



# Spesolimab (Effisayil) vid generaliserad pustulär psoriasis (GPP)

Tidig bedömningsrapport 2022-08-23

Läkemedlet	
<b>Substans (läkemedel)</b>	Spesolimab (Effisayil), <i>alias</i> BI-655130
<b>Nyhetsbeskrivning</b>	Spesolimab är första substans i en ny läkemedelsgrupp [1].
<b>Klassificering</b>	ATC-kod: L04AC22    Biologiskt läkemedel <input checked="" type="checkbox"/>
<b>Företag</b>	Boehringer Ingelheim
<b>Indikation, förväntad</b>	Behandling av skov av generaliserad pustulär psoriasis (GPP).
<b>Verkningsmekanism</b>	Spesolimab är en humaniserad selektiv monoklonal antikropp som blockerar aktiveringen av interleukin-36-receptorn (IL-36R) [2]. IL-36-signalering i keratinocyten inducerar ett immunologiskt svar som är påvisad central för patogenesen vid GPP [2, 3].
<b>Dosering, förväntad</b>	Engångsdos 900 mg intravenöst, med möjlighet till påfyllnadsdos efter åtta dagar. Underhållsbehandling kan bli aktuellt i framtiden, studie pågår [4].
<b>Administreringsätt</b>	Intravenös injektion i slutenvård.
<b>Regulatorisk information</b>	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021–10 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-08 Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
<b>Berörd vårdverksamhet</b>	Slutenvård och specialistcentra inom dermatologi/reumatologi
<b>Försäljningsätt</b>	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
<b>Läkemedelskostnad</b>	Det saknas läkemedel med denna indikation som skulle vara vägledande avseende läkemedelskostnad. Priset för andra monoklonala antikroppar varierar, men de som är godkända för underhållsbehandling av plaquepsoriasis och RA kostar runt 10 000 kr/månad.
<b>Behov av specifik diagnostika</b>	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/> Oklart huruvida det kan komma att krävas en analys av IL36RN-genen.
<b>Annan påverkan</b>	Behandlingsriktlinjer kan behöva revideras.
Sjukdomen	
<b>Förekomst</b>	Prevalensen av GPP har uppskattats till <2 fall/miljon invånare (Europa) [5].
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	GPP klassas som en undergrupp av psoriasis och karaktäriseras av utbredda sterila pustler med erytematösa lesioner, inflammation och feber [2, 3, 5, 6]. Hos cirka en tredjedel av patienterna har man funnit en mutation i IL36RN-genen som kodar för en interleukin-36 receptorantagonist. Mutationen orsakar ökad IL-36-signalering vilket medför okontrollerad sekretion av proinflammatoriska cytokiner och rekrytering av neutrofiler och makrofager till huden [2, 5].



	<p>Sjukdomen kan debutera akut och med kraftig inflammation, feber, smärta och utbredda lesioner med exfoliativ bild. Den kan också vara mildare, kronisk och med intermittenta skov av mer eller mindre allvarlig karaktär. I sjukdomsbilden ingår ofta sjukdomskänsla, feber, diarré och leverpåverkan (upp till 90 % av fallen) med kolangit [3, 5, 7]. Patienterna sjukhusvårdas ofta vid skov [5]. Svenska riktlinjer anger att GPP ska remitteras till akutsjukvården [8]. GPP medför en påtaglig påverkan på livskvalitet [5, 9]. Vid skov finns en betydande mortalitet till följd av sepsis/organsvikt. Mortaliteten har i europeiska material från mitten av 2000-talet uppskattas till 2-16 procent [10].</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input checked="" type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Inom EU saknas läkemedel med indikation GPP.</p> <p>Behandlingsrekommendationer bygger på fallrapporter, fallserier och öppna studier. Val av preparat baseras på hur akut och allvarligt patientens tillstånd är, samt övriga riskfaktorer och komorbiditeter [5, 7].</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antiinflammatoriska läkemedel: exempelvis acitretin, ciklosporin, metotrexat, topikala steroider, calcipotriol, och topikal takrolimus samt infliximab [7, 8]</li><li>• Biologiska läkemedel: TNF-hämmare, interleukin-17 respektive interleukin-23 hämmare [7, 11]</li></ul> <p><b>Behandlingsriktlinjer:</b> Svenska sällskapet för dermatologi och venerologi (SSDV)</p> <p><b>SSDV:s behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis. 2022-03-24 [8]</b></p> <p><a href="https://ssdv.se/images/SSDVs_behandlingsrekommendationer_for_systemisk_behandling_av_psoriasis_2022-03-24.pdf">https://ssdv.se/images/SSDVs_behandlingsrekommendationer_for_systemisk_behandling_av_psoriasis_2022-03-24.pdf</a></p>

Vetenskaplig dokumentation		
	NCT02978690 [6, 12]	Effisayil 1. NCT03782792 [11, 13]
Typ av studie	Fas I, "proof-of concept", öppen design.	FAS II multicenter randomiserad, dubbelblind (till vecka 12), placebokontrollerad.
Status	Publicerad	Publicerad
Antal patienter	n=7 (3 män, 4 kvinnor), medelålder 39 år	n=53 (68 % kvinnor), medelålder 43 år
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18–75 år</li> <li>• GPP-skov av moderat till allvarlig svårighet, motsvarande GPPGA-poäng <math>\geq 3</math>.</li> <li>• Med eller utan pågående underhållsbehandling med retinoider och/eller metotrexat.</li> </ul> <p>Genetisk profil undersöktes men var inte ett inklusionskriterium. 3 av patienterna hade påvisad mutation i <i>IL36RN</i>-genen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18–75 år</li> <li>• GPP-skov av moderat till allvarlig svårighet, motsvarande GPPGA-poäng <math>\geq 3</math>, med nya eller förvärrade pustler och <math>\geq 5\%</math> av kroppsytan med erytem och pustler <i>eller</i></li> <li>• känd GPP som tidigare orsakat allmänpåverkan/systemisk inflammation, samt en aktuell GPPGA-poäng 0 eller 1.</li> </ul> <p>Genetisk profil undersöktes men var inte ett inklusionskriterium. 5 av patienterna i spesolimabgruppen och 2 i placebogruppen hade påvisad mutation i <i>IL36RN</i>-genen.</p>
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuta, livshotande skov av GPP som kräver intensivvård</li> <li>• Psoriasis vulgaris utan pustulerande sjukdom</li> <li>• Allvarlig lever-, njur-, hematologisk/lymfoproliferativ-, hjärt-lung-, endokrinologisk, psykiatrisk eller neurologisk sjukdom</li> <li>• Pågående allvarlig infektion</li> <li>• Läkemedelsutlöst Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP)</li> <li>• Toxisk epidermal nekrolys eller Stevens Johnson syndrom</li> <li>• Aktiv malignitet</li> <li>• Ciklosporinbehandling under de senaste 30 dagarna</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SAPHO (Synovitis-acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis) syndrome</li> <li>• Primär erythrodermisk psoriasis vulgaris</li> <li>• Primär plaque psoriasis vulgaris utan pustular eller med pustular som endast begränsas till psoriasis plaque</li> <li>• Läkemedelsutlöst Akut Generaliserad Exantematös Pustulos (AGEP)</li> <li>• Akuta livshotande skov av GPP som kräver intensivvård</li> <li>• Livshotande komplikationer såsom kardiovaskulär eller cytokindriven chock, akut respiratorisk svikt eller njursvikt.</li> <li>• Allvarlig leverpåverkan</li> </ul>
Interventions-behandling	Engångsdos spesolimab intravenöst, doserad 10 mg /kg kroppsvikt.	Engångsdos spesolimab iv. 900 mg dag 1. Dag 8 kunde engångsdos ("rescue") spesolimab 900 mg ges öppet, till både intervention och placebo om GPPGA score $\geq 2$ . Upprepas en gång vid behov. Gångse behandling vid GPP kunde ges vid behov.
Jämförelsearm	Saknas	Placebo. Engångsdos ("rescue") spesolimab 900 mg dag 8 och senare, samt gångse behandling vid behov.

<p><b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel</p>	<p>Primär utfallsvariabel var andel av patienterna med rapporterade behandlingsorsakade biverkningar upp till 8 veckor.</p> <p>4/7 patienter rapporterade biverkningar (milda eller måttliga) som bedömdes relaterat till spesolimab. Inga allvarliga biverkningar framkom.</p>	<p>Den primära utfallsvariabeln 0 poäng på skattningsskalan GPPGA, subskala för pustulering (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment, pustulation subscore) utvärderades i slutet av vecka 1 och visade signifikant skillnad jämfört med placebo.</p> <p><b>0 poäng på skattningsskalan GPPGA, subskala för pustulering, vid slutet av vecka 1</b></p> <p>Spesolimab: 54 % (19/35 patienter) Placebo: 6 % (1/18 patienter)</p> <p>Skillnad 49 procentenheter (95% KI: 21 till 67; p &lt;0,001)</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Effekten utvärderades som sekundära effektmått med totalpoäng på GPPGA-skalan, samt subskala för pustulering, samt med Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index (GPPASI)</p> <p>Efter en vecka hade 5 av 7 patienter reducerat omfattningen av lesioner på GPPGA-skalan till 0–1. Efter 4 veckor hade alla 7 individer reducerat omfattningen av lesioner till 0 eller 1.</p> <p>Jämfört med värdet vid baseline sjönk GPPASI i medel med 59% vecka 1, 73% vecka 2 och 80% vecka 4.</p> <p>Samtliga pustler försvann hos 2 patienter inom 48 timmar och hos totalt 6 individer inom 2 veckor.</p> <p>Effekter på GPPGA-skalan och GPPASI bibehölls till och med vecka 20.</p>	<p>Det viktigaste sekundära effektmåttet utvärderades vid vecka 4 som totalvärde 0 eller 1 på skattningsskalan GPPGA.</p> <p><b>Totalvärde 0 eller 1 på skattningsskalan GPPGA vid slutet av vecka 1:</b> Spesolimab: 43 % (15/35 patienter) Placebo: 11 % (2/18 patienter) Skillnad 32 procentenheter (95% KI: 2 till 53; P=0,02)</p> <p>Övriga sekundära utfallsmått inkluderade minskning på modifierad psoriasis-skala (GPPASI) liksom patientskattningar exempelvis Psoriasis Symptom Scale (PSS), smärta (VAS 0–100) och fatigue (FACIT-Fatigue)</p> <p>De effektmått som utvärderades efter dag 8 redovisas endast deskriptivt på grund av omfattande cross-over av behandling efter dag 8.</p>

<p><b>Säkerhet</b></p>	<p>Biverkningar som bedömdes relaterat till spesolimab rapporterades hos 57 % och utgjordes av: eosinophili, kräkning, frossa, smärta, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, infusionsreaktion, artralgi. Inga allvarliga biverkningar framkom. Inga biverkningar ledde till studieavbrott.</p>	<p><b>Allvarliga biverkningar (serious adverse events, SAE) till och med vecka 1</b> Spesolimab: 6 % (2/35)</p> <p>Placebo: 0 %</p> <p>51 individer exponerades för minst en dos spesolimab: <b>Allvarliga biverkningar (SAE) till och med vecka 12</b> 12 % (6/51), däribland 2 fall med systemisk läkemedelsreaktion (DRESS), varav ett fall under vecka ett, 1 fall med leverenzymstegring (under vecka ett), 1 fall med artrit och 1 fall med skivepitelcancer.</p> <p>Infektioner rapporterades av 47 % (24/51), däribland urinvägsinfektioner (3 fall), influensa (3 fall), övre luftvägsinfektion (2 fall), follikulit (2 fall) och extern otit (2 fall). Infektioner med lägre frekvens listas ej här.</p> <p>Anti-läkemedelsantikroppar (ADA) detekterades hos 23 av 50 patienter (46 %) som erhållit minst en dos av spesolimab</p> <p>Inga biverkningar ledde till studieavbrott</p>
------------------------	--	---

DRESS: Systemisk läkemedelsreaktion **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms** syndrome [14]. GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment), skala 0-4. Värdet utgör en sammanvägning av subskalorna för pustulering, erytem och fjällning (0–1=hud utan, eller nästan utan lesioner, 4= svåra/utbredda lesioner) [15]. GPPGA-pustulation subscore, skala 0–4, där 0 motsvarar avsaknad av synliga pustler och 4 motsvarar svår/utbredd pustulering [15]. GPPASI (Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index), skala 0-72 poäng. Värdet utgör en sammanvägning av subskalorna för pustulering, erytem och fjällning, med hänsyn taget till lokalisering och procent av kroppsytan som är affekterad [15]. KI: konfidensintervall. SAE: Serious adverse event



<p><b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b></p>	<p>I Effisayil 1 (NCT03782792) [11] hade 46 procent i spesolimabgruppen och 39 procent av individerna i placebogrupperna 3 poäng på GPPGA-skalan vid baslinjen, motsvarande moderat till svår sjukdom. Totalt 19 procent av patienterna hade 4 poäng, vilket indikerar svår sjukdom. Den akut debuterande, intensivvårdskrävande varianten av GPP med kraftig inflammation, feber, smärta och utbredda lesioner med exfoliativ bild utgör kontraindikation och dessa patienter är således inte studerade.</p> <p>Proof-of-concept fas I-studien NCT02978690 [6] är en okontrollerad, oblindad studie med endast sju patienter. Vid baslinjen hade alla individer 3 poäng på GPPGA-skalan, motsvarande moderat till svår sjukdom samt 2-4 poäng på subskalan "pustulering" (pustulation subscore). Designen gör det svårt att utvärdera behandlingseffekt. Dock sågs påtaglig effekt inom 48 timmar vilket ger stöd för att effekten är beroende av given behandling och att förbättringen inte utgörs av naturalförlopp.</p> <p>Patienterna i långtidsuppföljningen NCT03886246 [4] inkluderas endast om de haft god effekt och säkerhet av spesolimab i tidigare studier. Det blir således en selekterad population.</p>
<p><b>Pipeline</b></p>	
<p><b>Andra läkemedel med aktuell indikation</b></p>	<p>Enligt databasen Citeline 2021-12-21 befinner sig följande preparat i fas III på indikationen generaliserad pustulär psoriasis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• adalimumab</li> <li>• guselkumab</li> <li>• imsidolimab</li> </ul>
<p><b>Andra indikationer för läkemedlet</b></p>	<p>Enligt databasen AdisInsight 2021-12-17 befinner sig spesolimab i pipeline på den aktuella indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidradenitis suppurativa, fas II</li> <li>• Inflammatorisk tarmsjukdom, fas III</li> <li>• Klåda/allergi, fas II.</li> </ul> <p>Databasen Clinicaltrials.gov listar även studier med spesolimab på</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palmoplantar Pustulosis (PPP), fas II</li> <li>• Atopisk dermatit, fas II</li> </ul>
<p><b>Övrigt</b></p>	
<p><b>Långtidsuppföljning – NCT03886246[4]</b></p> <p>Det pågår en öppen 5-årsuppföljning som utvärderar effekt och säkerhet vid underhållsbehandling. Studien inkluderar 171 individer 12-75 år med GPP, som uppvisat god effekt och säkerhet i de korta studierna tidigt i prövningsprogrammet av spesolimab, t ex studierna NCT02978690, NCT03782792. Exklusionskriterier inkluderar allvarlig kronisk sjukdom inklusive leverpåverkan, hjärtsvikt och psykiatrisk sjukdom, liksom pågående allvarlig infektion eller aktiv malignitet.</p> <p>I studien med underhållsbehandling ges spesolimab som engångsdos (infusion eller injektion) var fjärde, sjätte eller var tolfte vecka.</p>	



Primärt utfall är biverkningar till och med vecka 252. Sekundära utfall inkluderar nya skov (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment, GPPGA), avsaknad av pustler (GPPGA, subskala pustulering) samt förbättringar på generell psoriasis skala (Psoriasis Symptom Scale, PSS).

## Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Pauline Raaschou

Överläkare, med dr.

Klinisk farmakologi

Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller

Överläkare, docent

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

## Referenser

1. Boehringer Ingelheim. *Press release 29 oct 2021: Boehringer Ingelheim announces European Medicines Agency's filing acceptance and validation of marketing authorization application for spesolimab in generalized pustular psoriasis.* [cited 2022-05-02]; Available from: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/ema-filing-acceptance-and-validation-spesolimab>.
2. Baum, P., et al., *Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis.* J Allergy Clin Immunol, 2021.
3. Ratnarajah, K., et al., *Spesolimab: A Novel Treatment for Pustular Psoriasis.* J Cutan Med Surg, 2020. **24**(2): p. 199-200.
4. Clinicaltrials.gov. *NCT03886246 A 5-year Study to Test BI 655130 in Patients With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in Previous Studies With BI 655130, February 22, 2022* [cited 2022-03-10]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03886246?term=spesolimab&draw=2&rank=17>.
5. Kharawala, S., et al., *The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review.* Expert Rev Clin Immunol, 2020. **16**(3): p. 239-252.
6. Bachelez, H., et al., *Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis.* N Engl J Med, 2019. **380**(10): p. 981-983.
7. Robinson, A., et al., *Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation.* J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(2): p. 279-88.
8. *SSDV:s behandlingsrekommendationer för systemisk behandling av psoriasis.* 2022-03-24 [cited 2022-04-05]; Available from: [https://ssdv.se/images/SSDVs\\_behandlingsrekommendationer\\_for\\_systemisk\\_behandling\\_av\\_psoriasis\\_2022-03-24.pdf](https://ssdv.se/images/SSDVs_behandlingsrekommendationer_for_systemisk_behandling_av_psoriasis_2022-03-24.pdf).



9. Sampogna, F., et al., *Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36*. Br J Dermatol, 2006. **154**(5): p. 844-9.
10. Augey, F., P. Renaudier, and J.F. Nicolas, *Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey*. Eur J Dermatol, 2006. **16**(6): p. 669-73.
11. Bachelez, H., et al., *Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis*. N Engl J Med, 2021. **385**(26): p. 2431-2440.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT02978690 BI655130 Single Dose in Generalized Pustular Psoriasis Jan 17*. 2018 [cited 2022-04-11]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02978690?term=NCT02978690&draw=2&rank=1>.
13. Clinicaltrials.gov. *NCT03782792 Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis. March 9 2022* [cited 2022-03-10]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03782792?term=spesolimab&draw=2&rank=8>.
14. Choudhary, S., et al., *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome*. J Clin Aesthet Dermatol, 2013. **6**(6): p. 31-7.
15. Burden, A.D., et al., *Clinical Disease Measures in Generalized Pustular Psoriasis*. Am J Clin Dermatol, 2022. **23**(Suppl 1): p. 39-50.

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.