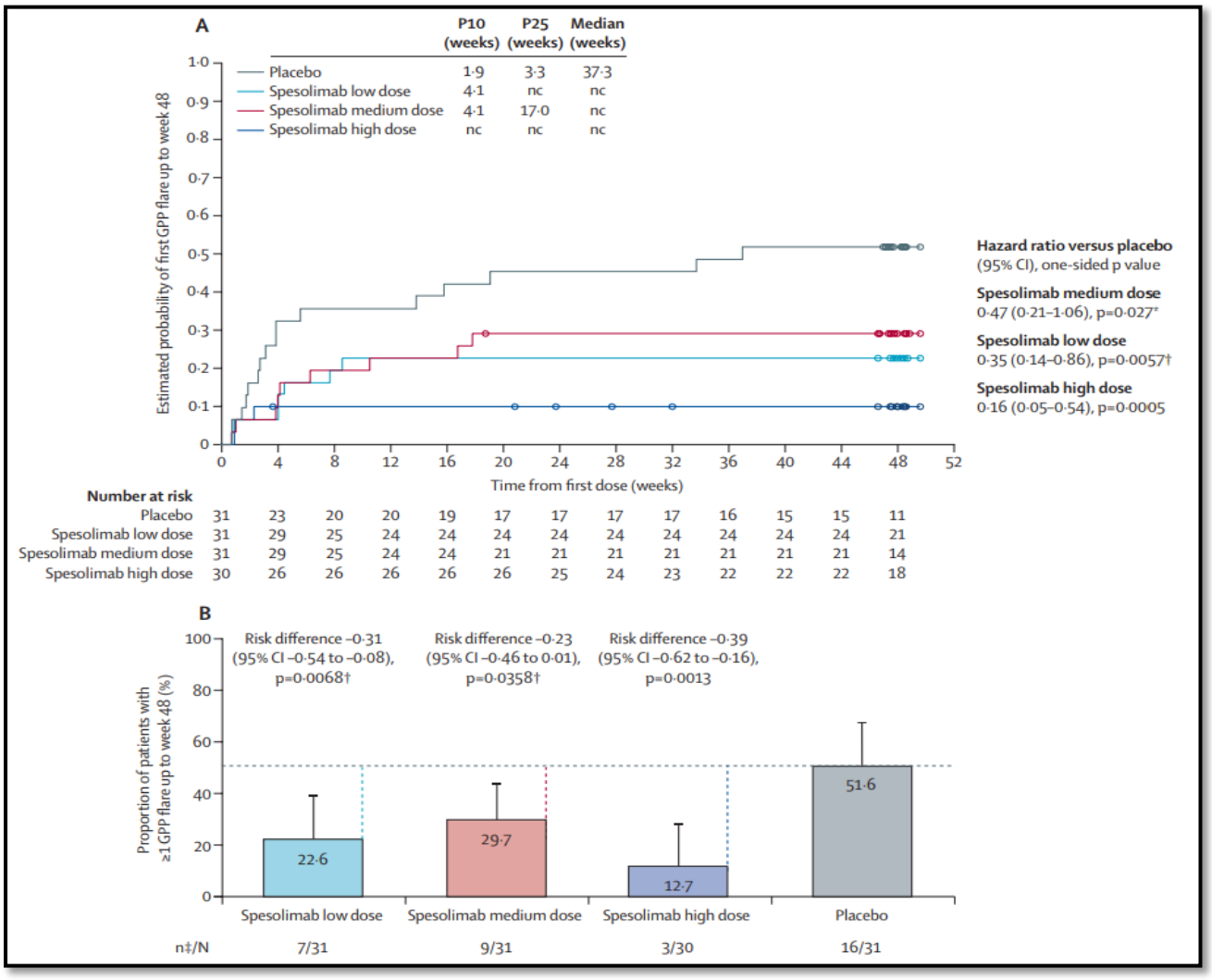
Atendiendo a las mutaciones genéticas de interés de los pacientes, un 32,5% del total de pacientes, tenían mutaciones potencialmente patogénicas en IL36RN, CARD14 o AP1S3; frente al 49,6% que no tenían ninguna mutación. Con respecto a las mutaciones genéticas de los pacientes, sí existió cierto grado de disparidad en el grupo placebo con respecto a los otros tres grupos, al haber un porcentaje menor de pacientes con mutaciones potencialmente patogénicas (19,4% en el grupo placebo frente al 32,5% del total de pacientes).

Para el objetivo principal, se evaluó la relación dosis-respuesta a espesolimab mediante un análisis de comparaciones múltiples con técnicas de modelización con respecto a la consecución de una curva dosis-respuesta no plana, con un error de tipo 1 (alfa) de una cola de 0,05. La diferencia entre tratamientos para la variable primaria, se estimó con un modelo de regresión de Cox, ajustado por el uso de medicamentos sistémicos para la PPG en el momento de la aleatorización. Se establecía una curva dosis-respuesta no plana si al menos un modelo dosis-respuesta era estadísticamente significativo. En el análisis primario utilizando la estimación principal del efecto del tratamiento definida en el estudio y aplicando el método principal de censura para tratar los datos incompletos o perdidos, las estimaciones puntuales del Hazard Ratio (HR) con un Intervalo de Confianza (IC) del 95% para la modelización de los grupos de dosis baja, media y alta de espesolimab frente a placebo fueron de 0,350 (0,143 - 0,857); 0,468 (0,206 - 1,064) y 0,157 (0,046 - 0,541) respectivamente. Los valores de p fueron estadísticamente significativos para cada modelo predefinido (p lineal=0,0022; emax1 p=0,0024; emax2 p=0,0023, y p exponencial=0,0034). Dados estos resultados, el análisis demostró el objetivo principal de una relación dosis-respuesta no plana para espesolimab comparado con placebo, por lo que se procedió al análisis del resto de variables. En cuanto a la variable principal, el tiempo hasta el

primer brote de PPG en semanas (IC 95%) fue de 1,9 semanas (0,9 – 2,9) en el grupo placebo; de 4,1 semanas (1,0 – 8,7) en el grupo de espesolimab a dosis bajas; 4,1 semanas (0,9 – 10,7) a dosis intermedias; y no calculable en espesolimab a dosis altas (1,0 – no calculable). El dato no es calculable dado que para la dosis alta de espesolimab no sucedieron brotes a partir de la semana 4 y hasta la semana 48.

Al no alcanzarse la significación estadística requerida de 0,01875 en el grupo de espesolimab a dosis medias para la variable principal (p= 0,0269), las hipótesis estadísticas para el resto de variables secundarias únicamente fueron realizadas de manera formal para las comparaciones entre placebo y espesolimab a dosis altas. Los resultados de la variable secundaria clave fueron los siguientes: el porcentaje de pacientes con al menos un brote de PPG hasta la semana 48 (IC 95%) fue del 51,6% (34,8% - 68,0%) en el grupo placebo; del 22,6% (11,4% - 39,8%) en el grupo de espesolimab a dosis bajas; del 29,7% (18,1% - 44,5%) a dosis intermedias y del 12,7% (5% - 28,9%) a dosis altas. La diferencia ajustada del riesgo de espesolimab a dosis bajas, medias y altas frente a placebo (IC 95%) fue de −0,308 (−0,535; −0.081; p= 0,0068); −0,225 (−0,462; 0,013; p= 0,0358); y −0,390 (−0,621; −0,159; p= 0,0013) respectivamente. Por lo que, únicamente espesolimab a dosis altas alcanzó la significación estadística ajustada por multiplicidad requerida (p= 0,00625). Se realizaron análisis adicionales de sensibilidad para verificar que los resultados del análisis primario eran robustos, e independientemente

Figura 1. Resultados de la variable principal y secundaria clave



(A) Kaplan-Meier con la probabilidad estimada de brote de PPG en las primeras 48 semanas. (B) Porcentaje de pacientes con al menos un brote de PPG hasta la semana 48

del método empleado, los resultados para las dosis altas de espesolimab, fueron consistentes con los resultados obtenidos en el análisis principal.

En cuanto a los resultados del resto de variables secundarias: tiempo hasta el primer empeoramiento de las escalas PSS y DLQI (definido como un incremento de 4 puntos o más en el PSS/DLQI hasta la semana 48): 18 pacientes (58,1%) del grupo placebo empeoraron 4 puntos o más en la escala PSS en el grupo placebo, frente a los 9 (30%) del grupo de espesolimab a dosis altas. Con estos resultados HR (IC 95%)= 0,424 (0,197 - 0,914; p = 0,0134) en el caso de la escala PSS y HR (IC 95%) de 0,259 (0,109 - 0.620; p = 0.0010) en el caso de la escala DLQI, a pesar de que se evidenció que el riesgo de empeoramiento del PSS/DLQI hasta la semana 48 era menor en el grupo de espesolimab a dosis altas frente al grupo placebo, no se alcanzó el nivel de significación requerido de 0,00625 para la escala PSS. Debido a que no se alcanzó la significación estadística formal preespecificada, no se realizaron más test confirmatorios, por lo que se presentaron valores de p nominales para el resto de variables secundarias, si bien, éstos fueron bastante bajos.

Análisis de subgrupos

Se realizaron análisis de subgrupos no ajustados por multiplicidad para las variables principal y secundaria clave para los siguientes subgrupos: puntuación de GPPGA basal 0/1; mutación de IL36RN SÍ/NO; psoriasis en placas concurrente basal SÍ/NO; uso de tratamiento sistémico concomitante para la PPG en la aleatorización SÍ/NO; sexo: hombre/mujer; edad: <65 años/≥65 años; adultos/adolescentes: ≥18 años/≥12-18 años; raza: asiática/blanca/otra; IMC: <25 kg/m^2/25-30 kg/m^2/≥30 kg/m^2; y peso: <53,8Kg/53,8Kg-91Kg/≥91Kg.

Los resultados del análisis de la variable principal de espesolimab a dosis altas frente a placebo fueron consistentes en todos los subgrupos, encontrándose los valores de HR dentro del IC al 95% del análisis global para todos los subgrupos excepto 3: pacientes con GPPGA basal de 0; no tratamiento sistémico para la PPG en el momento de la aleatorización; y en la categoría de edad de ≥65 años.

Seguridad (28,29)

Los datos de seguridad evaluados provienen tanto del estudio pivotal Effisayil 2 (1368-0027) como del estudio de extensión abierto Effisayil-ON (1368-0025). El número de pacientes con PPG tratados con la posología propuesta de 600 mg s.c. de carga seguidos de 300 mg s.c. cada 4 semanas es de 30, provenientes todos del ensayo pivotal 1368-0027. Además, se incluyeron, 23 pacientes provenientes del estudio de extensión 1368-0025 que fueron tratados con la dosis de 300 mg s.c. cada 4 semanas sin dosis de carga, al haber recibido tratamiento previamente en los ensayos 1368-0027 ó 1368-0013 (Effisayil 1). Por lo tanto, los datos son limitados en cuanto a los pacientes con PPG tratados con la pauta de dosis propuesta actualmente. En cuanto a la población adolescente, en el ensayo 1368-0027, se aleatorizó y trató a 8 pacientes adolescentes (2 por grupo de tratamiento, incluido placebo), con edades comprendidas entre los 14 y los 17 años en el momento de la aleatorización. De ellos, 7 (ya que uno del grupo placebo no continuó) pasaron al ensayo de extensión 1368-0025. La inclusión de 8 adolescentes en el ensayo cumplió con el Plan de Investigación Pediátrico (PIP) acordado.

En cuanto al total de eventos adversos (EAs) reportados en el ensayo pivotal 0027, no hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que reportaron algún evento adverso en el grupo placebo (86,7%) frente a los grupos de espesolimab a dosis bajas (90,6%), medias (93,5%) y altas (86,7%).

Los eventos adversos más frecuentes fueron los correspondientes a la categoría de trastornos cutáneos, existiendo un mayor porcentaje de eventos provenientes de pacientes del grupo placebo (73,3%) con respecto a los grupos de tratamiento con espesolimab tanto a dosis bajas como medias y altas (53,1%, 64,5% y 43,3% respectivamente), sobre todo debido al desarrollo de psoriasis pustulosa en los pacientes del grupo placebo (53,3% en el grupo placebo frente a 24% de media en los tres grupos de espesolimab).

Los siguientes eventos adversos más frecuentes fueron las infecciones, destacando las infecciones del tracto respiratorio superior provocadas por SARS-CoV2 y las infecciones urinarias, y no habiendo diferencias entre el grupo placebo (33,3%) y la media de los 3 grupos de espesolimab (33,3%).

En cuanto a las alteraciones analíticas, tampoco se encontraron diferencias entre el grupo placebo y la media de los 3 grupos de pacientes tratados con espesolimab (20% frente a 20,4%).

Sin embargo, sí se reportó con mayor frecuencia artralgia en los pacientes tratados con espesolimab a dosis bajas (12,5%) y altas (10%) frente a los pacientes tratados con placebo (3,3%) (esto no se cumplió en los pacientes tratados con espesolimab a dosis medias: 3,2%).; así como trastornos generales y relacionados con las condiciones del lugar de la administración: 10% en el grupo placebo frente a una media de 26,9% en los 3 grupos de espesolimab; destacando eritema en el sitio de inyección (3,3% frente a 14% respectivamente).

Los eventos adversos relacionados con reacciones de hipersensibilidad fueron en su mayoría de carácter leve y ocurrieron con mayor frecuencia en los grupos de espesolimab a dosis bajas y medias que en el grupo de espesolimab a dosis altas y en el grupo placebo. Además, ninguno de estos EAs condujo a la interrupción del tratamiento y tampoco fue dependiente de la dosis administrada.

De manera similar, en el ensayo de extensión Effisayil-ON, los EAs notificados con mayor frecuencia en pacientes tratados con las tres dosis de espesolimab fueron: psoriasis pustulosa (14,8%), seguida de infección por COVID-19 (9,4%) e infección de las vías respiratorias superiores (9,4%), así como pirexia (8,6%); todos los demás EAs fueron notificados en <10 pacientes.

En lo referente a los eventos adversos graves (grados III o IV según los criterios comunes de toxicidad en reumatología) que tuvieron lugar en el ensayo 1368-0027, el porcentaje de pacientes con algún EA grave fue comparable entre todos los grupos de dosis de espesolimab (19,4%) y el grupo placebo (23,3%). En el grupo placebo, los EAs graves fueron psoriasis o psoriasis pustulosa, esclerosis múltiple y neutropenia. Mientras que, en los grupos de espesolimab también fueron notificados otros EAs de grados III o IV: palpitaciones en un paciente, una erupción cutánea medicamentosa, una encefalitis viral y una neumonía en pacientes tratados con espesolimab a dosis bajas; cáncer de mama en un paciente y una colelitiasis en el grupo de espesolimab a dosis altas; y una infección cutánea bacteriana y una pseudohiperckaliemia en el grupo de espesolimab a dosis intermedias.

En el ensayo 0025, 10 pacientes (7,8%) presentaros EAs graves, de los cuales, 2 de ellos (1,6%) presentaron EAs de grado IV: 1 paciente presentó insuficiencia cardíaca y otro paciente presentó depresión mayor e ideación suicida. Todos los eventos fueron evaluados por los investigadores como no relacionados con el tratamiento de estudio y continuaron en el ensayo, los pacientes requirieron tratamiento y uno de ellos se recuperó. 8 pacientes (6,3%) presentaron al menos un EA de grado III, siendo la psoriasis pustulosa el evento adverso más frecuente (reportado en 4 pacientes; 3,1%).

En el ensayo 1368-0027, 3 pacientes del grupo de dosis alta de espesolimab y 2 pacientes del grupo de dosis media presentaron EAs que provocaron la interrupción del tratamiento y el abandono del estudio, frente a ningún-paciente en los grupos de dosis baja de espesolimab o placebo. Los dos EAs del grupo de dosis media fueron psoriasis pustulosa y artropatía psoriásica; y los tres EAs del grupo de dosis alta fueron psoriasis, psoriasis pustulosa y cáncer de mama.

No se reportaron muertes en el ensayo pivotal 1368-0027, pero sí hubo dos muertes reportadas durante el programa de desarrollo clínico o compasivo. El primer caso reportado tuvo lugar durante el programa clínico intervencional y fue un paciente con colitis ulcerosa que participaba en el ensayo 1368-0017 (tratamiento de mantenimiento con espesolimab 600 mg subcutáneos cada 6 semanas), considerándose el evento mortal finalmente como no relacionado con el tratamiento, sino derivado de una neumonía por SARS-CoV2 con complicaciones neurológicas (Síndrome de Guillain-Barre). El segundo caso de muerte reportado fue dentro del programa de uso compasivo de espesolimab y ocurrió en un paciente varón que recibió una única dosis de espesolimab para un brote de PPG. El caso fue altamente confuso debido al historial clínico complejo y grave, la edad y el tratamiento concomitante del paciente.

Los datos de seguridad observados en otros estudios realizados con espesolimab en otras indicaciones tanto dermatológicas como no dermatológicas muestran un perfil de seguridad muy similar al observado en el estudio Effisayil 1. La mayoría de los EAs fueron de intensidad leve o moderada, siendo los EAs más comunes en todos los ensayos: empeoramiento de la enfermedad en estudio, infecciones no complicadas y trastornos cutáneos o reacciones en el lugar de la inyección.

En cuanto a la población adolescente dentro del ensayo 1368-0027, en el periodo de tratamiento todos los pacientes reportaron eventos adversos, aunque con tasas de incidencia ajustadas a exposición inferiores que en los adultos. Todos los EAs fueron leves, excepto un caso de neumonía adquirida en la comunidad en un paciente del grupo de dosis baja de espesolimab, la cual fue catalogada como grave y relacionada con el tratamiento, empezando en el día 208 de tratamiento. En este caso no se suspendió el tratamiento con espesolimab, se trató al participante con antibióticos y la neumonía se resolvió sin complicaciones, no abandonando el paciente el estudio.

Los datos en adolescentes son muy limitados, pero no se espera que tengan una susceptibilidad diferente a eventos adversos por la inhibición de IL-36, en comparación con los adultos. No obstante, se obtendrán más datos de seguridad a partir del ensayo post-autorización en curso (1368-120) para el tratamiento de los brotes de GPP con espesolimab i.v., aplicando extrapolación de adultos a adolescentes. Esta extrapolación a través de los datos de farmacocinética/exposición es aceptable.

Discusión

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una variante grave y rara de la psoriasis, es una enfermedad neutrofílica de la piel caracterizada por brotes recidivantes de pústulas generalizadas y eritema doloroso en la piel. Las manifestaciones clínicas de la PPG incluyen síntomas sistémicos como fiebre alta, fatiga extrema y rubor sistémico junto con la formación de múltiples pústulas estériles, generando grandes áreas de afectación cutánea e inflamación sistémica. Histopatológicamente, se observa la formación de pústulas subcórneas y pústulas espongiformes de Kogoj. Los brotes de PPG son potencialmente letales debido a posibles complicaciones graves como insuficiencia cardiovascular. Además, la PPG suele ir acompañada de afectación de las mucosas y artritis, asociándose en ocasiones a insuficiencia respiratoria, síntomas oculares y amiloidosis secundaria (30).

En la fase aguda/ brotes de la enfermedad, así como a largo plazo, las estrategias terapéuticas deben tener como objetivo la eliminación rápida y sostenida de las pústulas, el eritema, la descamación y las costras, así como la resolución de las lesiones cutáneas y las pústulas y reducir el dolor y el picor, manteniendo al mismo tiempo un perfil de seguridad favorable y que la exposición prolongada al tratamiento sea segura. El tratamiento agudo/del brote además debe mejorar el control de las consecuencias sistémicas, evitar la aparición de nuevas pústulas y aliviar rápidamente los síntomas sistémicos. Además, a largo plazo, el tratamiento de la PPG debe normalizar la calidad de vida relacionada con la salud, la prevención de nuevos brotes y el control de los síntomas de la enfermedad entre brotes. Asimismo, debido a que determinadas comorbilidades como la obesidad, la diabetes mellitus, las infecciones, la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la hipertensión, las condiciones metabólicas/hormonales, la enfermedad autoinmune y hepática pueden afectar al tratamiento de la enfermedad, se requiere un enfoque multidisciplinar para tratar de manera holística el curso de la enfermedad (31).

A día de hoy, espesolimab es el primer y unico fármaco específico autorizado en la Unión Europea para el tratamiento de los brotes de PPG y el tratamiento de mantenimiento de la PPG. Se emplean, sin embargo, fuera de ficha técnica otros fármacos tanto biológicos (anti TNF-α: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab; anti IL12/23: ustekinumab; anti IL17: secukinumab, ixekizumab, brodalumab; y anti IL23: guselkumab, tildrakizumab, rizankizumab) como terapias inmunomoduladoras no específicas (metotrexato, ciclosporina A, acitretina y dimetilfumarato) como pequeñas moléculas orales (apremilast y upadacitinib) con el fin de reducir el número de brotes de PPG (32).

Los resultados de eficacia de espesolimab en la indicación a estudio de este informe provienen del ensayo pivotal fase IIb, internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo Effisayil 2 (1368-0027); mientras que los resultados de seguridad, provienen tanto del estudio pivotal Effisayil 2 como del estudio de extensión abierto Effisayil-ON (1368-0025).

Los criterios de inclusión y exclusión del ensayo pivotal se consideran aceptables en general para un estudio de tratamiento de mantenimiento de la PPG, aunque con algunos comentarios relacionados con la retirada de otros tratamientos para la PPG según el protocolo:

- Los pacientes debían tener un diagnóstico e historial documentado de PPG y haber presentado al menos 2 brotes previos de moderados a graves, con pústulas activas (nuevas o empeoramiento). Sin embargo, en la fase de reclutamiento y aleatorización, los pacientes no debían tener un brote activo y debían tener una puntuación GPPGA de 0 ó 1.
- El límite etario superior de 75 años no fue explicado ni justificado, pero es el mismo límite superior que fue empleado en el estudio 1368-0013 (ensayo pivotal en la aprobación de espesolimab i.v. para el tratamiento de los brotes de PPG).
- Se incluyeron pacientes independientemente de su estado de mutación IL36RN, al haberse demostrado la eficacia del tratamiento en pacientes con PPG tanto con y sin mutación IL36RN. Esto está en línea con el enfoque empleado en el ensayo 1368-0013. En la indicación de ficha técnica no aparece como requerimiento conocer el estado de la mutación IL36RN antes de iniciar el tratamiento con espesolimab, por lo que esto no supondría un problema. Sin embargo, al tratarse del único ensayo pivotal confirmatorio para la indicación de tratamiento de mantenimiento de la PPG, se habría esperado conocer el estado de la mutación en todos los pacientes del ensayo.

Con respecto a la población adolescente, se presentaron los HR comparativos entre adultos y adolescentes. No obstante, debido al pequeño tamaño muestral en la cohorte pediátrica, los intervalos de confianza al 95% resultan considerablemente amplios, lo cual limita la precisión e interpretabilidad de los resultados. Sin embargo, el diseño, el tamaño muestral y el análisis de los estudios se llevaron a cabo conforme a lo definido en el PIP acordado con el Comité de Medicamentos Pediátricos (PDCO por sus siglas en inglés). Además, se presentó información adicional de una revisión bibliográfica que respalda que la enfermedad, la fisiopatología y la genética de la PPG de inicio pediátrico tienen las mismas características que la PPG de inicio adulto, y que la vía de la IL-36 es fundamental en ambos subgrupos de pacientes. Esto hace que a priori los resultados obtenidos en la población adulta sean extrapolables a la población adolescente.

En cuanto a la elección de grupos de tratamiento y sus respectivas dosis, el estudio pivotal 1368-0027 fue definido como de búsqueda de dosis, por lo que se incluyeron tres brazos de dosis de espesolimab y un brazo control con placebo. Todos los brazos de tratamiento con una dosis de carga inicial el Día 1, de 600 ó 300 mg s.c., seguidos de una dosis de mantenimiento cada 4 o cada 12 semanas. La posología recomendada en ficha técnica es la correspondiente al brazo de dosis alta, es decir, 600 mg s.c. de dosis de carga el Día 1, seguida de 300 mg s.c de tratamiento de mantenimiento cada 4 semanas. El empleo de placebo estaba respaldado. En el contexto de prevención, con la disponibilidad de tratamiento de rescate con espesolimab i.v. y/u otros tratamientos en caso de brote agudo, el uso de placebo resultaba más justificable que en el contexto de tratamiento de un brote agudo (en el cual placebo también fue incluído en el estudio pivotal Effisayil 1, aunque con opciones de rescate tras 1 semana). Los pacientes que presentaron un brote de PPG durante el ensayo fueron elegibles para recibir una dosis abierta de espesolimab 900 mg i.v. Se podía administrar una segunda dosis de 900 mg i.v. una semana después en el caso de que los síntomas persistieran según criterios predefinidos. Si el paciente respondía al tratamiento del brote con espesolimab, podía continuar en régimen abierto con espesolimab s.c. para tratamiento de mantenimiento.

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 (GPPGA y GPPASI) que se asemejan a las comúnmente utilizadas 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.

Con respecto a la variable principal (tiempo hasta la aparición del primer brote de PPG hasta la semana 48), la definición de brote de PPG fue "un aumento de la puntuación de GPPGA ≥2 con respecto al valor basal y de la subpuntuación de pustulación de GPPGA ≥2". A pesar de que esta definición difiere con respecto a la definición de brote dada en el estudio 1368-0013 (se estableció un umbral más exigente), se considera una definición adecuada de brote agudo de PPG, dada la baja actividad de enfermedad (GPPGA de 0 ó 1) de los pacientes incluidos. Un aumento igual o mayor a 2 puntos en ambas escalas se considera una representación clínicamente relevante de un brote de PPG. A pesar de considerarse un cambio justificado, esta variación en la definición de brote puede dificultar la comparación entre estudios, no solo actuales, sino también futuros.

Los resultados de eficacia del ensayo Effisayil 2 demuestran una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente relevante del tratamiento de espesolimab a dosis altas frente a placebo, tanto en la variable principal, con un HR de 0,157 (IC95%: 0,046 – 0,541; p= 0,0005), como en la secundaria clave, con una diferencia de riesgo ajustada de −0,390 (IC95%: −0,621 a −0,159; p= 0,0013). Por otro lado, el porcentaje de pacientes con al menos un brote de PPG en 48 semanas (IC 95%) fue del 51,6% (34,8% - 68,0%) en el grupo placebo frente al 12,7% (5% - 28,9%) en el grupo de espesolimab a dosis altas. A pesar de que un 74,8% de los pacientes del ensayo empleaban tratamiento concomitante para la PPG antes de la aleatorización, su situación basal era buena, con una puntuación media en los cuatro brazos del ensayo de: 3,29 en el GPPASI; de 4,2 en el PSS y de 8,1 en el DLQI.

Respecto a la seguridad, los resultados provienen tanto del estudio pivotal Effisayil 2 (1368-0027) como del estudio de extensión abierto Effisayil-ON (1368-0025). Espesolimab presenta un buen perfil de seguridad, no habiéndose detectado nuevas señales de seguridad a las previamente conocidas de estudios de espesolimab en otras indicaciones. El desarrollo de EAs graves no siguió un patrón dependiente de la dosis de espesolimab, ya que el mayor porcentaje de EAs graves se registró en el grupo de dosis baja de espesolimab (5/32 pacientes [15,6%]), seguido del grupo de dosis alta (3/30 pacientes [10%]), luego placebo (1/30 pacientes [3,3%]) y el grupo de dosis media de espesolimab (1/31 pacientes [3,2%]). Cabe destacar que el EA grave notificado con mayor frecuencia fue la psoriasis pustulosa (relacionada con un empeoramiento de la enfermedad, no con una toxicidad propia del fármaco), notificada en 3 de los 92 pacientes (3,2%) que recibieron espesolimab, con un paciente en cada grupo de dosis; siendo el resto de EAs graves sucesos individuales sin ningún patrón típico ni señal de seguridad añadida a las ya conocidas para espesolimab en otras indicaciones.

En resumen, aunque fueron notificados un mayor número de EAs graves en los grupos de espesolimab frente a placebo, la mayoría de ellos fue en el grupo de dosis bajas, reflejando más bien un peor control de la enfermedad subyacente o factores causales distintos del tratamiento con espesolimab.

No se dispone de comparaciones directas ni indirectas de espesolimab con otros tratamientos disponibles utilizados en la práctica clínica habitual para esta indicación, la cual está fuera de ficha técnica. Por lo que, no se puede diferenciar a espesolimab del resto de opciones terapéuticas.

Los tratamientos convencionales (retinoides, ciclosporina y metotrexato) pueden ser eficaces en casos concretos de PPG, pero a menudo conllevan importantes efectos secundarios y suelen ser inadecuados para el tratamiento de los casos más graves (33, 34). Un meta-análisis y revisión sistemática reciente evaluó la eficacia y seguridad de los tratamientos biológicos en el tratamiento de la PPG (35). Las características demográficas de los pacientes incluidos en los estudios evaluados en el meta-análisis fueron similares. Sin embargo, de los estudios incluidos en este metaanálisis, únicamente eran ensayos clínicos los de espesolimab (espesolimab frente a placebo), ya que los del resto de fármacos eran ensayos prospectivos de brazo único, series de casos o estudios observacionales, por lo que las diferencias metodológicas de estos estudios limitan las conclusiones que puedan extraerse de los resultados del mismo.

Este meta-análisis mostró que los inhibidores del IL36R pueden alcanzar una tasa de respuesta GPPASI de 75 (se basa en el porcentaje de reducción desde el inicio, generalmente resumido como un resultado dicotómico basado en lograr una reducción superior al 75%) del 40% (IC del 95%: 27%-54%) y una tasa de respuesta GPPGA de 0-1 (definido el éxito del tratamiento con puntuaciones de 0-1 en dicha escala) del 55% (IC del 95%: 41%-68%) en un plazo de 2 semanas, superando significativamente a otros fármacos biológicos. Sin embargo, los fármacos anti IL17 superaron la eficacia de los anti IL36R a las 12 semanas, con una tasa de respuesta GPPGA (IC 95%) del 76% (55%-84%) frente al 60% (24%-82%) respectivamente. Además, en un plazo de 52 semanas, se observó un porcentaje de brotes de PPG (IC 95%) del 15% (1%-37%) para los tratados con anti IL17α y del 21% (9%-28%) para los pacientes tratados con anti IL36R (35). En cualquier caso, estos resultados deben de ser interpretados con cautela no solo debido al pequeño tamaño muestral, sino también debido a la elevada probabilidad de sesgos en la interpretación de los resultados al haber incluido estudios con metodologías tan dispares. En cuanto a los eventos adversos, los resultados sugieren que en general los fármacos biológicos tienen un sólido perfil de seguridad para el tratamiento de la PPG, siendo los inhibidores IL-36 e IL-17 los que demostraron un mejor perfil de eficacia y seguridad comparados con los inhibidores IL-23 y TNF-α. En resumen, estos datos demuestran la eficacia significativa de los inhibidores IL-36 en el tratamiento de la PPG, ofreciendo un control más rápido y una respuesta clínica más sustancial en comparación con los fármacos biológicos. Se necesita más investigación para explorar sus efectos a largo plazo en el tratamiento de mantenimiento de la PPG.

Conclusión

Espesolimab es el primer medicamento autorizado en la UE para el tratamiento de mantenimiento de la PPG en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. En el estudio Effisayil-2, espesolimab a dosis altas ha demostrado un efecto estadísticamente significativo y clínicamente relevante en la variable principal (tiempo transcurrido hasta el primer brote de PPG hasta la semana 48) y en la variable secundaria clave (aparición de al menos un brote de PPG hasta la semana 48) en comparación con placebo.

Por otro lado, no se han identificado nuevos problemas de seguridad en la población adulta basado en los datos proporcionados a partir de los estudios Effisayil-2 y Effisayil-ON (aún en curso). Los eventos adversos más frecuentes relacionados con espesolimab fueron trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, infecciones (sobre todo infecciones urinarias y del tracto respiratorio superior) y reacciones en el lugar de inyección.

Como se ha comentado anteriormente, a pesar de que los datos de eficacia y seguridad en adolescentes son muy limitados, la inclusión de 8 adolescentes en el ensayo pivotal fue acorde al PIP. De acuerdo con los datos revisados, no hay información que sugiera que adolescentes y adultos tengan una fisiopatología diferente, por lo que los efectos del tratamiento deberían ser equivalentes. Además, no cabría esperar una susceptibilidad diferente a los eventos adversos secundaria a la inhibición de IL36R, por lo que, los datos disponibles de población adulta pueden considerarse extrapolables a la población adolescente.

A pesar de ser el mayor ensayo clínico realizado para el tratamiento de mantenimiento de la PPG, Effisayil 2 cuenta con limitaciones derivadas del pequeño tamaño de los brazos del ensayo (aproximadamente 30 pacientes por grupo), lo que dificulta que el proceso de aleatorización logre igualar los 4 brazos completamente. Esto implica la sobrerrepresentación de pacientes asiáticos en el grupo de dosis alta de espesolimab (70%) frente a placebo (55%), así como que la media de peso corporal e IMC fuera menor en el grupo de espesolimab a dosis altas frente a placebo (68,7 kg frente a 75,7 kg y 25,6 kg/m² frente a 26,9 kg/m², respectivamente). Si bien, los HR no mostraron diferencias significativas entre los distintos subgrupos. Aunque estos son problemas habituales en los ensayos clínicos de enfermedades raras como la PPG, pueden afectar a la generalización de los resultados. Por ello, está en marcha Effisayil-ON, el estudio de extensión abierto de casi 5 años que aportará nuevos datos sobre la eficacia y la seguridad de espesolimab a más largo plazo y que incluye a pacientes con una mayor diversidad étnica.

Además, si bien el placebo es aceptable desde un punto de vista metodológico, no permite establecer la eficacia relativa, por lo que hubiera sido deseable disponer de una comparación directa con los tratamientos no específicos utilizados en práctica clínica.

Por lo que, espesolimab se trata actualmente de la única opción de tratamiento con autorización específica para el tratamiento de mantenimiento de la PPG en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad. Por este motivo, junto con los resultados obtenidos en el ensayo pivotal y a pesar de no haber datos de comparaciones directas ni indirectas con otros tratamientos disponibles en la práctica clínica fuera de ficha técnica, se considera como opción preferente frente a los fármacos biológicos.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Arturo Gómez López de las Huertas. Farmacólogo clínico del Hospital Universitario la Paz.

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), Liga Reumatológica Española (LIRE) y Acción Psoriasis han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones.

Nombre	Anti TNF-α	Ustekinumab (Anti IL12/23)	Anti IL17	Anti IL23	Metotrexato	Ciclosporina A	Acitretina	Dimetilfumarato	Apremilast	Upadacitinib	Espesolimab
Presentación	-Infliximab: 100 mg/vial, polvo para solución para perfusión; y 120 mg/ml en pluma precargada. -Etanercept: 10 mg (viales con polvo y disolvente); 25 mg y 50mg (jeringas y plumas precargadas). -Adalimumab: 20 mg/0,2 ml (jeringas precargadas); 40 mg/0,4 ml y 0,8 ml; y 80 mg/0,8 ml (jeringas precargadas y plumas precargadas) -Certolizumab: 200 mg/ml (jeringas y	- 45 mg y 90 mg (Plumas precargadas, jeringas precargadas y solución inyectable) -130 mg (Vial de concentrado para solución para perfusión).	-Secukinumab: 75mg (jeringas precargadas); 150 mg (Jeringas y plumas precargadas); y 300mg (Plumas precargadas). -Ixekizumab: 80mg (Jeringas y plumas precargadas). -Brodalumab: 210mg (jeringas precargadas)	-Guselkumab: 100mg/mL (Plumas y jeringas precargadas). -Tildrakizumab: 100mg/mL (Plumas y jeringas precargadas). -Risankizumab: 150mg/mL (Plumas prcargadas y jeringas precargadas); 180mg/1.2mL y 360mg/2.4mL (Inyector corporal); 600mg/10mL (Concentrado para perfusión)	-Comprimidos de 2.5mg y 10mg. -Jeringas y plumas precargadas de 7,5 mg/0,3 ml, 10 mg/0,4 ml, 15 mg/0,6 ml, 20 mg/0,8 ml, 25 mg/1 ml.	-Cápsulas blandas de 25 mg, 50 mg y 100 mg. -Concentrado para solución para perfusión de 50mg/mL. -Solución oral de 100mg/mL.	-Cápsulas duras de 10mg y 25mg.	-Comprimidos gastrorresistentes de 30mg y 120mg.	-Comprimidos recubiertos con película de 10mg, 20mg y 30mg.	-Comprimidos de liberación prolongada de 15mg, 30mg y 45mg.	-Concentrado para solución para perfusión de 450mg. -Jeringa precargada 150mg/1mL

	plumas precargadas).										
Posología	La dosis depende del fármaco anti TNF-α empleado, así como del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual de cada paciente.	El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis IV única basada en el peso corporal del paciente que debe administrarse durante al menos una hora (aprox. 6 mg/kg). La primera dosis SC se debe administrar en la semana 8 después de la dosis IV. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas. Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis SC, pueden recibir una segunda dosis SC en ese momento. Los pacientes que	La dosis depende del fármaco anti IL17 empleado, así como del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual de cada paciente.	La dosis depende del fármaco anti IL23 empleado, así como del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual de cada paciente.	La dosis depende del tipo y gravedad de la enfermedad y de la respuesta individual del paciente (máx. 25mg a la semana). Las dosis superiores a 20 mg por semana se pueden asociar a un aumento significativo de la toxicidad, especialmente mielosupresión.	Dosis inicial: 2,5-5 mg/kg/día en dos tomas. Dosis de mantenimiento: 2,5 mg-5 mg/kg/día. Dosis máxima:5 mg/kg/día	Dosis inicial: 0,3-0,5 mg/kg/día; ó 25 mg o 30 mg durante 2-4 semanas Dosis siguientes: 25-50 mg tomados durante las 6-8 semanas siguientes - Máximo 75 mg/día Dosis de mantenimiento: 0,5- 0,8 mg/kg/día según respuesta	Es necesario un programa inicial de escalado de dosis La primera semana 30 mg una vez al día (un comprimido por la noche). La segunda semana 30 mg dos veces al día (un comprimido por la mañana y otro por la noche). La tercera semana 30 mg tres veces al día (un comprimido por la mañana, otro al mediodía y otro por la noche). A partir de la cuarta semana, un comprimido de 120 mg por la noche. Durante las 5 semanas siguientes, esta dosis se incrementa en un comprimido adicional de 120 mg a la semana tomado a distintas horas del día. La dosis máxima diaria es de 720 mg (6	La posología recomendada para adultos es de 30 mg/12h con inicio diario escalonado (10 mg/20 mg/30 mg/40mg/ 50 mg/60 mg) Dosis de mantenimiento: 30 mg dos veces al día Después del escalado inicial de la dosis, no es necesario un reescalado de la dosis.	La dosis de inducción recomendada de upadacitinib es de 45 mg una vez al día durante 12 semanas. En los pacientes que no logren un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción inicial de 12 semanas, se puede considerar prolongar la inducción durante 12 semanas más con una dosis de 30 mg una vez al día. Se debe interrumpir el tratamiento con upadacitinib en estos pacientes si no muestran	La dosis recomendada para el tratamiento de la PPG en adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad y con un peso de al menos 40 kg, es una dosis subcutánea (s.c.) de carga de 600 mg (cuatro inyecciones de 150 mg), seguida de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg) administrados por vía subcutánea cada 4 semanas. Si un paciente experimenta un brote de PPG durante el tratamiento con espesolimab por vía subcutánea, el brote de PPG se puede tratar con espesolimab por vía intravenosa (i.v.) de acuerdo a la posología

		pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas. Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico. Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción IV o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.						comprimidos de 120 mg).		beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento. La dosis de mantenimiento recomendada de upadacitinib es de 15 mg o 30 mg una vez al día en función de la situación clínica de cada paciente: - Una dosis de 15 mg se recomienda para pacientes que presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna - Una dosis de 30 mg una vez al día puede ser apropiada para pacientes con una carga de enfermedad elevada que no presentan un mayor riesgo de TEV, MACE y neoplasia maligna o que	previamente autorizada (27). A la hora de reiniciar el tratamiento preventivo, debe hacerse cuatro semanas después del tratamiento intravenoso del brote, no requiriéndose una dosis de carga subcutánea. Espesolimab no se ha estudiado en pacientes con un peso inferior a 40 kg. Teniendo en cuenta el modelo y simulación farmacocinéticos, la dosis recomendada en adolescentes a partir de los 12 años de edad con un peso ≥ 30 y < 40 kg es una dosis subcutánea de carga de 300 mg (dos inyecciones de 150 mg), seguida de 150 mg (una inyección de 150 mg) administrados por

										no muestran un beneficio terapéutico adecuado con la dosis de 15 mg una vez al día. - Se debe usar la dosis efectiva más baja para mantener la respuesta. Para los pacientes de 65 años de edad y mayores, la dosis de mantenimiento recomendada es de 15 mg una vez al día.	vía subcutánea cada 4 semanas.
Indicación aprobada en FT o no	No aprobados para la indicación de tratamiento de mantenimiento de la psoriasis pustulosa generalizada (PPG) en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad										Tratamiento de mantenimiento de la psoriasis pustulosa generalizada (PPG) en pacientes adultos y adolescentes a partir de los 12 años de edad
Efectos adversos	Los EA más frecuentes y comunes para los fármacos anti TNF-α son	Los EA más frecuentes (> 5 %) fueron nasofaringitis y dolor de cefalea.	Los EA más frecuentes (muy frecuentes y frecuentes) son: Infecciones de las	Los EA más frecuentes incluyen aquellos asociados con	Aumento de las enzimas hepáticas, pérdida de apetito,	Aumento de las enzimas hepáticas, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal,	Efectos mucocutáneos, conjuntivitis, xeroftalmia, descamación de	Trastornos gastrointestinales (diarrea, distensión abdominal, dolor abdominal,	Diarrea, náuseas, infecciones del tracto respiratorio	Infecciones respiratorias de las vías altas, acné, Bronquitis,	Los eventos adversos más comunes relacionados con el tratamiento con

	infecciones víricas como gripe o herpes labial, neutropenia, leucopenia, anemia y linfodenopatía, dolor de cabeza, infecciones en las vías respiratorias altas sinusitis, infecciones del tracto urinario, náuseas, dolor abdominal, depresión, insomnio, conjuntivitis, taquicardia, palpitación, trastornos hepatobiliares, nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, artralgia, mialgia, dolor de espalda reacciones relacionadas	La mayoría se consideró leve y no requirió la interrupción del tratamiento. Los EA más graves son reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema, e infecciones infecciones bacterianas, fúngicas y víricas.	vías respiratorias altas, herpes oral, cefalea, rinorrea, diarrea, náuseas y vómitos, eccema y fatiga. Eventos adversos con una frecuencia inferior (poco frecuentes y raros) comunes a los fármacos anti IL17 son: candidiasis oral, otitis externa, infecciones de las vías respiratorias bajas, reacciones anafilácticas, angioedema, conjuntivitis, enfermedad inflamatoria intestinal, urticaria, eccema dishidrótico, dermatitis exfoliativa y vasculitis por hipersensibilidad.	la enfermedad subyacente, así como otros EA ya conocidos de los fármacos anti IL23 en otras indicaciones, como la nasofaringitis (como enfermedad del tracto respiratorio superior), artralgia, y cefalea. Los EA más graves fueron las infecciones y reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia y el angioedema.	náuseas, vómitos, dolor abdominal, estomatitis, dispepsia, infecciones oportunistas, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, cansancio, somnolencia, linfoma, choque anafiláctico, diabetes mellitus, depresión, convulsiones, vértigo, confusión, neumonía intersticial, diarrea, úlceras y hemorragias gastrointestinales, hepatitis, eritema, exantema, prurito.	estomatitis, dispepsia, infecciones oportunistas, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, acné, herpes simple, cefalea, cansancio, somnolencia, eritema, exantema, prurito.	las palmas y de las plantas, epistaxis, conjuntivitis, xeroftalmia, rinitis sequedad de boca estomatitis, queilitis, prurito, alopecia, exfoliación de la piel, uñas quebradizas, dermatitis, alopecia, cefalea, dolor muscular, artralgias, alteraciones hepáticas y del perfil lipídico. Teratogenicidad.	náuseas), rubefacción y linfopenia.	superior, bronquitis, tos, nasofaringitis, cefalea, migraña, disminución del apetito, vómitos, dispepsia, dolor abdominal superior, enfermedad por reflujo gastroesofágico, movimientos intestinales frecuentes, depresión, insomnio, dolor de espalda, fatiga.	Herpes zóster, Herpes simple, Foliculitis, Gripe, Infección del tracto urinario, Neumonía, Cáncer de piel no Melanoma, Anemia, Neutropenia, Linfopenia, Mareos, Vértigo, Urticaria, Hipercolesterolemia, Hiperlipidemia, Tos, Dolor abdominal, Naúseas, Erupción, Fatiga, Pirexia, Aumento de CPK, ALT, AST y de peso, cefalea	espesolimab fueron las infecciones, sobre todo del tracto respiratorio superior y urinarias; prurito; cansancio; astenia; artralgia; trastornos generales y relacionados con las condiciones del lugar de la administración destacando eritema; y reacciones de hipersensibilidad leves.

	con la perfusión o inyección y dolor. Las EA más graves son reactivación del VHB, ICC (insuficiencia cardiaca congestiva), infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero, reacciones hematológicas, lupus eritematoso sistémico/síndrome tipo lupus, trastornos desmielinizantes, trastornos hepatobiliares, linfomas, linfoma hepatoesplénico de células T, leucemia, carcinoma de células de Merkel,										

	melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción tipo sarcoidosis, absceso intestinal o perianal, y reacciones graves a la perfusión.										
Conveniencia	-Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después del tratamiento. - Debido a la inhibición del TNF-α, la administración de fármacos anti TNF-α durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal	-Precauciones durante la perfusión inicial. Ustekinumab no debe administrarse a personas con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis ni en pacientes con hipersensibilidad al fármaco o a cualquiera de sus excipientes. -Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y	- Se debe indicar al paciente que consulte al médico cuando padezca signos o síntomas indicativos de una infección. El paciente que desarrolle una infección grave debe ser monitorizado estrechamente y no debe recibir más dosis de fármacos anti IL17 hasta que la infección se haya resuelto. - Se han notificado nuevos casos o exacerbaciones de enfermedad	Precauciones durante la perfusión inicial. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 21 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de fármacos anti IL23 en mujeres embarazadas. Como medida de precaución,	-Necesidad de efectuar un seguimiento adecuado de los pacientes que reciben tratamiento, de modo que puedan reconocerse y evaluarse de inmediato los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas. - Produce embriotoxicidad, abortos y malformaciones fetales en humanos. Por ello, se deben	- No se recomienda la combinación con otros inmunosupresores potentes (riesgo incrementado de infección y linfoma). - Necesidad de efectuar un seguimiento adecuado de los pacientes que reciben tratamiento, de modo que puedan reconocerse y evaluarse de inmediato los signos de los posibles efectos tóxicos o reacciones adversas	-Informar al paciente, tanto hombres como mujeres del riesgo teratógenico y adoptar medidas de prevención de embarazo estrictas. No donar sangre durante el tratamiento y hasta 3 años después. Control hepático antes de iniciar el tto., cada 1-2 sem durante los primeros 2 meses y después cada 3 meses durante el tto. Si hay resultados anómalos, realizar controles	-Se han observado cambios en los análisis de laboratorio de la función renal y hepática en los ensayos clínicos en sujetos tratados con dimetilfumarato. Se desconocen las implicaciones clínicas de estos cambios. Se recomienda realizar evaluaciones de la función renal (p. ej., creatinina, nitrógeno ureico en sangre y análisis de orina) y de la función hepática (p. ej., ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento,	- Se debe monitorizar periódicamente el peso de los pacientes que, al comienzo del tratamiento, tengan un peso inferior al normal. En caso de una pérdida de peso clínicamente significativa y de causa desconocida, el médico general debe evaluar a estos pacientes y se debe considerar la interrupción del tratamiento.	Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de anticonceptivos adecuados para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos 6 meses después del último tratamiento. La experiencia clínica disponible durante el embarazo es limitada, upadacitinib sólo se debe usar durante el	- Antes de iniciar el tratamiento con espesolimab, se debe evaluar a los pacientes para descartar una infección tuberculosa. Espesolimab está contraindicado en pacientes con infección tuberculosa activa. - 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.

	en el recién nacido. Los fármacos anti TNF-α solo deben usarse durante el embarazo en caso de ser claramente necesario. -No se recomienda la administración de vacunas vivas (p.ej., vacuna BCG) a niños expuestos a anti TNF-α en el útero hasta 5 meses después de la última inyección a la madre durante el embarazo.	durante al menos 15 semanas después del tratamiento. No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de ustekinumab en el embarazo. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en útero a ustekinumab hasta 6 meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones	inflamatoria intestinal con fármacos anti IL17. No se recomienda iniciar tratamiento con fármacos anti IL17 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o experimenta una exacerbación de una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente, se debe suspender el tratamiento e iniciar un tratamiento médico adecuado. - Puede producirse una reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes tratados con fármacos anti IL17. De acuerdo	es preferible evitar la utilización de fármacos que inhiben a la IL23 en el embarazo. Antes del uso de cualquiera de estos fármacos en mujeres lactantes, deben evaluarse los beneficios de la terapia para la madre y los posibles riesgos para el hijo.	comentar los posibles efectos sobre la reproducción, pérdida de embarazo y malformaciones congénitas, con las pacientes mujeres en edad fértil. - Las siguientes pruebas se deben realizar cada semana durante las primeras dos semanas, y después cada dos semanas durante el mes siguiente; posteriormente, en función del recuento leucocitario y la estabilidad del paciente, al menos una vez al mes durante los seis meses siguientes y al menos cada tres meses posteriormente:		semanales. Si la función hepática no se normaliza o se deteriora más, interrumpir tto. Vigilar la función hepática durante un mínimo de 3 meses. Control del colesterol y triglicéridos séricos (valores en ayunas), antes de empezar el tto., un mes después de iniciarlo y cada 3 meses durante el mismo especialmente en los de alto riesgo (trastornos del metabolismo de lípidos, diabetes mellitus, obesidad, alcoholismo) y durante el tto. a largo plazo. En los de alto riesgo, además realizar determinaciones analíticas de los valores plasmáticos de lípidos, y/o glucemia y de	después de 3 y 6 meses de tratamiento, cada 6 a 12 meses a partir de entonces y según esté clínicamente indicado.	-La dosis de apremilast se debe reducir a 30 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave. -Apremilast se asocia con un riesgo mayor de trastornos psiquiátricos como insomnio y depresión. Se han observado casos de ideación y comportamiento suicida, incluido el suicidio, en pacientes con y sin antecedentes de depresión.	embarazo si es claramente necesario. No se recomienda la administración de vacunas de microorganismos vivos a lactantes mientras la madre esté recibiendo upadacitinib a no ser que los niveles séricos de upadacitinib en el lactante sean indetectables. Se podría considerar el uso de upadacitinib durante la lactancia. La influencia de upadacitinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir mareo después	Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante después 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. Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importante después del tratamiento con espesolimab. - Se desconoce si espesolimab

		adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con ustekinumab debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con ustekinumab para la mujer.	con las directrices clínicas para inmunosupresores, se debe considerar la realización de pruebas en los pacientes, para detectar la infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos. Se debe controlar a los pacientes con signos positivos de serología del VHB para detectar signos clínicos y analíticos de reactivación del VHB durante el tratamiento. Si se produce una reactivación del VHB durante el tratamiento con anti IL17, se debe considerar la suspensión del tratamiento y se debe tratar a los pacientes de acuerdo con las		Exploración de la cavidad oral, hemograma completo, pruebas de función hepática y renal, evaluación del sistema respiratorio.		otros indicadores de riesgo cardiovascular, p. ej., tensión arterial. Riesgo de anomalías en la osificación, antes y durante el tto. a largo plazo, hacer radiografías (p. ej., de la columna vertebral, de los huesos largos, incluyendo tobillos y muñecas) a intervalos periódicos (cada año). En caso de hiperostosis, valorar interrupción del tto. No se recomienda en niños por riesgo de cambios óseos incluidos el cierre epifisario prematuro, las fracturas, la hiperostosis esquelética y calcificación extraósea.			su administración.	afecta a la eficacia de las vacunas. No se dispone de datos sobre la posible transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben espesolimab. - No hay datos o estos son limitados relativos al uso de espesolimab en mujeres embarazadas, por lo que como medida de precaución, es preferible evitar el uso de espesolimab durante el embarazo.

			directrices clínicas.								

Tabla A2. Resultados de la variable principal y secundaria clave del estudio pivotal Effisayil 2

Estudio Effisayil 2 (1368-0027)				
Variable evaluada en el estudio	**Placebo (N=31)**	**Espesolimab dosis bajas (dosis de carga de 300 mg s.c. el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 150 mg s.c. cada 12 semanas) (N=31)**	**Espesolimab dosis medias (dosis de carga de 600 mg s.c. el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 300 mg s.c. cada 12 semanas) (N=31)**	**Espesolimab dosis altas (dosis de carga de 600 mg s.c. el día 1, seguido de dosis de mantenimiento de 300 mg s.c. cada 4 semanas) (N=30)**
Variable principal				
Probabilidad de sufrir un brote hasta la semana 48 (IC 95%)	0,516 (0,356 – 0,698)	0,226 (0,115 – 0,416)	0,290 (0,163 – 0,484)	0,100 (0,033 – 0,279)
Hazard Ratio para el tiempo al primer brote de PPG VS placebo (IC 95%)	-	0,350 (0,143 – 0,857) p=0,0057	0,468 (0,206 – 1,064) p=0,0269	0,157 (0,046 – 0,541) p=0,0005
Variable secundaria clave				
Proporción de pacientes con brotes de PPG (IC 95%)	0,516 (0,348 – 0,680)	0,226 (0,114 – 0,398)	0,297 (0,181 – 0,445)	0,127 (0,050 – 0,289)
Diferencia del riesgo para el desarrollo de un brote de PPG VS placebo (IC 95%)	-	-0,308 (-0,535 - -0,081) p=0,0068	-0,225 (-0,462 - 0,013) p=0,0358	-0,390 (-0,621 - -0,159) p=0,0013

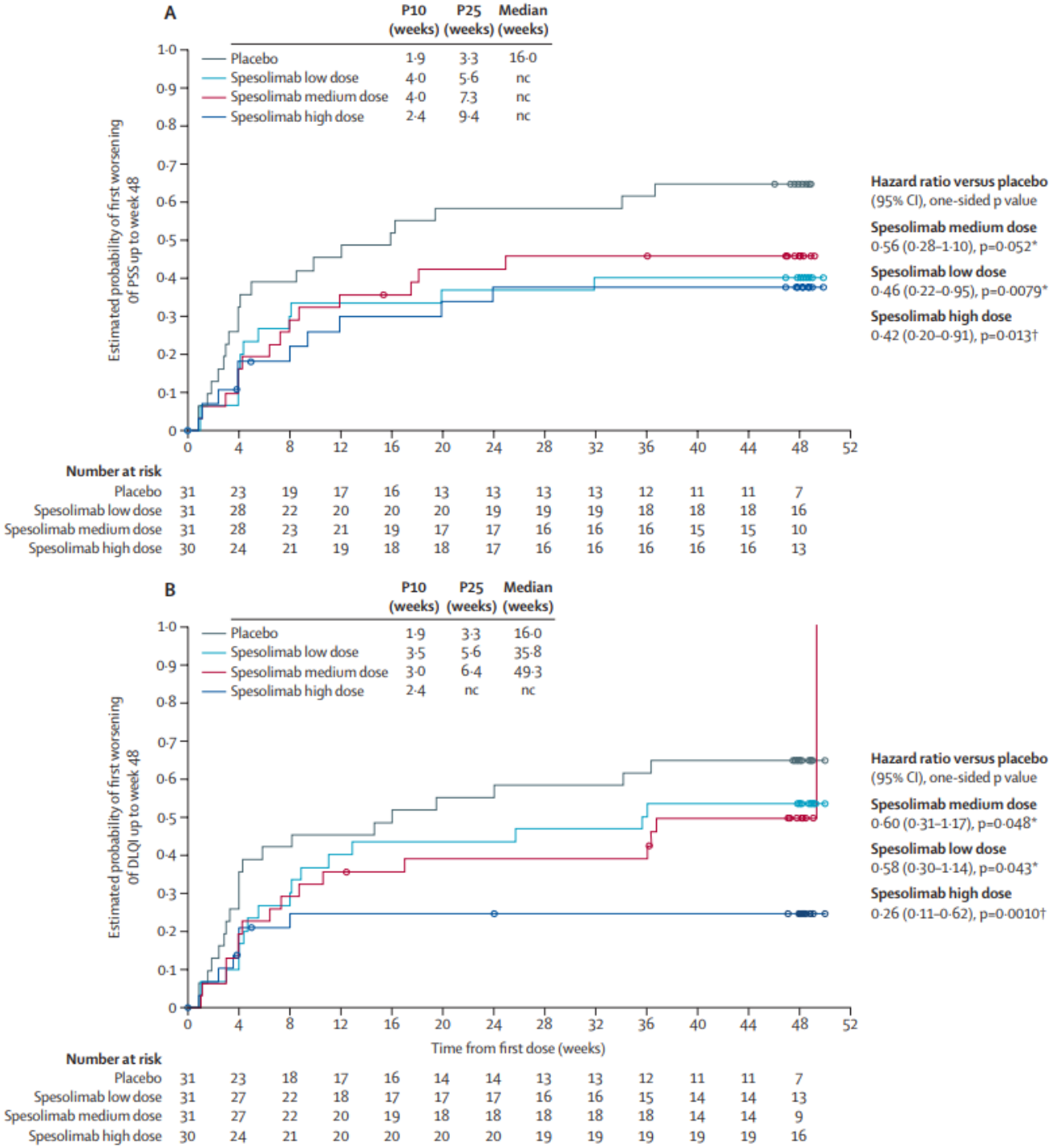
Tabla A3. Resultados de las variables secundarias del estudio pivotal Effisayil 2

Estudio Effisayil 2 (1368-0027)				
Variable evaluada en el estudio	**Placebo (N=31)**	**Espesolimab dosis bajas (N=31)**	**Espesolimab dosis medias (N=31)**	**Espesolimab dosis altas (N=30)**
Tiempo al primer empeoramiento en la escala PSS[1] hasta la semana 48				
Pacientes con empeoramiento en PSS (%)	18 (58,1%)	11 (35,5%)	12 (38,7%)	9 (30%)
Hazard Ratio para el tiempo al primer empeoramiento de la escala PSS VS placebo (IC 95%)	-	0,459 (0,222 – 0,945) p=0,0079	0,555 (0,278 – 1,104) p=0,0521	0,424 (0,197 – 0,914) p=0,0134
Tiempo al primer empeoramiento en la escala DLQI[2] hasta la semana 48				
Pacientes con empeoramiento en DLQI (%)	6 (19,4%)	11 (35,5%)	10 (32,3%)	4 (13,3%)
Hazard Ratio para el tiempo al primer empeoramiento de la escala DLQI VS placebo (IC 95%)	-	0,580 (0,296 – 1,136) p=0,0429	0,601 (0,309 – 1,168) p=0,0476	0,259 (0,109 – 0,620) p=0,0010
Porcentaje de pacientes con remisión sostenida[3] hasta la semana 48[4]				
Pacientes con remisión sostenida en todas las visitas disponibles antes de la imputación (%)	9 (29,0%)	16 (51,6%)	14 (45,2%)	20 (66,7%)
Pacientes con remisión sostenida hasta la semana 48 (%)	8 (25,8%)	12 (38,7%)	10 (32,3%)	12 (40%)
Proporción de pacientes con remisión sostenida (IC 95%)	0,290 (0,161 – 0,466)	0,516 (0,348 – 0,680)	0,452 (0,292 – 0,622)	0,633 (0,471 – 0,770)
Diferencia del riesgo para la remisión sostenida VS placebo (IC 95%)	-	0,246 (0,013 – 0,478)	0,166 (-0,069 – 0,401)	0,345 (0,099 – 0,591)

[1]Entendiendo por empeoramiento en la escala PSS un incremento de 4 puntos en la puntuación total de la escala desde la evaluación basal hasta la semana 48. [2]Entendiendo por empeoramiento en la escala DLQI un incremento de 4 puntos en la puntuación total de

la escala desde la evaluación basal hasta la semana 48. [3]Definición de remisión sostenida: Participante con una puntuación en la escala GPPGA de 0 o 1 en todas las visitas hasta la semana 48. [4]En los casos en los que los pacientes no presentaron un brote de PPG durante ese periodo, o bien abandonaron el estudio o se perdieron durante el seguimiento antes de registrar un brote, el análisis censuró el criterio de evaluación en la fecha de la última visita en la que se pudo confirmar la ausencia de brote. Por otro lado, solo se consideraron los brotes de PPG observados y no se aplicaron métodos adicionales de imputación para los valores faltantes del GPPGA total ni del subíndice de pústulas del GPPGA. En resumen, los datos faltantes no fueron imputados, y el manejo de la información incompleta se realizó únicamente mediante censura en el último punto de observación válido.

Figura A1. Resultados de variables secundarias del ensayo pivotal Effisayil 2.



(A) Gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad estimada de empeoramiento en la puntuación de la escala PSS. (B) Gráfico de Kaplan-Meier de la probabilidad estimada de empeoramiento en la puntuación de la escala DLQI.

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 JanFeb;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.
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 espesolimab (Spevigo®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spevigoepar-product-information_es.pdf

28. EPAR Spevigo® para la extensión de autorización. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spevigo-h-c-005874-x-0006-g-epar-assessment-report_en.pdf

29. Morita A, Strober B, Burden AD, Choon SE, Anadkat MJ, Marrakchi S, Tsai TF, Gordon KB, Thaçi D, Zheng M, Hu N, Haeufel T, Thoma C, Lebwohl MG. 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 Oct 28;402(10412):1541-1551.

30. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K; Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. J Dermatol. 2018 Nov;45(11):1235-1270.

31. Puig L, Choon SE, Gottlieb AB, Marrakchi S, Prinz JC, Romiti R, Tada Y, von Bredow D, Gooderham M. Generalized pustular psoriasis: A global Delphi consensus on clinical course, diagnosis, treatment goals and disease management. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 Apr;37(4):737-752.

32. National Institute for Health and Care Excellence. Spesolimab for treating acute generalised pustular psoriasis Draft scope. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10871/documents/draft-scope-post-referral

33. Boehner A, Navarini AA, Eyerich K. Generalized pustular psoriasis - a model disease for specific targeted immunotherapy, systematic review. Exp Dermatol. (2018) 27:1067–77.

34. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2018) 32:1645–51.

35. Chen BL, Liu QW, Dong XW, Bai YP. Biologics for generalized pustular psoriasis: a systematic review and single-arm meta-analysis. Front Immunol. 2024 Oct 14;15:1462158.

36. Vilarrasa E, Rivera R, Eiris N, Carretero G, de la Cueva P, Carrascosa JM. [Translated article] Approach to the Epidemiology, Disease Management, and Current Challenges in the Management of Generalized Pustular Psoriasis Through a Survey Conducted Among Spanish Dermatologists. Actas Dermosifiliogr. 2024 May;115(5):T449-T457.