

# Monografía para Farmacia Hospitalaria



# Índice

<b>1. Introducción: psoriasis pustulosa generalizada</b>	<b>pág. 6</b>
1.1. Definición. Epidemiología	pág. 6
1.2. Presentación clínica de los brotes de PPG	pág. 6
1.3. Patogénesis	pág. 8
1.4. Diagnóstico	pág. 9
1.5. Tratamiento	pág. 10
<b>2. Datos de la especialidad</b>	<b>pág. 11</b>
2.1. Nombre de la especialidad farmacéutica (nombre registrado)	pág. 11
2.2. Principio activo: DCI, sinónimos	pág. 11
2.3. Número de registro. Código Nacional de la especialidad. Fecha de registro en España	pág. 11
2.4. Fecha de registro en la Unión Europea (UE). Nombre de la especialidad en otros países	pág. 11
2.5. Nombre químico y fórmula desarrollada	pág. 11
2.6. Principios activos farmacológicamente similares	pág. 11
2.7. Grupo terapéutico	pág. 12
2.8. Tipo de especialidad (original, licenciataria, EFG)	pág. 12
2.9. Código de barras	pág. 12
2.10. Presentación	pág. 12
2.11. Composición cualitativa y cuantitativa	pág. 12
2.12. Estabilidad. Precauciones especiales de conservación. Tiempo máximo de almacenamiento	pág. 12
<b>3. Propiedades farmacodinámicas</b>	<b>pág. 14</b>
3.1. Mecanismo de acción	pág. 14
3.2. Efectos farmacodinámicos	pág. 15
3.3. Concentración terapéutica eficaz	pág. 15



## 4. Toxicidad

- 4.1. Teratogenicidad y toxicidad en la reproducción
- 4.2. Tolerancia local
- 4.3. Genotoxicidad
- 4.4. Carcinogenicidad
- 4.5. Sobredosificación, medidas y tratamiento de la sobredosificación

## 5. Propiedades farmacocinéticas

- 5.1. Vías de administración. Absorción
- 5.2. Distribución
- 5.3. Biotransformación
- 5.4. Eliminación. Mecanismo, vía y cinética
- 5.5. Linealidad/No linealidad
- 5.6. Peso corporal, edad avanzada/sexo/raza y población pediátrica

## 6. Usos clínicos

- 6.1. Indicaciones terapéuticas aprobadas
  - 6.1.1. Desarrollo clínico
  - 6.1.2. Ensayo Effisayil™ 1
  - 6.1.3. Ensayo Effisayil™ 2
  - 6.1.4. Ensayo Effisayil™ ON
- 6.2. Dosificación. Pediatría, edad avanzada, insuficiencia renal y hepática
- 6.3. Manipulación y reconstitución
- 6.4. Administración
- 6.5. Contraindicaciones y precauciones
  - 6.5.1. Contraindicaciones
  - 6.5.2. Advertencias y precauciones especiales de empleo
- 6.6. Reacciones adversas. Notificación de las mismas
  - 6.6.1. Resumen del perfil de seguridad
  - 6.6.2. Tabla de reacciones adversas
  - 6.6.3. Descripción de determinadas reacciones adversas
- 6.7. Interacciones con otros medicamentos

## ÍNDICE

### pág. 16

- pág. 16
- pág. 17
- pág. 17
- pág. 17
- pág. 17

### pág. 18

- pág. 18
- pág. 18
- pág. 18
- pág. 19
- pág. 19
- pág. 19

### pág. 21

- pág. 21
- pág. 21
- pág. 23
- pág. 29
- pág. 31
- pág. 32
- pág. 33
- pág. 35
- pág. 35
- pág. 35
- pág. 35
- pág. 37
- pág. 37
- pág. 37
- pág. 38
- pág. 39

## ÍNDICE

## 7. Propiedades físicas y químicas

- 7.1. Aspecto
- 7.2. Pureza de la sustancia
- 7.3. Estabilidad del principio activo

## 8. Características galénicas

- 8.1. Forma galénica
- 8.2. En formas líquidas, volumen, concentración final, preparación de perfusiones, velocidad y tiempo de administración
- 8.3. Excipientes utilizados
- 8.4. Pruebas realizadas sobre liberación y absorción, biodisponibilidad

## 9. Características fisicoquímicas y microbiológicas de la forma galénica

- 9.1. Peso y dimensiones de la unidad. Forma, color, olor, sabor
- 9.2. Esterilidad del producto o contenido en gérmenes

## 10. Descripción del envase

- 10.1. Descripción del envase unitario. Dosis unitaria. Identificación de la dosis unitaria. Material utilizado en el envase
- 10.2. Embalaje externo, presentación de los viales y otras características de interés

## 11. Servicios

- 11.1. Asistencia técnica y atención al cliente
- 11.2. Dirección postal, electrónica y nº de teléfono
- 11.3. Plazo de entrega
- 11.4. Devoluciones

## 12. Abreviaturas

## 13. Bibliografía

## 14. Anexo 1. Ficha técnica



### pág. 40

- pág. 40
- pág. 40
- pág. 40

### pág. 41

- pág. 41
- pág. 41
- pág. 41
- pág. 41

### pág. 42

- pág. 42
- pág. 42

### pág. 43

- pág. 43
- pág. 43

### pág. 45

- pág. 45
- pág. 45
- pág. 45
- pág. 45

### pág. 46

### pág. 48

### pág. 50



# Introducción: psoriasis pustulosa generalizada

# 1

## 1.1. Definición. Epidemiología

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es una enfermedad inflamatoria cutánea, crónica y rara, que cursa por brotes, definidos como la aparición repentina y generalizada de pústulas estériles en la piel, en ocasiones acompañada por síntomas sistémicos y manifestaciones extracutáneas.<sup>1</sup> Se trata de una enfermedad grave y potencialmente mortal.<sup>2</sup>

La PPG se caracteriza por la aparición de brotes repentinos y recurrentes de eritema cutáneo generalizado y pústulas estériles visibles a nivel macroscópico no restringidas a zonas de piel acral.<sup>1</sup> El curso clínico de la PPG es heterogéneo y puede presentarse:

- Con o sin síntomas y signos sistémicos.<sup>1</sup>
- Asociada o no a otros tipos de psoriasis.<sup>1</sup>
- Como una forma aguda con erupción pustulosa generalizada o como una variante subaguda con fenotipo anular.<sup>1</sup>
- Con o sin anomalías de laboratorio.<sup>1</sup>

**La PPG se clasifica dentro del grupo de las psoriasis pustulosas (PP).<sup>3</sup>**

Se caracteriza por la infiltración de neutrófilos en la epidermis, lo que da lugar a la formación

de pústulas estériles macroscópicamente visibles.<sup>4</sup> La PPG es una entidad clínica diferente a la psoriasis en placas, a nivel genético, fenotípico y clínico.<sup>3</sup>

Las PP representan aproximadamente el 1% de todos los casos de psoriasis.<sup>5</sup> En concreto, la prevalencia de la PPG a nivel mundial se encuentra entre 1 y 7 casos por millón de personas, pero estos datos varían entre estudios y regiones.<sup>2</sup> En España se ha estimado una prevalencia de 13,05 casos por millón de habitantes y una incidencia (aparición de un brote por primera vez) de 7,01 casos por millón de habitantes.<sup>6</sup>

La PPG puede presentarse a cualquier edad, aunque la edad media al diagnóstico se encuentra entre 45,6 y 50 años y se da con mayor frecuencia en mujeres que en hombres.<sup>7,8</sup> Se trata de una enfermedad grave, con una tasa de mortalidad que puede oscilar entre el 2% y el 16%.<sup>9</sup>

## 1.2. Presentación clínica de los brotes de PPG

Se reconocen distintas formas clínicas de los brotes de PPG, según la aparición de los mismos y la morfología de las lesiones:<sup>2</sup>

- Crónica acral
- Anular
- Von Zumbusch
- Mixta



Independientemente de la forma de la PPG, el curso clínico de la patología es variable y heterogéneo.<sup>2</sup> Los brotes pueden variar en frecuencia, gravedad y duración entre pacientes y entre episodios en un mismo paciente.<sup>2</sup>

Los brotes pueden aparecer sin una causa evidente o pueden estar provocados por factores precipitantes como medicamentos (retirada abrupta de corticoides, tratamiento con medicamentos como  $\beta$ -bloqueantes o agentes anti-TNF $\alpha$ )<sup>2,10,11</sup>, infecciones (víricas respiratorias)<sup>2,12</sup>, cambios hormonales (embarazo, menstruación)<sup>2</sup>, o estrés.<sup>2</sup>

Los brotes de la PPG se caracterizan por la aparición de signos y síntomas cutáneos que, en ocasiones, pueden acompañarse de signos y síntomas sistémicos:

- Síntomas cutáneos: aparición de pústulas estériles macroscópicas en zonas de piel no acral, eritema, descamación y, ocasionalmente, prurito o dolor.<sup>6</sup>
- Síntomas sistémicos: fiebre, malestar general, fatiga y signos extracutáneos como artritis, uveítis o colangitis neutrofílica.<sup>2</sup>

**Los brotes de PPG pueden acompañarse de complicaciones sistémicas graves que requieran hospitalización.<sup>3</sup>**

Algunas de las complicaciones más frecuentes son el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la septicemia, el shock cardiovascular, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal, la colangitis neutrofílica,

las alteraciones metabólicas, la osteoartritis, las infecciones y/o la uveítis.<sup>3,7,13,14</sup>

Las principales comorbilidades asociadas a la PPG son la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, las úlceras pépticas, la osteoporosis, la neumonía intersticial, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la obesidad o la dislipidemia.<sup>2,14</sup>

## PPG y psoriasis en placas

Históricamente, la PPG se ha clasificado como una variante de la psoriasis en placas. Sin embargo, son entidades clínicas diferentes que requieren distintas aproximaciones terapéuticas.<sup>15</sup> Ambas patologías pueden distinguirse por sus características clínicas, genotípicas, histológicas y fisiopatológicas.<sup>15</sup>

La PPG se caracteriza por la aparición generalizada de pústulas primarias estériles, que pueden formar los denominados lagos pustulosos<sup>15</sup>, y sin placas (excepto en casos de comorbilidad con psoriasis en placas)<sup>15</sup>, mientras que la psoriasis en placas se caracteriza por la aparición de placas rojas brillantes y descamación gruesa y blanca/plateada.<sup>15</sup> La PPG se presenta en forma de brotes que pueden acompañarse de síntomas y signos sistémicos<sup>2</sup>, hospitalización<sup>6,16,17</sup> y complicaciones severas<sup>15</sup>. Sin embargo, la psoriasis en placas se trata de una enfermedad sistémica que no suele requerir hospitalización y tiene un bajo riesgo de complicaciones.<sup>15</sup> Además, mientras que la patogénesis de la PPG está mediada por el sistema inmune innato (vía de la interleucina 36) y puede estar provocada por mutaciones en un solo gen (*IL36RN*, *APIS3*, *CARD14*, *MPO*, *SERPINA3*), la psoriasis en placas está normalmente mediada por el sistema inmune adaptativo y tiene base multigénica.<sup>15,18</sup>



### 1.3. Patogénesis

Los datos genéticos, histológicos y fisiopatológicos demuestran que la PPG es una entidad clínica distinta a la psoriasis en placas, y las vías de señalización de citocinas implicadas en su desarrollo también son diferentes.<sup>2</sup>

**La PPG está causada por una respuesta inflamatoria derivada de la hiperactivación del sistema inmune innato, con una participación predominante de la vía de la interleucina 36 (IL-36).<sup>2</sup>**

La vía de la IL-36, implicada en la regulación de la inflamación de la piel, está compuesta por un grupo de interleucinas que forman parte de la familia de la IL-1.<sup>2</sup>

- Tres isoformas de la IL-36, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ , que actúan como agonistas.<sup>19</sup>
- Un antagonista del receptor de la IL-36, IL-36RA, que impide la activación de la cascada de señalización.<sup>19</sup>

Tanto los agonistas como el antagonista se unen al receptor de la IL-36 (IL-36R). El inicio de la cascada de señalización requiere del reclutamiento de la proteína accesoria del receptor de IL-1 (IL-1RAcP).<sup>19</sup>

Las distintas isoformas de IL-36 se expresan en varios tipos celulares, entre ellos los queratinocitos. La unión de IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  o IL-36 $\gamma$  al IL-36R induce la liberación de citocinas, que promueven la activación de neutrófilos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T, produciéndose una respuesta inflamatoria.<sup>13</sup> Por otro lado, la unión de IL-36RA al receptor (IL-36R) impide la unión de los agonistas al IL-36R, bloqueando así el reclutamiento de IL-1RAcP y suprimiendo, en último término, la respuesta inflamatoria.<sup>13,19</sup>

La vía de la IL-36 juega un papel clave en la regulación del sistema inmune innato y su desregulación ha demostrado ser clave en la patogénesis de la PPG.<sup>2</sup> La alteración en la expresión y/o funcionalidad de diferentes componentes de la vía de la IL-36 produce una señalización alterada y un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, que inducen la liberación de quimiocinas y el reclutamiento de neutrófilos a la epidermis (Figura 1).<sup>2</sup>

En la PPG, la desregulación de la vía de la IL-36 puede producirse por dos tipos de disfunción de la vía (Figura 1):

- Sobreexpresión de los ligandos o agonistas (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ ).<sup>2</sup>
- Pérdida de función del antagonista (IL-36RA).<sup>13,20,21</sup>

Ambos tipos de disfunción conducen a una hiperactivación de la vía de la IL-36 y a un aumento de la señalización inflamatoria, que induce el reclutamiento de neutrófilos en la epidermis, lo que da lugar a la formación de pústulas, lesión característica de la PPG.<sup>2</sup>



Figura 1. Tipos de disfunción de la vía de la IL-36 en PPG.<sup>20-25</sup>

**1**

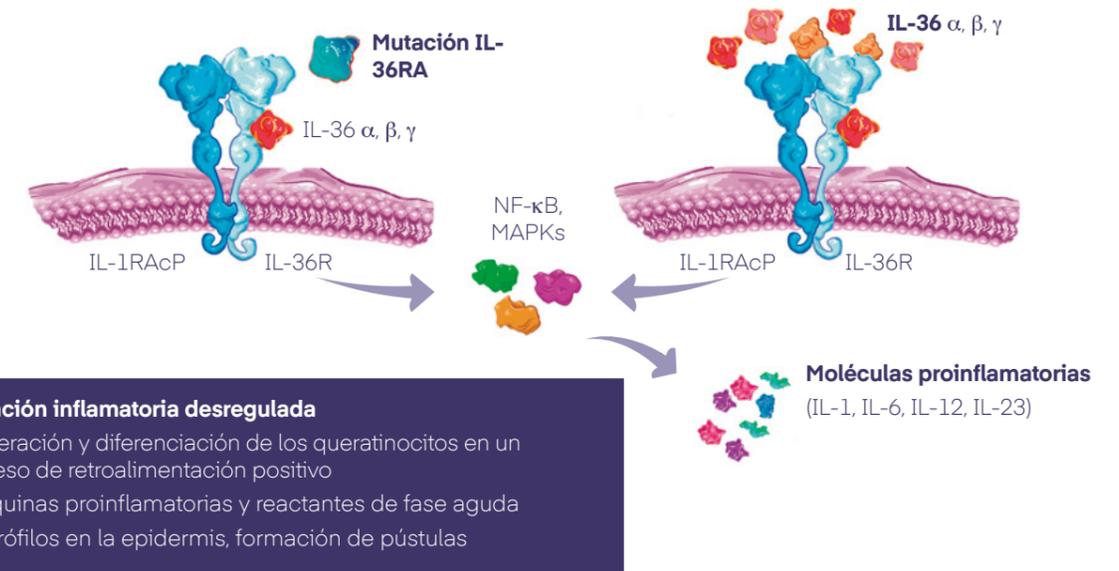
#### Pérdida de función

La mutación del antagonista produce la desregulación de la vía

**2**

#### Sobre-expresión

del agonista puede resultar en una señalización excesiva



IL: interleucina; IL-36: interleucina 36; IL-36R: receptor de la IL-36; IL-36RA: antagonista del receptor de la IL-36; IL-1RAcP: proteína accesoria del receptor de IL-1; MAPKs: proteincinasas de activación mitogénica; NF- $\kappa$ B: factor nuclear  $\kappa$ B.

### 1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la PPG es principalmente clínico.<sup>2</sup> Sin embargo, existen pruebas complementarias que apoyan el diagnóstico.<sup>1,2</sup>

Se debe tener en cuenta la historia clínica, así como las comorbilidades asociadas (psoriasis en placas, obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes...) y los posibles factores desencadenantes.<sup>2,15</sup>

**El examen físico debe tener en cuenta los síntomas cutáneos y sistémicos.**

Debe sospecharse en pacientes con eritema y pústulas primarias estériles, generalizadas y de inicio agudo, que pueden llegar a formar lagos pustulosos.<sup>2,15</sup> Pueden ir acompañadas de síntomas sistémicos extracutáneos como artritis, uveítis o colangitis neutrofílica.<sup>2</sup>

Se recomienda que el examen físico se complemente con pruebas de laboratorio, que pueden ayudar a evaluar la gravedad y complicaciones de la PPG.<sup>2,15</sup> Las anomalías de laboratorio más frecuentes son: neutrofilia, leucocitosis, tasa de sedimentación eritrocítica elevada, niveles elevados de proteína C reactiva o de inmunoglobulina G o A, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia o función renal o hepática anormal.<sup>2,26</sup>



La histología de la PPG se caracteriza por la aparición de pústulas subcórneas con infiltración de neutrófilos a nivel de la epidermis.<sup>15</sup> La realización de biopsia de la piel no es imprescindible para confirmar el diagnóstico.<sup>1</sup>

Deben descartarse otras patologías pustulosas cutáneas como la pustulosis exantemática generalizada aguda, una reacción pustulosa rara y grave, debida habitualmente a medicamentos, o la dermatosis pustular subcórnea, una dermatosis neutrofílica rara.<sup>2</sup>

En cuanto a la evaluación de la gravedad y el seguimiento de los brotes, se han desarrollado escalas específicas para el manejo de pacientes con PPG.<sup>27</sup> Las escalas utilizadas tradicionalmente para la psoriasis en placas, como la evaluación global del médico (PGA, del inglés *Physician Global Assessment*) y el índice de gravedad del área de psoriasis (PASI, del inglés *Psoriasis Area and Severity Index*), no tienen en cuenta las pústulas, características de la PPG.<sup>27</sup> Las escalas de evaluación global del médico para la psoriasis pustulosa generalizada (GPPGA, del inglés *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*) e índice de gravedad del área de psoriasis para la psoriasis pustulosa generalizada (GPPASI, del inglés *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*) fueron desarrolladas a partir de la PGA y PASI con el objetivo de poder evaluar la gravedad en la PPG, reemplazando el componente de induración por el componente de pústulas.<sup>27</sup> Estas herramientas establecen puntuaciones para las pústulas, el eritema y la descamación y permiten evaluar la intensidad de los brotes.<sup>27</sup>

### 1.5. Tratamiento

Cuando se produce un brote, el objetivo terapéutico inmediato es mejorar las manifestaciones cutáneas y la gravedad de los signos y síntomas cutáneos y sistémicos, independientemente de la forma de PPG.<sup>2</sup>

Hasta la autorización de espesolimab no existía ningún tratamiento específico aprobado en Europa, ni guías terapéuticas para el manejo de la PPG, utilizándose tratamientos fuera de indicación.<sup>2,6</sup>

Los tratamientos fuera de indicación utilizados para la PPG se clasifican en terapias sistémicas convencionales o terapias biológicas.<sup>2,28</sup> Las terapias sistémicas convencionales han sido frecuentes como tratamiento de primera línea, pero su evidencia es limitada.<sup>2,28,29</sup> En cuanto a las terapias biológicas (inhibidores de TNF $\alpha$ , de IL-17/IL-17R o de IL-23), presentan incertidumbres en cuanto a su eficacia y seguridad, debido a la falta de evidencia científica.<sup>2,28,29</sup>

La identificación del papel clave de la vía de la IL-36 en la patogénesis de la PPG ha permitido el desarrollo de nuevas terapias basadas en agentes biológicos inhibidores de la vía. Espesolimab ha demostrado eficacia y seguridad en ensayos clínicos, ofreciendo una nueva opción terapéutica para los pacientes con PPG.<sup>2</sup>

Actualmente, espesolimab es el primer y único tratamiento aprobado en Europa con indicación para los brotes de la PPG en pacientes adultos, como monoterapia.<sup>30-32</sup>



# Datos de la especialidad

# 2

## 2.1. Nombre de la especialidad farmacéutica (nombre registrado)

Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión.<sup>33</sup>

## 2.2. Principio activo: DCI, sinónimos

Spesolimab. Espesolimab. BI 655130.<sup>34</sup>

## 2.3. Número de registro. Código Nacional de la especialidad. Fecha de registro en España

Spevigo® (espesolimab) recibió la autorización condicional de comercialización en la Unión Europea el 9 de diciembre de 2022.<sup>30</sup> En España, recibió la autorización el 13 de enero de 2023.<sup>35</sup>

### Presentación de Spevigo®:<sup>33</sup>

- Nombre del medicamento: Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión.
- Contenido del envase: 2 viales de 450 mg/7,5 ml cada uno.
- Nº de registro: EU/1/22/1688/001.
- Código nacional: 761416.

## 2.4. Nombre de la especialidad en otros países

El nombre comercial (Spevigo®) es único en todos los países de la UE.

## 2.5. Nombre químico y fórmula desarrollada

Nombre químico: no procede. Espesolimab es una inmunoglobulina.

Fórmula estructural: espesolimab es un anticuerpo monoclonal recombinante de inmunoglobulina G1 humanizado dirigido contra el IL-36R. Está formado por dos heterodímeros. Cada heterodímero está compuesto por una cadena pesada (449 aminoácidos) y una cadena ligera (215 aminoácidos). Las cuatro cadenas polipeptídicas del anticuerpo se encuentran unidas covalentemente entre sí por puentes disulfuro. Además, la molécula del anticuerpo contiene 12 puentes disulfuro intra-cadena (4 en cada cadena pesada y 2 en cada cadena ligera). Espesolimab incluye dos mutaciones en la región Fc del anticuerpo para reducir las potenciales funciones efectoras.<sup>34</sup>

Peso molecular: 146 kDa.

## 2.6. Principios activos farmacológicamente similares

En la actualidad, existen otros anticuerpos monoclonales en desarrollo: imsidolimab (ANB019), actualmente en fase III; HB0034 (Huaota), actualmente en fase I; y IMG008 (Inmagene Bio), que aún no ha comenzado sus ensayos.<sup>36</sup>

Ninguno de estos anticuerpos tiene indicación. Espesolimab es actualmente el primer y único anti-IL-36R con indicación en Europa para los brotes de PPG en pacientes adultos.<sup>30-32</sup>



## 2.7. Grupo terapéutico

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores de interleucinas.<sup>33</sup>

Código ATC: L04AC22.<sup>33</sup>

## 2.8. Tipo de especialidad (original, licenciataria, EFG)

Original.

## 2.9. Código de barras

Código GTIN: 4048846024022.

Figura 2. Código de barras de Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión.



## 2.10. Presentación

Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión: envase que contiene 2 viales de 450 mg/7,5 ml cada uno.<sup>33</sup>

## 2.11. Composición cualitativa y cuantitativa

Cada vial contiene 450 mg de espesolimab en 7,5 ml. Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 60 mg de espesolimab. Tras la dilución, cada mililitro de la solución contiene 9 mg de espesolimab (*ver sección 6.3*).<sup>33</sup>

Espesolimab se produce en células de ovario de hámster chino mediante la tecnología de ADN recombinante.<sup>33</sup>

Para consultar la lista completa de excipientes, *ver sección 8.3*.

## 2.12. Estabilidad. Precauciones especiales de conservación. Tiempo máximo de almacenamiento

### Periodo de validez:<sup>33</sup>

- **Vial sin abrir:** 3 años.
- **Tras la apertura:** Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento debe diluirse y administrarse inmediatamente.
- **Tras la preparación de la perfusión:** Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida en condiciones de uso durante 24 horas entre 2 °C y 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder

las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Durante el tiempo comprendido entre la preparación y el inicio de la administración, se debe proteger de la luz la solución para perfusión siguiendo los procedimientos locales habituales.

### Precauciones especiales de conservación:<sup>33</sup>

- Conservar en nevera (a una temperatura entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
- Antes de su uso, el vial sin abrir puede conservarse a temperaturas de hasta 30 °C durante un máximo de 24 horas si se conserva en el embalaje original para protegerlo de la luz.





# Propiedades farmacodinámicas

## 3

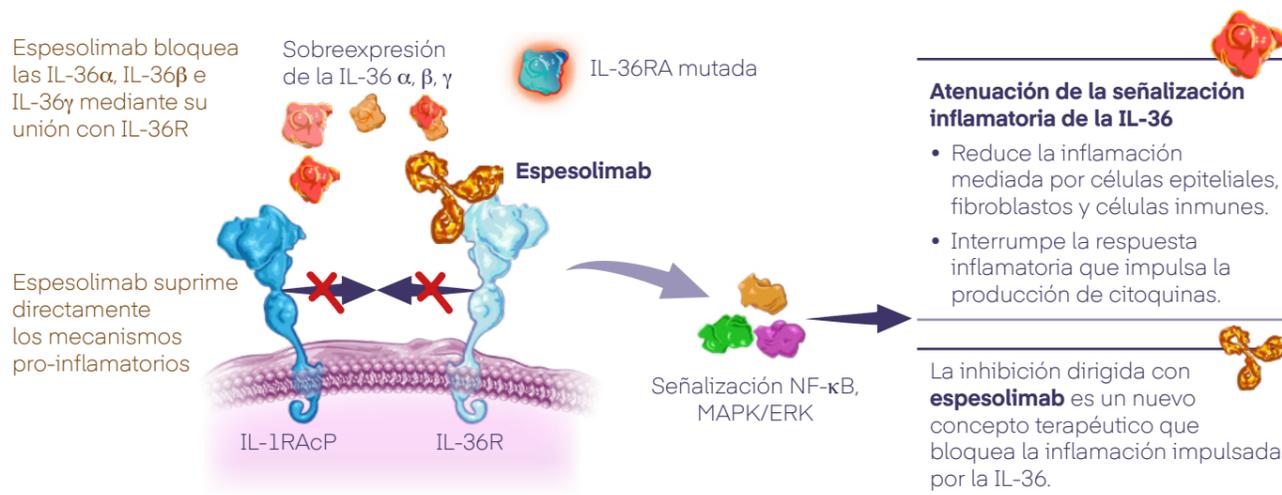
### 3.1. Mecanismo de acción

Espesolimab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 (IgG1) humanizado con alta afinidad por el IL-36R humano. Concretamente, espesolimab se une al dominio 2 de la proteína humana del IL-36R.<sup>24</sup>

La familia de citocinas del IL-36R se ha relacionado con psoriasis y existen evidencias de mutaciones genéticas en la vía de la IL-36 en enfermedades inflamatorias de la piel, como la PPG.<sup>21,24</sup> La inhibición del IL-36R supone el bloqueo de la principal vía implicada en la patogénesis de la PPG.<sup>37</sup>

La activación de la vía de la IL-36 en los queratinocitos induce la señalización mediada por NF- $\kappa$ B y MAPK/ERK y conduce a la producción y liberación de citocinas inflamatorias. Estas citocinas inflamatorias favorecen el reclutamiento de células inmunitarias, como los neutrófilos, al lugar de inflamación, lo que resulta en la formación de pústulas y lesiones cutáneas características de la PPG.<sup>19,25</sup> La unión de espesolimab al IL-36R bloquea su activación por ligandos análogos (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  y IL-36 $\gamma$ ) y, en consecuencia, la activación anterógrada de estas vías proinflamatorias (*Figura 3*).<sup>24,33</sup>

Figura 3. Mecanismo de acción de espesolimab.<sup>24</sup>



IL: interleucina; IL-36: interleucina 36; IL-36R: receptor de la IL-36; IL-36RA: antagonista del receptor de la IL-36; IL-1RAcP: proteína accesoria del receptor de IL-1; MAPK/ERK: proteincinasas de activación mitogénica; NF- $\kappa$ B: factor nuclear  $\kappa$ B. Figura adaptada de Ganesan R, et al. 2017 MABs.<sup>24</sup>



Estudios *in vitro* han demostrado que el tratamiento con este anticuerpo inhibe la señalización mediada por IL-36R y la producción de citocinas proinflamatorias en queratinocitos humanos y fibroblastos.<sup>24</sup> Además, muestra una alta especificidad por el IL-36R humano, no interacciona con proteínas séricas y no se produce reactividad cruzada con el IL-36R de otras especies.<sup>24</sup>

### 3.2. Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con espesolimab (administración de una única dosis intravenosa de 10 mg/kg) en pacientes con PPG produce una reducción en la expresión de genes asociados con mediadores proinflamatorios (*TNF*, *IL1B*, *IL6*), el reclutamiento de neutrófilos (*CXCR1*, *CXCR2*), inflamación y proliferación mediada por queratinocitos (*IL20*) y ligandos de IL-36 (*IL36A*, *IL36B*, *IL36G*), así como la inhibición de la actividad de linfocitos T ( $T_H1$  y  $T_H2$ ) en biopsias de piel lesionada en la semana 1.<sup>38,39</sup> Además, espesolimab induce una reducción en la infiltración de ciertas poblaciones celulares, como neutrófilos, linfocitos T CD3<sup>+</sup> o linfocitos T CD11<sup>+</sup>, en la piel lesionada.<sup>39</sup>

Los análisis en suero muestran que el tratamiento con espesolimab produce una reducción en los niveles de biomarcadores relacionados con inflamación (proteína C reactiva, *TNF $\alpha$* ), marcadores neutrofílicos (*CXCL1*, *IL-8*), vías de la inmunidad innata (*IL-1RN*, *IL-6*) y vías de  $T_H17$  (*IL-17A*, *CCL20*) en la semana 2 de tratamiento.<sup>38,39</sup> La reducción en los biomarcadores se hizo más pronunciada en la última medición en la semana 8 en el ensayo Effisayil™ 1.<sup>33</sup>

Estas reducciones en los perfiles de expresión de genes y proteínas se asociaron a una mejora en la gravedad clínica de la enfermedad y en el aclaramiento de pústulas.<sup>39</sup>

Para consultar los efectos terapéuticos y efectos adversos, *ver sección 6*.

### 3.3. Concentración terapéutica eficaz

**La dosis recomendada es una dosis única de 900 mg (dos viales de 450 mg) administrada en forma de perfusión intravenosa.**

Si los síntomas del brote persisten, se puede administrar otra dosis de 900 mg una semana después de la dosis inicial.<sup>33</sup>

En el ensayo clínico Effisayil™ 1 se trató a los pacientes con una dosis intravenosa única de 900 mg de espesolimab. Los pacientes que seguían presentando síntomas de un brote en la semana 1 eran aptos para recibir una dosis intravenosa única abierta de 900 mg de espesolimab y algunos pacientes podían recibir tratamiento de rescate con una dosis única de 900 mg de espesolimab por vía intravenosa debido a la aparición de un nuevo brote después del día 8. Esta dosificación demostró en la semana 1 una mejora estadísticamente significativa en la subpuntuación de pústulas GPPGA y en el aclaramiento de las lesiones en comparación con el grupo placebo.<sup>40</sup>

La dosis más alta de espesolimab administrada en los ensayos clínicos fue de 1200 mg. Las reacciones adversas observadas en sujetos que recibieron dosis únicas o repetidas de hasta 1200 mg coincidieron con el perfil de seguridad conocido de espesolimab.<sup>33</sup>

Para consultar la información en relación con la distribución, biotransformación y eliminación, *ver sección 5*.



# Toxicidad

## 4

No se han realizado estudios de toxicidad aguda con espesolimab.<sup>34</sup>

En cuanto a ensayos de dosis repetidas, debido a que espesolimab no se une al IL-36R murino, se desarrolló un anticuerpo análogo específico de ratón, BI674304. Este anticuerpo se utilizó en ensayos preclínicos *in vivo* en modelos murinos de inflamación intestinal, inflamación cutánea y colitis para evaluar los efectos toxicológicos, que deberían ser similares a los de espesolimab en humanos.<sup>34</sup>

El anticuerpo BI674304 se ha estudiado en ensayos preclínicos *in vivo* en modelos murinos. Los ensayos toxicológicos con el anticuerpo análogo BI674304 incluyeron estudios de dosis repetida de 4 y 26 semanas de duración y estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo (DART, del inglés, *Development and reproductive toxicology*).<sup>34</sup>

En los estudios de dosis repetida, a los ratones se les administró una inyección intravenosa dos veces por semana a distintas concentraciones de anticuerpo, siendo 50 mg/kg la más elevada. Los ensayos no encontraron señales de toxicidad. La mortalidad observada se dio tanto en los grupos tratados como en los grupos control, por lo que no se consideró relacionada con la administración de BI674304.<sup>34</sup>

En el ensayo de 4 semanas de duración se observó un aumento en la actividad sérica de enzimas hepáticas (AST, ALT) y en los niveles de creatina cinasa en algunos animales tratados a 10 mg/kg y 50 mg/kg. La ausencia de efectos macroscópicos y

microscópicos, así como de efectos en los niveles de transaminasas en otros estudios toxicológicos, hace que estos efectos no se consideren adversos y tengan una relevancia clínica limitada.<sup>34</sup>

### El nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, del inglés, *no observed adverse effect level*) se estableció en 50 mg/kg.

Esta dosis es cinco veces mayor que la dosis de 10 mg/kg, considerada protectora en un modelo murino de inflamación en el colon.<sup>34</sup>

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas.<sup>33</sup>

#### 4.1. Teratogenicidad y toxicidad en la reproducción

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de espesolimab en mujeres embarazadas y no se dispone de datos sobre la excreción de espesolimab en leche materna.<sup>33</sup>

Se realizaron estudios de desarrollo embrionario-fetal y postnatal en ratones, mediante inyección intravenosa, utilizando el anticuerpo BI674304, dirigido contra el IL-36R murino.<sup>34</sup>

Los estudios preclínicos realizados en ratones utilizando un anticuerpo sustitutivo dirigido contra el IL-36R murino no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, al desarrollo embrionario/fetal o a la fertilidad a una dosis intravenosa de hasta 50 mg/kg, dos veces a la semana.<sup>33,34</sup> El tratamiento fue bien tolerado y no produjo ningún tipo de toxicidad parental. Tampoco se encontraron efectos en los parámetros de fertilidad ni en el desarrollo embrionario, en el peso corporal o en la alimentación. Dada la ausencia de efectos adversos, el NOAEL se considera 50 mg/kg/dosis.<sup>34</sup>

#### 4.2. Tolerancia local

La tolerancia de espesolimab se evaluó en un ensayo de toxicidad a dos semanas en ratones (estudio *'off-target'* para evaluar la formulación), mediante inyección intravenosa. No se observaron efectos adversos, ni si quiera en la zona de inyección.<sup>34</sup>

La tolerancia local de espesolimab también se analizó en conejos mediante inyección subcutánea. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en términos de mortalidad, signos clínicos, peso corporal o cambios macroscópicos y microscópicos en el lugar de inyección.<sup>34</sup>

#### 4.3. Genotoxicidad

No se han realizado estudios de genotoxicidad con espesolimab.<sup>33,34</sup>

#### 4.4. Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de mutagenicidad con espesolimab.<sup>33</sup>

- Espesolimab no es farmacológicamente activo en roedores u otras especies relevantes, por lo que no se pueden

realizar estudios de carcinogenicidad a largo plazo. La evaluación del riesgo potencial de carcinogenicidad de espesolimab se ha realizado utilizando el método Peso de la Evidencia (WoE, del inglés *weight-of-evidence*), en línea con la recomendación de EMA/CHMP/SAWP/181383/2019.

- El programa de análisis toxicológico establecido para espesolimab, que incluía estudios de dosis repetidas hasta las 26 semanas en modelos murinos con el anticuerpo análogo BI674304, no identificó riesgos relacionados con la inhibición de IL-36, incluyendo aumento de infecciones o cambios en la proliferación que pudieran tener potencial carcinogénico. Además, los datos obtenidos durante 6 meses en un estudio de un modelo murino carente del gen codificante para el IL-36R no muestran aumento en el riesgo de cáncer.<sup>34</sup>

#### 4.5. Sobredosificación, medidas y tratamiento de la sobredosificación

La dosis más alta de espesolimab administrada en los ensayos clínicos fue de 1200 mg. Las reacciones adversas observadas en sujetos que recibieron dosis únicas o repetidas de hasta 1200 mg coincidieron con el perfil de seguridad conocido de espesolimab.<sup>33</sup>

En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar un tratamiento sintomático cuando proceda.<sup>33</sup>





# Propiedades farmacocinéticas

## 5

Para los estudios farmacocinéticos, se realizaron ensayos preclínicos de dosis única con espesolimab en macacos y con el anticuerpo análogo BI674304 en ratón. Los perfiles farmacocinéticos de espesolimab y su análogo murino BI674304 se consideraron adecuadamente caracterizados para esta indicación, de acuerdo con las Guías de la *International Conference on Harmonisation (ICH)*.<sup>34</sup>

Además, se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional basado en datos procedentes de voluntarios sanos, pacientes con PPG y pacientes con otras enfermedades que recibieron espesolimab por infusión intravenosa o inyección subcutánea.<sup>33,34</sup>

### 5.1. Vías de administración. Absorción

**Este medicamento es solo para perfusión intravenosa.**

No se debe administrar en forma de inyección intravenosa rápida (en bolo).<sup>33</sup> Para más información sobre la administración, ver sección 6.4.

En el tratamiento de los brotes en pacientes con PPG, al administrarse por vía intravenosa, la biodisponibilidad es considerada 100% por definición.<sup>34</sup>

Después de una única dosis intravenosa de 900 mg, el área bajo la curva desde la administración hasta tiempo infinito ( $AUC_{0-\infty}$ , del inglés *area under the curve*) (IC del 95%) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) (IC del 95%) estimados mediante el modelo farmacocinético poblacional en un paciente típico con PPG sin anticuerpos antifármaco (ADA) fueron de 4750 (4510, 4970)  $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{ml}$  y 238 (218, 256)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , respectivamente. En algunos pacientes con valores de ADA >4000, las concentraciones plasmáticas de espesolimab se redujeron, pero no tuvieron efecto aparente en la farmacocinética con valores de ADA inferiores a 4000.<sup>33,34</sup>

### 5.2. Distribución

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución típico en estado estacionario fue de 6,4 l.<sup>33,34</sup>

Debido a su peso molecular (~150 kDa), espesolimab se distribuye principalmente por la sangre y fluidos intersticiales, con una menor proporción de anticuerpo distribuida a los tejidos por difusión o convección. El perfil de expresión de su diana, IL-36R, puede influenciar la distribución de espesolimab.<sup>34</sup>

### 5.3. Biotransformación

En los ensayos farmacocinéticos preclínicos no se realizaron estudios metabólicos con espesolimab o su análogo BI674304.<sup>34</sup>

No se ha caracterizado la ruta metabólica de espesolimab. Como anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado, se espera que espesolimab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos individuales a través de rutas catabólicas de manera similar a la IgG endógena.<sup>33</sup>

### 5.4. Eliminación. Mecanismo, vía y cinética

En el intervalo de dosis lineal (0,3-20 mg/kg) y según el modelo farmacocinético poblacional, el aclaramiento de espesolimab (IC del 95%) en un paciente típico con PPG sin ADA con un peso corporal de 70 kg fue de 0,184 l/día. La semivida terminal fue de 25,5 días. El aclaramiento de espesolimab se incrementó en algunos pacientes con títulos de ADA >4000.<sup>33</sup>

#### Insuficiencia hepática y renal

Como anticuerpo monoclonal, debido a su peso molecular, no se espera que espesolimab se elimine por vía renal o sea metabolizado por enzimas hepáticas.<sup>33,34</sup>

No se ha realizado ningún ensayo formal del efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de espesolimab o su análogo murino BI674304.<sup>33</sup>

El análisis farmacocinético poblacional no identificó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve ni de la insuficiencia renal leve o moderada en la exposición sistémica a espesolimab.<sup>33</sup>

#### Leche materna

No se dispone de datos sobre la excreción de espesolimab en la leche materna.<sup>33</sup>

Dado que espesolimab y su análogo murino son anticuerpos de IgG1 y IgG2a, respectivamente, se espera que exista transporte a través de la placenta. Además,

igual que otros anticuerpos terapéuticos IgG, se espera que espesolimab sea excretado en el calostro durante los primeros días tras el nacimiento, reduciéndose a concentraciones más bajas en la leche materna posteriormente.<sup>34</sup>

### 5.5. Linealidad/No linealidad

Los ensayos preclínicos utilizando un anticuerpo específico para el IL-36R murino mostraron una farmacocinética no lineal. Para estos ensayos, se realizó una administración única del anticuerpo por vía intravenosa en ratones C57BL/6 a distintas dosis (entre 0,04 y 4 mg/kg).<sup>41</sup>

Los análisis específicos con espesolimab mostraron que, a dosis bajas, espesolimab presenta una cinética de disposición del fármaco mediada por la diana (TMDD, del inglés *target-mediated drug disposition*) después de la administración de una dosis intravenosa única. A dosis de entre 0,01 y 0,3 mg/kg, tanto el aclaramiento como la semivida terminal fueron dependientes de la dosis, y la exposición sistémica (AUC) aumentó por encima de la proporcionalidad a la dosis. La saturación de la vía de eliminación no lineal se produjo a aproximadamente 0,3 mg/kg, ya que el AUC de espesolimab aumentó aproximadamente de forma lineal con la dosis entre 0,3 y 20 mg/kg, y el aclaramiento y la semivida terminal fueron independientes de la dosis.<sup>33</sup>

### 5.6. Peso corporal, edad avanzada/sexo/raza y población pediátrica

#### Peso corporal

Las concentraciones de espesolimab fueron menores en sujetos con un peso corporal mayor.<sup>33,34</sup>

Un paciente con PPG con un peso de 40 kg podría tener un AUC y  $C_{max}$  un 60% y un 75%



mayores, respectivamente, que un paciente típico. Un paciente con PPG con un peso de 160 kg podría tener un AUC y  $C_{max}$  un 50% y un 55% menores, respectivamente, que un paciente típico.<sup>34</sup>

No se espera que el efecto del peso corporal en la exposición a espesolimab sea clínicamente significativo hasta aproximadamente 130 kg. Se desconoce la importancia clínica de un peso corporal superior a 130 kg.<sup>33,34</sup>

#### **Edad avanzada/Sexo/Raza**

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, la edad, el sexo y la raza no tienen efecto sobre la farmacocinética de espesolimab.<sup>33</sup>

#### **Población pediátrica**

Aún no se ha estudiado la farmacocinética de espesolimab en pacientes pediátricos.<sup>33</sup>

# Usos clínicos



# 6

## **6.1. Indicaciones terapéuticas aprobadas**

Spevigo (espesolimab) está indicado para el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con PPG como monoterapia.<sup>33</sup>

### **Población pediátrica**

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, del inglés *European Medicines Agency*) ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Spevigo en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la PPG (para consultar la información sobre población pediátrica, *ver sección 6.2*).<sup>33</sup>

### **Aprobación condicional**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento. La EMA revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.<sup>33</sup>

#### **6.1.1. Desarrollo clínico**

La evaluación de espesolimab se está llevando a cabo a través del programa de

ensayos clínicos Effisayil™, compuesto por los estudios (*Tabla 1*):

- Effisayil™ 1 (NCT03782792): ensayo clínico fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de espesolimab en pacientes con un brote de PPG.<sup>42,43</sup>
- Effisayil™ 2 (NCT04399837): ensayo clínico fase II, de búsqueda de dosis, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con espesolimab subcutáneo (SC) para la prevención de brotes de PPG y el control sostenido de los síntomas de PPG en adolescentes y adultos.<sup>44-46</sup>
- Effisayil™ ON (NCT03886246): estudio intervencionista, no aleatorizado y abierto destinado a evaluar la seguridad y eficacia de espesolimab a largo plazo en pacientes con PPG que hayan completado los ensayos anteriores.<sup>47</sup>

Los resultados obtenidos en el ensayo clínico Effisayil™ 1 han permitido la aprobación de espesolimab para el tratamiento de los brotes en pacientes adultos con PPG.<sup>33</sup> El ensayo Effisayil™ 2 se ha completado recientemente<sup>46</sup> y el ensayo Effisayil™ ON está todavía en desarrollo.<sup>47</sup>

Tabla 1. Ensayos clínicos incluidos en el programa de desarrollo clínico de Spevigo (espesolimab).<sup>40,42-47</sup>

Ensayo (Fase)	Objetivo	Diseño	Duración	Pacientes	Estado	Fuente
Effisayil™ 1 (Fase II)	Evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de espesolimab (IV) en pacientes con un brote de PPG	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo	12 semanas	53	Completado	Bachelez H, et al. 2021 <sup>40</sup> NCT03782792 <sup>43</sup>
Effisayil™ 2 (Fase IIb)	Evaluación de la dosis, eficacia y seguridad de espesolimab (SC) en el tratamiento de mantenimiento en pacientes adolescentes y adultos con PPG para la prevención de brotes y el control sostenido de los síntomas	Multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado por placebo	48 semanas	123	Completado	Morita A, et al. 2023a <sup>44</sup> Morita A, et al. 2023b <sup>46</sup> NCT04399837 <sup>45</sup>
Effisayil™ ON (Fase II)	Evaluación de la seguridad y eficacia de espesolimab a largo plazo en pacientes con PPG que hayan completado los ensayos clínicos previos	Intervencionista, no aleatorizado y abierto	252 semanas	117 (estimados)	En curso	NCT03886246 <sup>47</sup>

IV: intravenoso, PPG: psoriasis pustulosa generalizada; SC: subcutánea.



## 6.1.2. Ensayo Effisayil™ 1

### Diseño

#### RESUMEN DEL ESTUDIO

##### Diseño

- Ensayo fase II, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de espesolimab en pacientes adultos con un brote de PPG.<sup>42</sup>

##### Subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 (piel completamente libre de pústulas) a la semana 1

- Spevigo (espesolimab) consigue el aclaramiento completo de las pústulas (subpuntuación de pústulas GPPGA de 0) en el 54% de los pacientes frente al 6% del brazo placebo, a la semana de tratamiento. Esta diferencia es estadísticamente significativa (diferencia de riesgo de 49%; IC del 95% de 21 a 67;  $p < 0,001$ ).<sup>40</sup>

##### Puntuación total GPPGA de 0 o 1 (piel casi aclarada o totalmente aclarada) a la semana 1

- Spevigo (espesolimab) consigue el aclaramiento completo o casi completo de la piel (puntuación total GPPGA de 0 o 1) en el 43% de los pacientes frente al 11% del brazo placebo, a la semana de tratamiento. Esta diferencia es estadísticamente significativa (diferencia de riesgo de 32%; IC del 95% de 2 a 51;  $p = 0,02$ ).<sup>40</sup>

##### Seguridad

- Espesolimab mostró un perfil de seguridad favorable. Las tasas de acontecimientos adversos (AA) fueron similares entre el brazo de espesolimab y el brazo placebo. A las 12 semanas, la tasa de incidencia de AA graves con espesolimab (100 pacientes-año) se redujo en comparación con la semana 1.<sup>33,40</sup>

El estudio Effisayil™ 1 se trata de un ensayo fase II, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 12 semanas de duración.<sup>40,42</sup> El objetivo primario fue evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de espesolimab en pacientes adultos que presentan un brote de PPG.<sup>40,42</sup> Otros objetivos secundarios incluyeron el análisis de la farmacocinética, de los anticuerpos antifármaco y de la farmacogenética, tras el tratamiento con espesolimab, y la exploración de biomarcadores en la PPG aguda.<sup>42</sup>

Para ser candidatos al estudio, los pacientes debían tener entre 18 y 75 años, presentar un brote de PPG, y tener un historial de PPG

diagnosticada según los criterios de la Red Europea de Expertos en Psoriasis Raras y Graves (ERASPEN, del inglés *European Rare And Severe Psoriasis Expert Network*).<sup>4</sup> El brote de PPG debía cumplir los siguientes criterios (*Figura 4*).<sup>33,40</sup>

- Brote de intensidad moderada a grave, definido por una puntuación total de GPPGA  $\geq 3$ .
- Presencia de pústulas activas (de nueva aparición o empeoramiento de pústulas existentes).
- Subpuntuación de pústulas GPPGA  $\geq 2$ .
- Al menos un 5% de la superficie corporal cubierta de eritema y pústulas.



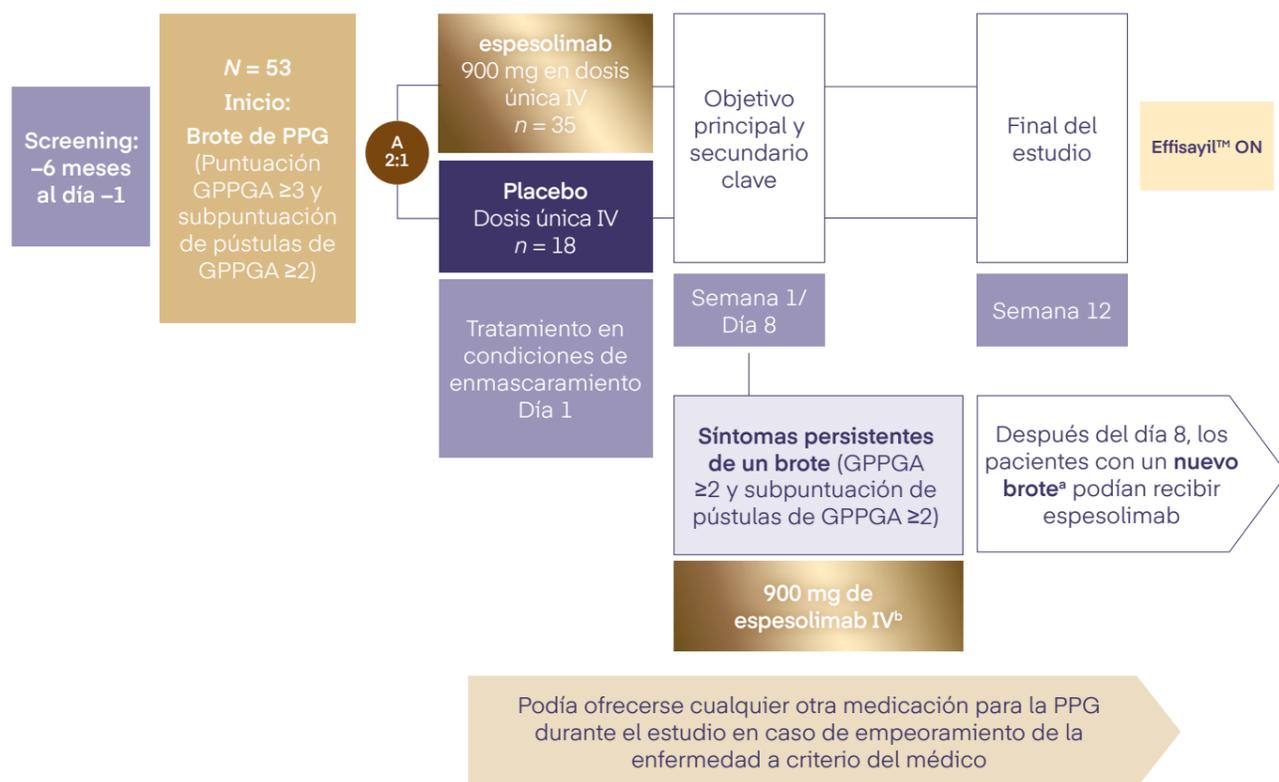
Los criterios de exclusión fueron la presencia de psoriasis en placas sin pústulas o con pústulas restringidas a las placas psoriásicas, pustulosis exantemática generalizada aguda desencadenada por medicación, brote de PPG potencialmente mortal o que requería tratamiento de cuidados intensivos o la existencia de un tratamiento actual con metotrexato, ciclosporina, retinoides y otras medicaciones restringidas en el estudio.<sup>40</sup> Los pacientes tenían que interrumpir el tratamiento sistémico y tópico para la PPG antes de la aleatorización (consultar *Tabla 2 para ampliar información*).<sup>33</sup>

Los pacientes que presentaban un brote de PPG fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir una dosis única

de 900 mg de espesolimab administrado por vía intravenosa (IV) o placebo.<sup>40</sup> Al octavo día, los pacientes de ambos grupos eran elegibles para recibir una dosis única de 900 mg de espesolimab por vía intravenosa si tenían síntomas preexistentes, definidos como una puntuación total GPPGA  $\geq 2$  (después de haber alcanzado una puntuación total GPPGA de 0 o 1) y una subpuntuación de pústulas GPPGA  $\geq 2$  (*Figura 4*).<sup>40</sup>

Los pacientes podían recibir medicación de escape (otros tratamientos; a criterio del médico) si se producía un empeoramiento de la enfermedad durante la primera semana. Los pacientes que recibieron medicación de escape (otros tratamientos) fueron considerados no respondedores al tratamiento (NRI, del inglés non-responder imputation).<sup>40</sup>

Figura 4. Diseño del ensayo Effisayil™ 1.<sup>40</sup>



<sup>a</sup>Se define como un aumento  $\geq 2$  puntos en la puntuación total GPPGA y la subpuntuación de pústulas GPPGA después de alcanzar una puntuación total GPPGA de 0 o 1. <sup>b</sup>Los pacientes que han recibido otros medicamentos como tratamiento de la PPG durante la semana 1 no son aptos para recibir espesolimab el día 8. **A:** aleatorización; **GPPGA:** Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; **IV:** intravenosa; **PPG:** psoriasis pustulosa generalizada. Figura adaptada de Bachelez H, et al. 2021 N Engl J Med.<sup>40</sup>



Tabla 2. Tiempo mínimo entre la interrupción de los medicamentos restringidos para el tratamiento de la PPG y la aleatorización.<sup>33,40</sup>

Duración de la restricción	Medicamentos o clase de medicamentos
<b>2 meses (lavado)</b>	Adalimumab, alemtuzumab, briakinumab, brodalumab, efalizumab, guselkumab, infliximab, ixekizumab, natalizumab, risankizumab, rituximab, secukinumab, tildrakizumab, ustekinumab, visilizumab, productos en investigación para el tratamiento de la psoriasis (no biológicos).
<b>6 semanas (lavado)</b>	Etanercept.
<b>6 semanas (interrupción)</b>	Vacunas de virus vivos.
<b>30 días (lavado)</b>	Tratamientos inmunomoduladores sistémicos (p. ej., corticoesteroides*, ciclofosfamida), tofacitinib, apremilast, tratamientos sistémicos para la psoriasis (p. ej., fumaratos); fotoquimioterapia (p. ej., PUVA), aféresis de adsorción de granulocitos-monocitos.
<b>2 semanas (interrupción)</b>	Metotrexato, ciclosporina, retinoides.
<b>7 días (lavado)</b>	Fototerapia (p. ej., UVA, UVB), tratamiento tópico para la psoriasis o cualquier otra enfermedad de la piel (p. ej., corticoesteroides tópicos, análogos tópicos de la vitamina D, alquitrán, ditranol, retinoides tópicos), anakinra.

**Los inhibidores del IL-36R no estaban permitidos antes o durante la participación en el ensayo**

\*No hay restricciones para los corticoesteroides inhalados para tratar el asma o los corticosteroides en gotas administrados en el ojo o el oído. **PPG:** psoriasis pustulosa generalizada; **PUVA:** psoraleno y ultravioleta A; **UVA:** ultravioleta A; **UVB:** ultravioleta B. Tabla adaptada de Bachelez H, et al. 2021 N Engl J Med.<sup>40</sup>

La variable principal del estudio fue la proporción de pacientes con una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 (ausencia de pústulas visibles) en la semana 1 tras el tratamiento. La variable secundaria clave del estudio fue la proporción de pacientes con una puntuación total GPPGA de 0 o 1 (piel casi aclarada o totalmente aclarada) en la semana 1. Respecto a las variables secundarias exploratorias, incluyeron la evaluación de la subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 y la puntuación total GPPGA de 0 o 1 a lo largo de las 12 semanas del estudio. Otras variables secundarias exploratorias fueron evaluadas en la semana 4 e incluyeron la reducción del 75% en la escala GPPASI (GPPASI75), cambios en la escala visual analógica (EVA) del dolor, cambios en la puntuación en la escala de síntomas de psoriasis (PSS) y cambios en la escala FACIT (del inglés, *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) de fatiga. También se evaluó el efecto en marcadores de inflamación sistémica (neutrófilos, proteína C reactiva) a lo largo de las 12 semanas del ensayo (*Tabla 3*).<sup>40</sup>

**Pacientes**

Participaron 53 pacientes, de los cuales 35 fueron asignados para recibir una dosis intravenosa única de 900 mg de espesolimab y 18 para recibir placebo.<sup>40</sup>

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes se detallan en la *Tabla 4*.<sup>40</sup> La población del estudio estaba compuesta por un 32% de hombres y un 68% de mujeres. La media de edad era de 43 años (intervalo: de 21 a 69 años); el 55% de los pacientes eran caucásicos y el 45%, asiáticos. La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio tenían una subpuntuación de pústulas GPPGA de 3 (43%) o 4 (36%) y los pacientes tenían una puntuación total GPPGA de 3 (81%) o 4 (19%). El 24,5% de los pacientes había recibido previamente tratamiento biológico para la PPG.<sup>33</sup>

Tabla 3. Variables del estudio Effisayil™ 1.<sup>40</sup>

<b>Variable principal</b>	Proporción de pacientes con una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 en la semana 1
<b>Variable secundaria clave</b>	Proporción de pacientes con una puntuación total GPPGA de 0 o 1 en la semana 1
<b>Variables secundarias exploratorias</b>	Evaluación de subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 y de puntuación total GPPGA de 0 o 1 a lo largo de 12 semanas Evaluación, en semana 4, de cambios en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• GPPASI75</li> <li>• EVA del dolor</li> <li>• Puntuación PSS</li> <li>• Escala FACIT de fatiga</li> </ul> Análisis de marcadores de inflamación a lo largo de 12 semanas

**EVA:** escala visual analógica; **FACIT:** *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*; **GPPASI75:** reducción del 75% en la escala GPPASI; **GPPGA:** Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; **PSS:** escala de síntomas de psoriasis.

Tabla 4. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio Effisayil™ 1.<sup>40</sup>

	Espesolimab (N=35)	Placebo (N=18)
<b>Edad, años</b>		
Media ± DE	43,2 ± 12,1	42,6 ± 8,4
<b>Peso, Kg</b>		
Media ± DE	73,7 ± 24,0	68,8 ± 26,6
<b>Sexo, n (%)</b>		
Mujeres	21 (60)	15 (83)
<b>Raza, n (%)</b>		
Asiática	16 (46)	13 (72)
Blanca	19 (54)	5 (28)
<b>Puntuación total GPPGA, n (%)</b>		
3	28 (80)	15 (83)
4	7 (20)	3 (17)
<b>Subpuntuación de pústulas GPPGA, n (%)</b>		
2	6 (17)	5 (28)
3	16 (46)	7 (39)
4	13 (37)	6 (33)
<b>Puntuación total GPPASI, mediana (RIQ)</b>	27,4 (15,5-36,8)	20,9 (12,0-32,0)
<b>Mutación en IL36RN, n (%)</b>		
Sí	5 (14)	2 (11)
No	24 (69)	12 (67)

**DE:** desviación estándar; **GPPASI:** *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*; **GPPGA:** *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*; **IL36RN:** gen del IL-36R; **RIQ:** rango intercuartil. Tabla adaptada de Bachelez H, et al. 2021 N Engl J Med.<sup>40</sup>



Un total de 52 pacientes completó la primera semana del ensayo. A día 8, 12 pacientes (34%) del grupo de espesolimab y 15 pacientes (83%) del grupo placebo recibieron una dosis de espesolimab. Después del día 8, un total de 32 pacientes (91%) del grupo de espesolimab y 17 pacientes (94%) del grupo placebo completaron el periodo de seguimiento de 12 semanas, durante las cuales 6 pacientes (4 del grupo de espesolimab y 2 del grupo placebo) recibieron tratamiento para un nuevo brote de PPG con una dosis única de 900 mg de espesolimab por vía intravenosa debido a la aparición de un nuevo brote después del día 8.<sup>40</sup>

#### Resultados de eficacia: variable primaria y secundaria clave

Al finalizar la semana 1, hubo una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 (ausencia de pústulas visibles). Un total de 19 de 35 pacientes (54%) del grupo de espesolimab y 1 de 18 pacientes (6%) del grupo placebo tenía una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 (Tabla 5).<sup>40</sup>

Tabla 5. Objetivo primario y objetivo secundario clave.<sup>40</sup>

Objetivo	Espesolimab (N=35)	Placebo (N=18)
<b>Objetivo primario: Subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 en semana 1</b>		
n pacientes (%)	19 (54)	1 (6)
Diferencia vs. placebo (95% IC)	49 (21-67)	
P valor	<0,001	
<b>Objetivo secundario clave: Puntuación total GPPGA de 0 o 1 en semana 1</b>		
n pacientes (%)	15 (43)	2 (11)
Diferencia vs. placebo (95% IC)	32 (2-53)	
P valor	0,02	

**IC:** intervalo de confianza; **GPPGA:** *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*. Tabla adaptada de Bachelez H, et al. 2021 N Engl J Med.<sup>40</sup>

Respecto al objetivo secundario clave, en la semana 1 también se observó una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación total GPPGA de 0 o 1 (piel casi aclarada o totalmente aclarada) en el grupo de espesolimab (15 de 35 pacientes – 43%) en comparación con el grupo placebo (2 de 18 pacientes – 11%) (Tabla 5).<sup>40</sup>

Las características demográficas y clínicas basales de los pacientes diferían entre grupos en cuanto al sexo, la raza y la mediana de la puntuación total GPPASI al inicio del ensayo (Tabla 4). Sin embargo, el análisis de sensibilidad para el objetivo primario y secundario clave para ajustar los resultados a los desequilibrios observados en estas características basales de los pacientes, demostró que los resultados eran consistentes con el análisis primario.<sup>40</sup>

Tanto para las variables primarias como secundarias claves, el efecto del tratamiento se observó en todos los pacientes independientemente del estado de la mutación del IL36RN.<sup>33</sup>



### Objetivos secundarios exploratorios

Después de la primera semana, un total de 15 de 18 pacientes del grupo placebo recibió una dosis única de espesolimab en el día 8. Por ello, los objetivos secundarios exploratorios analizados a partir de ese momento se presentaron solo de forma descriptiva. A partir del día 8 no es posible establecer diferencias entre grupos.<sup>40</sup>

#### Subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 a lo largo de 12 semanas de estudio

En la semana 12, el 60% de los pacientes del grupo de espesolimab (independientemente de haber recibido una nueva dosis a día 8) tenían una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0. De los 23 pacientes del grupo de espesolimab que no recibieron una nueva dosis a día 8, 15 (65%) alcanzaron una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 en la semana 12. De los 12 pacientes del grupo de espesolimab que recibieron una nueva dosis a día 8, 6 (50%) alcanzaron una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 en la semana 12. De los 15 pacientes del grupo placebo que recibieron una dosis de espesolimab a día 8, 6 (40%) alcanzaron una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0 en la semana 12.<sup>40</sup>

#### Puntuación total GPPGA de 0 o 1 a lo largo de 12 semanas de estudio

En la semana 12, el 60% de los pacientes del grupo de espesolimab (independientemente de haber recibido una nueva dosis a día 8) tenían una puntuación total GPPGA de 0 o 1. De los 23 pacientes del grupo de espesolimab que no recibieron una nueva dosis a día 8, 16 (70%) alcanzaron una puntuación total GPPGA de 0 o 1 en la semana 12. De los 12 pacientes del grupo de espesolimab que recibieron una nueva dosis a día 8, 7 (58%) alcanzaron una puntuación total GPPGA de 0 o 1 en la semana 12. De los 15 pacientes del grupo placebo que recibieron una dosis de espesolimab a día 8, 8 (53%) alcanzaron una puntuación total GPPGA de 0 o 1 en la semana 12.<sup>40</sup>

### GPPASI y GPPASI75

La puntuación basal GPPASI del grupo de pacientes tratados con espesolimab fue de 27,4 (desviación estándar (DE): 15,5 a 36,8). Tras la semana 1 de tratamiento, se observó una mejora de la gravedad y la extensión de las lesiones de la PPG respecto al nivel basal, con una reducción mediana del 43% en la puntuación GPPASI. En la semana 12, la puntuación GPPASI alcanzó un cambio mediano del 82%.<sup>40</sup>

La GPPASI75 fue alcanzado por 13 pacientes (37%) en semana 2, 18 pacientes (51%) en semana 4, 21 pacientes (60%) en semana 8 y 20 pacientes (57%) en semana 12.<sup>40</sup>

Después de 4 semanas de tratamiento se observó en el grupo de espesolimab, recibiendo o no una nueva dosis a día 8, que el 51% de los pacientes (18 de 35) alcanzaba GPPASI75. De los 23 pacientes del grupo de espesolimab que no recibieron una nueva dosis a día 8, 16 (70%) alcanzaron GPPASI75 en la semana 4. De los 12 pacientes del grupo de espesolimab que recibieron una nueva dosis a día 8, 2 (17%) alcanzaron GPPASI75 en la semana 4. De los 15 pacientes del grupo placebo que recibieron una dosis de espesolimab a día 8, 6 (40%) alcanzaron GPPASI75 en la semana 4.<sup>40</sup>

### Escala EVA

La escala EVA proporciona un rango de puntuaciones de 0 (sin dolor) a 100 (dolor intenso) en una escala visual.<sup>40</sup>

Se observó una rápida reducción en la puntuación EVA tanto a semana 4 como a semana 12. Después de 4 semanas de tratamiento con espesolimab se observó en el grupo de espesolimab, recibiendo o no una nueva dosis a día 8, una reducción de la puntuación mediana de -53,44 (-77,9; -20,2). Este cambio fue de -63,1 (-79,8; -22,5) en el grupo de pacientes del grupo de espesolimab que no recibió dosis de espesolimab a día 8 (23 pacientes); de -44,6 (-71,2; -17,3) en el grupo de espesolimab que recibió dosis de espesolimab a día 8 (12 pacientes); y de -54,3 (-79,0; 33,3) en el grupo placebo que recibió dosis de espesolimab a día 8 (15 pacientes).<sup>40</sup>

### Escala PSS

La escala PSS tiene en cuenta síntomas como el dolor, picor y ardor y el signo de enrojecimiento de la piel. La puntuación total de esta escala oscila entre 0 y 16, con las puntuaciones más altas indicando una mayor gravedad de los síntomas y signos.<sup>40</sup>

Después de 4 semanas de tratamiento se observó en el grupo de espesolimab, recibiendo o no una nueva dosis a día 8, una reducción de la puntuación de -7,0 (-10,0; -3,0). Este cambio fue de -7,0 (-11,0; -2,0) en el grupo de pacientes del grupo de espesolimab que no recibió dosis de espesolimab a día 8 (23 pacientes); de -6,0 (-7,0; -3,5) en el grupo de espesolimab que recibió dosis de espesolimab a día 8 (12 pacientes); y de -5,0 (-9,0; -2,0) en el grupo placebo que recibió dosis de espesolimab a día 8 (15 pacientes).<sup>40</sup>

### Escala FACIT de fatiga

La escala FACIT de fatiga evalúa la fatiga comunicada por el paciente en sus actividades diarias. La puntuación total oscila entre 0 y 52, y las puntuaciones más altas representan una menor fatiga.<sup>40</sup>

Después de 4 semanas de tratamiento se observó en el grupo de espesolimab, recibiendo o no una nueva dosis a día 8, un aumento de la puntuación de 22,0 (1,0; 31,0). Este cambio fue de 22,0 (3,0; 35,0) en el grupo de pacientes del grupo de espesolimab que no recibió dosis de espesolimab a día 8 (23 pacientes); de 15,0 (5,5; 28,5) en el grupo de espesolimab que recibió dosis de espesolimab a día 8 (12 pacientes); y de 16,0 (-19,0; 26,0) en el grupo placebo que recibió dosis de espesolimab a día 8 (15 pacientes).<sup>40</sup>

### Marcadores de inflamación

En pacientes con valores basales de neutrófilos por encima del límite superior de la normalidad (LSN) (LSN=7,23x10<sup>9</sup>/L) el conteo se normalizó en la semana 1 tras recibir espesolimab.<sup>40</sup>

Los niveles medianos de proteína C reactiva se normalizaron en 2 semanas en los pacientes

que mostraron niveles basales por encima del LSN (LSN=10mg/L) y que habían recibido una o dos dosis de espesolimab.<sup>40</sup>

### 6.1.3. Ensayo Effisayil™ 2

#### Diseño

El estudio Effisayil™ 2 se trata de un ensayo fase II, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 48 semanas de duración. El objetivo primario fue evaluar la dosis, eficacia y seguridad del tratamiento de mantenimiento con espesolimab subcutáneo para prevenir los brotes de PPG.<sup>44</sup>

Para ser candidatos al estudio, los pacientes debían tener entre 12 y 75 años y tener un historial de PPG diagnosticada según los criterios de la ERASPEN, con al menos dos brotes de PPG en el pasado y una puntuación GPPGA de 0 o 1 en el momento de la aleatorización.<sup>46</sup> Para participar en el estudio, pacientes sin tratamiento para la PPG antes de la aleatorización debían haber tenido  $\geq 2$  brotes en el año anterior, con al menos uno de ellos con síntomas sistémicos (fiebre, niveles elevados de proteína C reactiva o recuento de leucocitos elevados y astenia y/o mialgia. En el caso de pacientes con tratamiento para la PPG en las 12 semanas anteriores a la aleatorización, debían tener antecedentes de exacerbación durante o después de la reducción de la dosis o al interrumpir el tratamiento.<sup>46</sup>

En este ensayo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 en tres grupos para recibir espesolimab subcutáneo en dosis alta (600 mg de espesolimab seguido de la administración de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 4 semanas), en dosis media (600 mg de espesolimab seguido de la administración de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 12 semanas) o en dosis baja (300 mg de espesolimab seguido de la administración de una dosis de mantenimiento de 150 mg cada 12 semanas); y un grupo para recibir placebo (cada 4 semanas). Los pacientes recibieron la última dosis de tratamiento en la semana 44 y fueron evaluados hasta la semana 48. Si los pacientes sufrían un brote durante



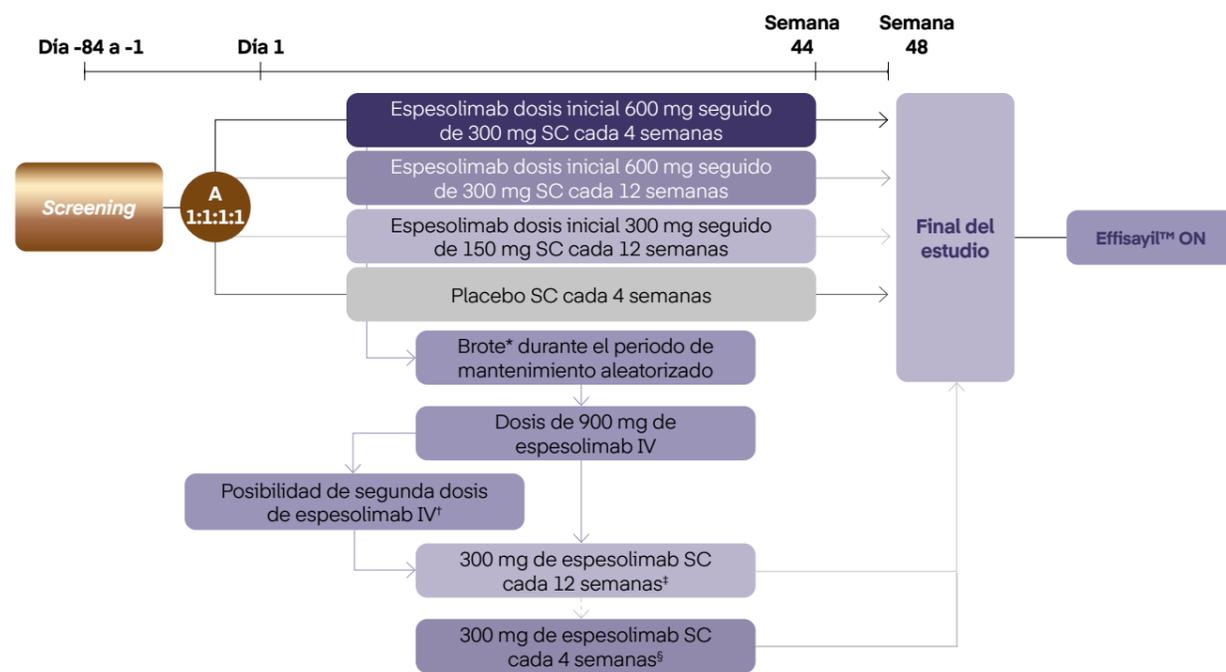


el periodo de mantenimiento aleatorizado (definido como una subpuntuación de pústulas GPPGA  $\geq 2$  y un aumento en la puntuación total GPPGA  $\geq 2$ ) podían recibir una dosis de 900 mg de espesolimab intravenoso, con opción a una segunda dosis intravenosa después de una semana (Figura 5).<sup>44,46</sup>

La variable principal del estudio fue el tiempo transcurrido hasta el primer brote (definido como el aumento de  $\geq 2$  puntos en la puntuación total GPPGA y  $\geq 2$  puntos en la subpuntuación de pústulas GPPGA respecto

de los valores basales) hasta la semana 48. La variable secundaria clave fue la aparición de al menos un brote hasta la semana 48. Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta el empeoramiento de la puntuación PSS ( $\geq 4$  puntos en la puntuación total de PSS desde el inicio), el tiempo hasta el empeoramiento del índice de calidad de vida dermatológica (DLQI, del inglés *Dermatology Life Quality Index*) ( $\geq 4$  puntos en la puntuación total de DLQI desde el inicio) o la aparición de efectos adversos hasta la semana 48.<sup>46</sup>

Figura 5. Diseño del ensayo Effisayil™ 2.<sup>44</sup>



Uso de otros medicamentos por parte del investigador.



\*Definido como el aumento de  $\geq 2$  puntos en la puntuación total GPPGA y  $\geq 2$  en la subpuntuación de pústulas GPPGA. †Administrado 1 semana después del tratamiento inicial con dosis única abierta de espesolimab en respuesta a brote de PPG si los pacientes cumplen los criterios de calificación: para pacientes con una puntuación total GPPGA  $\geq 3$  y un componente de pústulas en GPPGA  $\geq 2$  al inicio, si la puntuación total GPPGA  $\geq 2$  y el componente de pústulas en GPPGA  $\geq 2$ ; y para pacientes con una puntuación total GPPGA de 2 y un componente de pústulas en GPPGA  $\geq 2$  al inicio, si el componente de pústulas en GPPGA  $\geq 2$ . ‡12 semanas después del tratamiento inicial con dosis abierta de espesolimab en respuesta a brote de PPG. §Otra medicación para PPG puede ser prescrita, pero primero debe intentarse el mantenimiento intensificado de espesolimab. ¶Los pacientes pueden ser tratados con otra medicación para PPG según el criterio del investigador, pero serán eliminados de cualquier estudio farmacológico adicional. A: aleatorización; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; IV: intravenosa; PPG: psoriasis pustulosa generalizada; SC: subcutánea. Figura adaptada de Morita A, et al. 2023 Dermatol Ther (Heidelb).<sup>44</sup>



## Pacientes

Participaron 123 pacientes, de los cuales 92 fueron asignados para recibir espesolimab (30 en dosis alta, 31 en dosis media y 31 en dosis baja) y 31 para recibir placebo.<sup>46</sup>

La población de estudio estaba compuesta por un 38% de hombres y un 62% de mujeres. La media de edad era de 40,4 años (DE: 15,8); el 36% de los pacientes eran caucásicos y el 64%, asiáticos. Todos los grupos tuvieron una distribución similar en términos de sexo, edad y puntuación GPPGA.<sup>46</sup>

## Resultados principales de eficacia y seguridad

Al finalizar la semana 48, un total de 35 pacientes habían sufrido brotes de PPG: un 23% de los pacientes en el grupo de espesolimab a dosis baja (7 de 31 pacientes) ( $p=0,0057$  frente a placebo); un 29% de los pacientes en el grupo de espesolimab a dosis media (9 de 31 pacientes) ( $p=0,0269$  frente a placebo); un 10% de los pacientes en el grupo de espesolimab a dosis alta (3 de 30 pacientes) ( $p=0,0005$  frente a placebo); y un 52% de los pacientes en el grupo placebo (16 de 31 pacientes).<sup>46</sup> En el brazo de espesolimab a dosis 300 mg c4s, ningún paciente tuvo un brote a partir de la semana 4.<sup>46</sup>

Para la variable secundaria clave, el tratamiento con espesolimab subcutáneo a dosis alta mostró una mejora significativa en el tiempo hasta el primer brote comparado con el grupo placebo (*hazard ratio* (HR)=0,16, IC del 95% 0,05-0,54;  $p=0,0005$ ). Los HRs del grupo de espesolimab a dosis media y del grupo de espesolimab a dosis baja fueron 0,47 (IC del 95% 0,21-1,06;  $p=0,027$ ) y 0,35 (IC del 95% 0,14-0,86,  $p=0,0057$ ), respectivamente.<sup>46</sup>

El tratamiento con espesolimab redujo el riesgo de empeoramiento en la escala PSS a lo largo de las 48 semanas en comparación al grupo placebo, mostrando HRs de 0,46 (IC del 95% 0,22-0,95;  $p=0,0079$ ) para el grupo de espesolimab a dosis baja; 0,56 (IC del 95% 0,28-1,10;  $p=0,052$ ) para el grupo de espesolimab a dosis media; y 0,42 (IC

del 95% 0,20-0,91;  $p=0,013$ ) para el grupo de espesolimab a dosis alta. Una menor proporción de pacientes en el grupo de dosis baja (39%), dosis media (45%) y dosis alta (33%) reportó un empeoramiento de la puntuación PSS comparado con el grupo placebo (65%).<sup>46</sup>

El tratamiento con espesolimab redujo el riesgo de empeoramiento en la escala DLQI a lo largo de las 48 semanas en comparación al grupo placebo, mostrando HRs de 0,58 (IC del 95% 0,30-1,14;  $p=0,043$ ) para el grupo de espesolimab a dosis baja; 0,60 (IC del 95% 0,31-1,17;  $p=0,048$ ) para el grupo de espesolimab a dosis media; y 0,26 (IC del 95% 0,11-0,62;  $p=0,0010$ ) para el grupo de espesolimab a dosis alta.<sup>46</sup>

La incidencia de efectos adversos fue similar entre los pacientes tratados con espesolimab (90%) y el grupo placebo (87%). La aparición de efectos adversos no fue dependiente de dosis. Los efectos adversos más comunes fueron psoriasis pustulosa (25% en el grupo de espesolimab, 53% en el grupo placebo), psoriasis (14% en el grupo de espesolimab, 10% en el grupo placebo) y eritema en la zona de inyección (14% en el grupo de espesolimab, 3% en el grupo placebo). Las tasas de infecciones fueron similares entre los distintos brazos de tratamiento del estudio y no hubo muertes o reacciones de hipersensibilidad que llevaran a la interrupción del tratamiento.<sup>46</sup>

Estos resultados demostraron que la administración de una dosis alta de espesolimab subcutáneo (600 mg de espesolimab seguido de la administración de una dosis de mantenimiento de 300 mg cada 4 semanas) mejora, en comparación con placebo, la prevención de los brotes de PPG, reduciendo significativamente el riesgo del brote de PPG y la aparición de brotes durante 48 semanas.<sup>46</sup>

## 6.1.4. Ensayo Effisayil™ ON

### Diseño

El estudio Effisayil™ ON, aún en curso, se trata de un ensayo intervencionista, no aleatorizado y abierto de 252 semanas de duración. Su



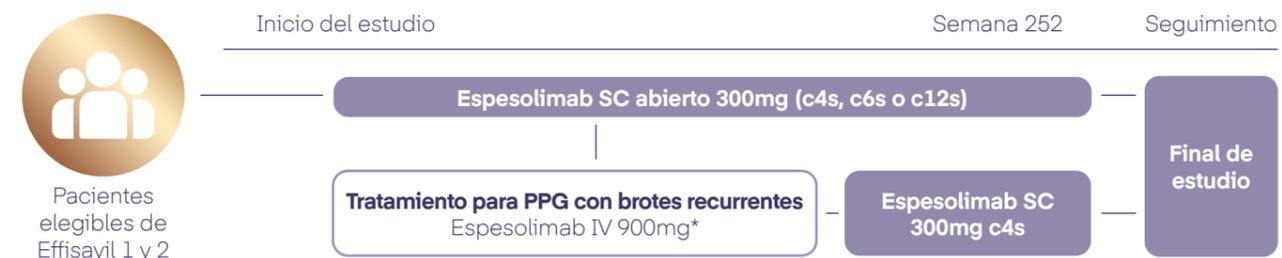
objetivo primario es evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con espesolimab a largo plazo en pacientes con PPG que hayan completado los ensayos clínicos anteriores.<sup>47</sup>

En este ensayo cada participante recibe espesolimab durante 252 semanas. Dependiendo de los síntomas y la aparición de brotes de PPG durante los ensayos anteriores, los pacientes reciben dosis de espesolimab cada un determinado número de semanas (4, 6, 12 semanas). Cuando los participantes sufren

un brote de PPG durante el estudio, reciben una dosis de espesolimab intravenosa (Figura 6).<sup>47</sup>

La variable principal del estudio es la aparición de efectos adversos del tratamiento hasta la semana 252. La variable secundaria es la reaparición de un brote de PPG (definido por la puntuación GPPGA) durante las 252 semanas. Otras variables secundarias son el tiempo hasta alcanzar por primera vez una puntuación GPPGA de 0 o 1, una subpuntuación de pústulas GPPGA de 0, por visita, y cambios en la puntuación basal de la escala PSS, por visita.<sup>47</sup>

Figura 6. Diseño del ensayo Effisayil™ ON.<sup>47</sup>



\*Datos de pacientes tras una sola dosis intravenosa. c4s: cada 4 semanas; c6s: cada 6 semanas; c12s: cada 12 semanas; IV: intravenosa; PPG: psoriasis pustulosa generalizada; SC: subcutánea.

## 6.2. Dosificación. Pediatría, edad avanzada, insuficiencia renal y hepática

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con enfermedades inflamatorias de la piel.<sup>33</sup>

La dosis recomendada es una dosis única de 900 mg (dos viales de 450 mg) administrada en forma de perfusión intravenosa.<sup>33</sup>

### Ajustes de la dosis

Si los síntomas del brote persisten, se puede administrar otra dosis de 900 mg una semana después de la dosis inicial.<sup>32</sup> Los datos clínicos sobre el tratamiento de los brotes posteriores son muy limitados.<sup>33</sup>

### Poblaciones especiales

#### Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.<sup>33</sup>

#### Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado espesolimab en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estos trastornos tengan un impacto clínicamente relevante en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se considera necesario ajustar la dosis.<sup>33</sup>

#### Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de espesolimab en adolescentes de 12 a 18 años. No se dispone de datos. No existe un uso relevante de espesolimab en niños menores de 12 años.<sup>33</sup>



## 6.3. Manipulación y reconstitución

Espesolimab se administra mediante perfusión intravenosa.<sup>33</sup>

La dosis de espesolimab recomendada (900 mg, presentada en dos viales de 450 mg/7,5 ml cada uno) debe diluirse en una solución inyectable con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio, para su posterior administración.<sup>33</sup>

### Instrucciones de manipulación

- Este medicamento es compatible con equipos de perfusión compuestos de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, polibutadieno y poliuretano y con membranas de filtro en línea compuestas de polietersulfona (neutra y con carga positiva) y poliamida con carga positiva.<sup>33</sup>
- Se debe inspeccionar visualmente el vial antes de su uso. Si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas grandes o de color, se debe desechar el vial.<sup>33</sup>
- Spevigo es para un solo uso.<sup>33</sup>
- Spevigo no debe mezclarse con otros medicamentos. Se puede utilizar una vía intravenosa preexistente para la administración de la solución para perfusión de espesolimab diluida si se tiene en cuenta la información sobre compatibilidad anterior. La vía debe irrigarse con una solución inyectable con 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9%) antes de la perfusión y al final de la misma. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.<sup>33</sup>
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.<sup>33</sup>

### Preparación de espesolimab

Se debe utilizar una técnica aséptica para preparar la solución para perfusión.<sup>33</sup>

1. Preparación del material. Durante el proceso de preparación de la medicación se utilizarán los siguientes materiales: jeringas estériles de un solo uso, sistema de perfusión, agujas, viales de espesolimab (2x7,5 ml) y una bolsa para perfusión de 100 ml de capacidad con cloruro sódico 0,9% o vacía (Figura 7).

2. Preparación y dilución de la medicación. La preparación de la medicación varía en función del uso de una bolsa de perfusión llena o vacía (Figura 7):

2.1. Dilución en bolsa de perfusión con 100 ml de solución salina 0,9%.

- Extraer 15 ml de la solución salina 0,9% utilizando la jeringa adecuada y descartarlos.
- Extraer 15 ml de la solución de espesolimab en una jeringa de 20 ml.
- Añadir los 15 ml de solución de espesolimab a la bolsa de suero (85 ml de solución salina 0,9%).
- Conectar la bolsa del medicamento con el sistema de perfusión.

2.2. Dilución en bolsa de perfusión vacía.

- Añadir 85 ml de solución salina 0,9% en la bolsa de perfusión vacía.
- Extraer 15 ml de la solución de espesolimab en una jeringa de 20 ml.
- Añadir los 15 ml de solución de espesolimab a la bolsa de suero (85 ml de solución salina 0,9%).
- Conectar la bolsa del medicamento con el sistema de perfusión.

Mezcle suavemente la solución antes de usarla. La solución para perfusión de espesolimab diluida debe utilizarse inmediatamente. Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución diluida en condiciones de uso durante 24 horas entre 2 °C y 30 °C.<sup>33</sup>



Figura 7. Instrucciones para la preparación de espesolimab.



## 6.4. Administración

Este medicamento es solo para perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de inyección intravenosa rápida (en bolo).<sup>33</sup>

- Tras la dilución con una solución inyectable con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio, espesolimab se administra en forma de perfusión intravenosa continua a través de una vía intravenosa que contiene un filtro en línea estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm) durante 90 minutos.<sup>33</sup>
- No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.<sup>33</sup>
- En caso de que la perfusión se ralentice o se interrumpa temporalmente, el tiempo total de perfusión (incluido el tiempo de parada) no debe ser superior a 180 minutos (sección 6.5).<sup>33</sup>

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento, *ver sección 6.3.*

## 6.5. Contraindicaciones y precauciones

### 6.5.1. Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos presentes en la preparación (*ver sección 8.3*).<sup>33</sup>

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa).<sup>33</sup>

### 6.5.2. Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

- Una vez administrado, el nombre y número de lote del medicamento deben estar correctamente registrados, con el fin de asegurar la trazabilidad de medicamentos biológicos.<sup>33</sup>

#### Infecciones

- Espesolimab puede aumentar el riesgo de infecciones (*ver sección 6.6*).<sup>33</sup>
- Antes de prescribir espesolimab, se debe hacer un balance de los riesgos y de los beneficios clínicos esperados del tratamiento en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recidivante.<sup>33</sup>
- 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.<sup>33</sup>
- Se debe indicar a los pacientes que consulten a un médico si aparecen signos o síntomas de infección clínicamente importantes después del tratamiento con espesolimab.<sup>33</sup>

#### Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

- Espesolimab está contraindicado en pacientes con infección tuberculosa activa. Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar a los pacientes para descartar una infección tuberculosa.<sup>33</sup>
- En pacientes con tuberculosis latente, antecedentes de tuberculosis o posible exposición previa a personas con tuberculosis activa en los que no se puede confirmar un curso adecuado del tratamiento, se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con espesolimab.<sup>33</sup>
- Después del tratamiento con espesolimab, se debe vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de tuberculosis activa.<sup>33</sup>

#### Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión

- Se pueden producir hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión con anticuerpos monoclonales como espesolimab. La hipersensibilidad puede incluir reacciones inmediatas como la anafilaxia y reacciones retardadas como la



reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, del inglés *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).<sup>33</sup>

- Si un paciente presenta signos de anafilaxia u otra hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con espesolimab y se debe iniciar el tratamiento adecuado.<sup>33</sup>
- Si un paciente presenta hipersensibilidad leve o moderada durante la perfusión, se debe interrumpir el tratamiento y se debe considerar administrar el tratamiento médico adecuado (p. ej., antihistamínicos y/o corticosteroides sistémicos). Tras la resolución de la reacción, se puede reiniciar la perfusión a una velocidad de perfusión más lenta con un aumento gradual hasta completar la perfusión.<sup>33</sup>

#### Uso en pacientes con un brote repentino de PPG potencialmente mortal

- No hay experiencia en el uso de espesolimab en pacientes con un brote repentino de PPG potencialmente mortal o un brote que precisa tratamiento en cuidados intensivos.<sup>33</sup>

#### Uso concomitante con otros tratamientos para la PPG

- Los datos clínicos sobre el uso concomitante de otros tratamientos de la PPG con espesolimab son limitados. No se ha evaluado sistemáticamente la seguridad y eficacia de espesolimab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos.<sup>33</sup>
- En el estudio clínico para el tratamiento de los brotes de PPG, se aplicó un periodo de lavado para la mayoría de los demás tratamientos (biológicos u otros tratamientos inmunomoduladores sistémicos), mientras que algunos se interrumpieron antes de iniciar el tratamiento con espesolimab sin que fuera necesario un periodo de lavado (metotrexato, ciclosporina, retinoides o tratamientos tópicos) (*Tabla 2*).<sup>33</sup>

- Espesolimab no se debe utilizar en combinación con otros tratamientos de la PPG, como inmunosupresores sistémicos, para tratar un brote. Al iniciar el tratamiento con espesolimab se deben suspender otros tratamientos para la PPG y no se deben utilizar de forma concomitante para tratar el brote.<sup>33</sup>

#### Retratamiento

- Se dispone de datos muy limitados sobre la eficacia y la seguridad del retratamiento con espesolimab para un nuevo brote posterior. Se dispone de datos de cinco pacientes con PPG que recibieron retratamiento en un nuevo brote posterior y que fueron objeto de seguimiento durante un mínimo de 8 semanas.<sup>33</sup>

#### Inmunizaciones

- Se desconoce si espesolimab afecta a la eficacia de las vacunas.<sup>33</sup>
- No se dispone de datos sobre la posible transmisión secundaria de infecciones por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que reciben espesolimab. El intervalo entre las vacunas de microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con espesolimab debe ser de al menos 4 semanas.<sup>33</sup>
- No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos durante al menos 16 semanas después del tratamiento con espesolimab.<sup>33</sup>

#### Neuropatía periférica

- Se desconoce la posibilidad de aparición de neuropatía periférica con espesolimab. Se han notificado casos de neuropatía periférica en ensayos clínicos con espesolimab. Los médicos deben vigilar la aparición de síntomas potencialmente indicativos de neuropatía periférica de reciente aparición.<sup>33</sup>

#### Embarazo

- Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de espesolimab durante el embarazo.<sup>33</sup>
- No hay datos o estos son limitados relativos al uso de espesolimab en mujeres embarazadas. Los estudios preclínicos que utilizan un anticuerpo monoclonal anti-IL-36R específico de ratón sustitutivo no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (*ver sección 4.1*).<sup>33</sup>
- Se sabe que la IgG humana atraviesa la barrera placentaria.<sup>33</sup>

#### Lactancia

- No se dispone de datos sobre la excreción de espesolimab en la leche materna.<sup>33</sup>
- En seres humanos, la excreción de anticuerpos IgG en la leche se produce durante los primeros días después del parto, y poco después disminuye a concentraciones bajas. Por consiguiente, se puede producir la transferencia de anticuerpos IgG a los recién nacidos a través de la leche durante los primeros días. En este breve periodo no se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Posteriormente, se puede utilizar espesolimab durante la lactancia si es necesario desde el punto de vista clínico.<sup>33</sup>
- Cuando el tratamiento se ha realizado hasta los últimos meses del embarazo, la lactancia puede iniciarse inmediatamente después del parto.<sup>33</sup>

#### Fertilidad

- No se dispone de datos sobre el efecto de espesolimab en la fertilidad humana.<sup>33</sup>
- Los estudios en ratones que utilizan un anticuerpo monoclonal anti-IL-36R específico de ratón sustitutivo no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en cuanto a la fertilidad por la inhibición del IL-36R (*ver sección 4.1*).<sup>33</sup>



## 6.6. Reacciones adversas. Notificación de las mismas

### 6.6.1. Resumen del perfil de seguridad

En el estudio Effisayil™ 1, durante la primera semana de tratamiento, fueron reportados efectos adversos por el 66% de pacientes del grupo de espesolimab y el 56% de pacientes del grupo placebo.<sup>40</sup> La pirexia ocurrió en un 6% de los pacientes que recibieron espesolimab frente a un 22% de los pacientes que recibieron placebo.<sup>40</sup> Las reacciones adversas más frecuentes fueron infecciones (17,1%), habiéndose notificado una infección urinaria grave en 1 paciente (2,9%).<sup>33,40</sup>

En cuanto a las reacciones adversas graves, fueron reportadas en el 6% de los pacientes del grupo de espesolimab y en ningún paciente del grupo placebo a lo largo de la primera semana.<sup>40</sup>

En la semana 12, el 82% de los pacientes que habían recibido al menos una dosis de espesolimab (incluidos aquellos del grupo placebo que recibieron dosis de espesolimab a día 8) tuvieron un efecto adverso, y el 12% sufrió un evento adverso grave. En el grupo de pacientes de espesolimab los porcentajes de eventos adversos no aumentaron desde la semana 1 a la semana 12. Las infecciones se reportaron en un 47% de los pacientes.<sup>40</sup>

Se detectaron ADA 2,3 semanas después de la administración de espesolimab. Los ADA se detectaron en un 46% de los pacientes que recibieron al menos una dosis de espesolimab.<sup>40</sup>

### 6.6.2. Tabla de reacciones adversas

En la *Tabla 6* se presenta una lista de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos. Las reacciones adversas se clasifican según la Clasificación por Órganos y Sistemas (SOC, del inglés *System*



Organ Class) de la Terminología MedDRA y la frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ),

raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).<sup>33</sup>

Tabla 6. Reacciones adversas.<sup>33</sup>

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección <sup>a</sup>	Muy frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Prurito	Frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacciones en el lugar de inyección	Muy frecuente <sup>b</sup>
	Cansancio	Frecuente

<sup>a</sup>Las infecciones notificadas con mayor frecuencia fueron infección urinaria (frecuente) e infección de las vías respiratorias altas (frecuente). <sup>b</sup>No notificada en el ensayo Effisayil™ 1.

### 6.6.3. Descripción de determinadas reacciones adversas

#### Infecciones

Durante la primera semana del ensayo Effisayil™ 1 se notificaron infecciones en el 17,1% de los pacientes tratados con espesolimab en comparación con el 5,6% de los pacientes tratados con placebo.<sup>40</sup> Se notificó una infección grave (infección urinaria) en 1 paciente (2,9 %) en el grupo de espesolimab y en ningún paciente en el grupo placebo.<sup>40</sup> Las infecciones observadas en los ensayos clínicos con espesolimab fueron generalmente de leves a moderadas, sin un patrón diferenciado con respecto al patógeno o al tipo de infección.<sup>33,40</sup>

#### Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección incluyen eritema, hinchazón, dolor, endurecimiento y calor. Las reacciones en el lugar de inyección fueron generalmente de intensidad de leve a moderada.<sup>33</sup>

#### Inmunogenicidad

En el ensayo Effisayil™ 1, se observó una mediana de aparición de ADA de 2,3 semanas en los pacientes con PPG tratados con espesolimab.<sup>40</sup> Los ADA fueron detectados en 23 de 50 pacientes (46%) que habían recibido al menos una dosis de espesolimab.<sup>40</sup>

Después de la administración intravenosa de 900 mg de espesolimab, el 24% de los pacientes (12 de 50) tenía un título máximo de ADA mayor de 4.000 y presentaba anticuerpos neutralizantes al final del ensayo (semanas 12 a 17). Las mujeres parecían desarrollar una mayor inmunogenicidad; el porcentaje de pacientes con títulos de ADA mayores de 4000 era del 30% en las mujeres (10 de 33) y del 12% en los hombres (2 de 17). En algunos pacientes con títulos de ADA  $> 4.000$  las concentraciones plasmáticas de espesolimab disminuyeron, sin un impacto aparente en la farmacocinética a títulos de ADA inferiores a 4.000. La eficacia de espesolimab no muestra diferencias en función de la presencia o ausencia de ADA.<sup>48</sup>



Debido a que la mayoría de los pacientes no experimentó un nuevo brote posterior en el ensayo Effisayil™ 1, los datos sobre el retratamiento de pacientes con ADA (n=4) son limitados. Actualmente se desconoce si existe una correlación entre la presencia de ADA frente a espesolimab y el mantenimiento de la eficacia o las reacciones de hipersensibilidad con el retratamiento.<sup>48</sup>

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).<sup>33</sup>

### 6.7. Interacciones con otros medicamentos

Este medicamento no debe mezclarse con otros.<sup>33</sup>

No se han realizado estudios de interacciones. Para el tratamiento de los brotes de PPG, son improbables las interacciones entre espesolimab y los sustratos de varias enzimas CYP (citocromo).<sup>33</sup>

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos al mismo tiempo que espesolimab.<sup>33</sup>

La experiencia del uso de espesolimab en combinación con inmunosupresores en pacientes con PPG es limitada (*ver sección 6.5*).<sup>33</sup>



# Propiedades físicas y químicas

## 7

### 7.1. Aspecto

#### Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).<sup>33</sup>

Cada vial contiene 450 mg de espesolimab en 7,5 ml de solución. Es una solución entre transparente y ligeramente opalescente y entre incolora y de un ligero color marrón amarillento.<sup>33</sup>

### 7.2. Pureza de la sustancia

El proceso de purificación consiste en fases de cromatografía, inactivación vírica y filtración de virus, así como la concentración e intercambio de tampones mediante ultrafiltración/diafiltración y formulación final.<sup>34</sup>

Las impurezas relacionadas con el proceso de fabricación se encuentran en niveles aceptables y no existen nuevas impurezas en el producto final comparado con la sustancia activa.<sup>34</sup>

Según el informe de evaluación de la EMA, los métodos analíticos para el control de la apariencia, identidad, pureza e impurezas, concentración, potencia y seguridad general de la sustancia se han desarrollado de acuerdo con las Guías de la ICH y son indicativas de la consistencia y uniformidad de las características de calidad del producto.<sup>34</sup>

### 7.3. Estabilidad del principio activo

Se han realizado estudios de estabilidad de acuerdo con las Guías de la ICH. La vida media comercial propuesta para el principio activo es de 36 meses cuando el producto se mantiene en las condiciones de almacenamiento previstas. El estudio de estabilidad acelerada a 2-8 °C muestra resultados hasta los 12 meses, sin que existan cambios significativos en ninguno de los parámetros analizados. Los estudios en condiciones de estrés muestran tendencias de degradación. Sin embargo, los resultados se encuentran dentro de los criterios de aceptación.<sup>34</sup>

Según el informe de evaluación de la EMA, la vida media propuesta para el principio activo (36 meses) cuando se almacena bajo las condiciones de almacenamiento establecidas está apoyada por los datos de estabilidad a largo plazo.<sup>34</sup>

Para el producto final, tras la dilución para perfusión, se ha demostrado una estabilidad química y física de la solución en condiciones de uso durante 24 horas entre 2 °C y 30 °C, seguido de 3 horas de tiempo de infusión.<sup>34</sup>

# Características galénicas

## 8

### 8.1. Forma galénica

Forma líquida. Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).<sup>33</sup>

### 8.2. En formas líquidas, volumen, concentración final, preparación de perfusiones, velocidad y tiempo de administración

Cada vial contiene 450 mg de espesolimab en 7,5 ml. Cada mililitro de concentrado para solución para perfusión contiene 60 mg de espesolimab.<sup>33</sup>

Tras la dilución de dos viales de espesolimab con una solución inyectable con 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio (volumen total 100 ml), cada mililitro de la solución contiene 9 mg de espesolimab (*ver sección 6.3*).<sup>33</sup>

Este medicamento es solo para perfusión intravenosa. No se debe administrar en forma de inyección intravenosa rápida (en bolo).<sup>33</sup>

Es compatible con equipos de perfusión compuestos de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno, polibutadieno y poliuretano y con membranas de filtro en línea compuestas de polietersulfona (neutra y con carga positiva) y poliamida con carga positiva.<sup>33</sup>

Se administra en forma de perfusión intravenosa continua a través de una vía intravenosa que contiene un filtro en línea estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 µm) durante 90 minutos. No se debe administrar ninguna otra perfusión en paralelo a través del mismo acceso intravenoso.<sup>33</sup>

En caso de que la perfusión se ralentice o se interrumpa temporalmente, el tiempo total de perfusión (incluido el tiempo de parada) no debe ser superior a 180 minutos. Si se producen reacciones relacionadas con la perfusión (*ver sección 6.5*), se debe interrumpir el tratamiento. Tras la resolución de la reacción, se puede reiniciar la perfusión a una velocidad más lenta con un aumento gradual hasta completar la perfusión.<sup>33</sup>

### 8.3. Excipientes utilizados

Todos los excipientes son ingredientes farmacéuticos conocidos y cumplen con los estándares de la Farmacopea Europea.<sup>34</sup>

- Acetato de sodio trihidrato (E262)
- Ácido acético glacial (E260) (para ajuste del pH)
- Sacarosa
- Hidrocloruro de arginina
- Polisorbato 20 (E432)
- Agua para preparaciones inyectables

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente «exento de sodio».<sup>33</sup>

### 8.4. Pruebas realizadas sobre liberación y absorción, biodisponibilidad

*Ver sección 5.*



# Características fisicoquímicas y microbiológicas de la forma galénica

## 9

### 9.1. Peso y dimensiones de la unidad. Forma, color, olor, sabor

Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión. Cada vial contiene 450 mg de espesolimab en 7,5 ml de solución.<sup>33</sup>

**Peso y dimensiones:** vial de 23,7-24,3 mm de diámetro y 44,5-45,5 mm de altura. Tapón de goma y cierre de aluminio. Peso del vial lleno: 19,9 g.

**Color:** solución entre transparente y ligeramente opalescente y entre incolora y de un ligero color marrón amarillento.<sup>33</sup>

**Olor/Sabor:** no procede.

### 9.2. Esterilidad del producto o contenido en gérmenes

Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión es un concentrado estéril.<sup>33</sup>

El proceso de fabricación del producto final se realiza mediante técnicas asépticas.

Durante el proceso de fabricación se incluyen fases de filtración estéril y rellenado aséptico.<sup>34</sup>

Desde un punto de vista microbiológico, una vez abierto, el medicamento debe diluirse y administrarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deben exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.<sup>33</sup>



# Descripción del envase

## 10

### 10.1. Descripción del envase unitario. Dosis unitaria. Identificación de la dosis unitaria. Material utilizado en el envase

La presentación de Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión consiste en un envase que contiene 2 viales de 450 mg/7,5 ml cada uno.<sup>33</sup>

#### Envase unitario

Cada vial dentro del envase contiene la siguiente información:

- Nombre comercial: Spevigo®.
- Principio activo: espesolimab.
- Dosis: 450 mg/7,5 ml.
- Fecha de caducidad (36 meses).
- Número de lote.
- Logo Boehringer Ingelheim.

#### Dosis unitaria

Cada vial está debidamente identificado como:

Spevigo® 450 mg concentrado estéril espesolimab.

La dosis recomendada es una dosis única de 900 mg (dos viales de 450 mg) administrada en forma de perfusión intravenosa.<sup>33</sup>

### 10.2. Embalaje externo, presentación de los viales y otras características de interés

Embalaje externo: caja de cartón impreso con la denominación del medicamento.

Descripción del vial: vial de vidrio incoloro de 10 ml (vidrio de tipo I), con un tapón de goma recubierto y cápsula de aluminio plegable con disco de plástico azul.

A continuación, se incluye el boceto del embalaje externo (*Figura 8*).



Figura 8. Embalaje externo de Spevigo® 450 mg concentrado para solución para perfusión.



# Servicios

# 11

## 11.1. Asistencia técnica y atención al cliente

### Atención al cliente

Boehringer-Ingelheim España, S.A. tiene establecido un servicio de asistencia científica destinado a atender y resolver consultas sanitarias (indicaciones, posología, eficacia, perfil de seguridad, etc.), problemas técnicos (conservación, estabilidad, etc.) y de aspectos relacionados con la farmacovigilancia.

Atención al cliente:  
Nº de teléfono: 900 606 607 (de 8.30 a 17.00 h)

Dirección electrónica:  
atencionclientes.es@boehringer-ingelheim.com  
(24 horas)

Para aspectos relacionados con farmacovigilancia puede contactar también a través de la siguiente dirección electrónica:  
zrPV\_local\_Spain@boehringer-ingelheim.com

## 11.2. Dirección postal, electrónica y nº de teléfono

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Prat de la Ribà, 50  
E-08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)  
Teléfono: 93 404 51 00  
www.boehringer-ingelheim.es

## 11.3. Plazo de entrega

Servicio estándar: entrega en un plazo de 24h en península y Baleares y 48h para Canarias, Ceuta y Melilla desde que Boehringer Ingelheim recibe el pedido.\*

\*Servicios urgentes: posible a valorar.

## 11.4. Devoluciones

De acuerdo con la legislación vigente (R.D. 726/1982), por el que se regula la caducidad y devoluciones de las especialidades farmacéuticas a los laboratorios farmacéuticos:

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Almacén de devoluciones  
Prat de la Ribà, 50  
E-08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)



# Abreviaturas

A: aleatorización  
AA: acontecimiento adverso  
ADA: anticuerpos antifármaco  
ALT: alanina aminotransferasa  
AST: aspartato transaminasa  
ATC: sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química  
AUC: exposición sistémica  
AUC<sub>0-∞</sub>: área bajo la curva desde la administración hasta tiempo infinito  
c4s: cada 4 semanas  
c6s: cada 6 semanas  
c12s: cada 12 semanas  
C<sub>max</sub>: concentración máxima  
CYP: citocromo  
DART: toxicología reproductiva y del desarrollo  
DCI: denominación común internacional  
DE: desviación estándar  
DLQI: *Dermatology Life Quality Index*  
DRESS: reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos  
EMA: Agencia Europea de Medicamentos  
ERASPEN: Red Europea de Expertos en Psoriasis Raras y Graves  
EVA: escala visual analógica  
FACIT: *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue*  
GPPASI: *Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index*  
GPPASI75: reducción del 75% en la escala GPPASI  
GPPGA: *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*  
HR: *hazard ratio*  
IC: intervalo de confianza  
ICH: *International Conference on Harmonisation*  
Ig: inmunoglobulina



IL: interleucina  
IL-36: interleucina 36  
IL-36R: receptor de la IL-36  
IL-36RA: antagonista del receptor de la IL-36  
IL-1RAcP: proteína accesoria del receptor de IL-1  
IL36RN: gen del IL-36R  
IV: intravenoso  
LSN: límite superior de la normalidad  
MAPK/ERK: proteincinasas de activación mitogénica  
NF-κB: factor nuclear κB  
NOAEL: nivel sin efecto adverso observado  
NRI: no respondedores al tratamiento  
PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*  
PGA: *Physician Global Assessment*  
PP: psoriasis pustulosa  
PPG: psoriasis pustulosa generalizada  
PSS: escala de síntomas de psoriasis  
PUVA: psoraleno y ultravioleta A  
RCP: resumen de las características del producto  
RIQ: rango intercuartil  
SC: subcutánea  
SOC: Clasificación por Órganos y Sistemas  
TMDD: disposición del fármaco mediada por la diana  
TNFα: factor de necrosis tumoral α  
UE: Unión Europea  
UVA: ultravioleta A  
UVB: ultravioleta B  
WoE: Peso de la Evidencia



# Bibliografía

1. Choon SE, van de Kerkhof P, Gudjonsson JE, *et al*. International Consensus Definition and Diagnostic Criteria for Generalized Pustular Psoriasis From the International Psoriasis Council. *JAMA Dermatol*. 2024 May 1. doi:10.1001/jamadermatol.2024.0915
2. Rivera-Díaz R, Daudén E, Carrascosa JM, Puig L. Generalized Pustular Psoriasis: A Review on Clinical Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:673-688. doi:10.1007/s13555-022-00881-0
3. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):87-92. doi:10.2340/00015555-3388
4. Navarini AA, Burden AD, Capon F, *et al*. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(11):1792-1799. doi:10.1111/JDV.14386
5. Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):13-19. doi:10.1007/S40257-021-00655-Y
6. Vilarrasa A, Rivera R, Eiris N, Carretero G, de la Cueva P, Carrascosa J. Aproximación a la epidemiología, manejo de la enfermedad y retos actuales en la gestión de la psoriasis pustulosa generalizada en España a través de un cuestionario dirigido a dermatólogos. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;S0001-7310(23):00854-2
7. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2019;9:37-42. doi:10.2147/PTT.S181808
8. Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The Prevalence and Disease Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):5-12. doi:10.1007/S40257-021-00664-X
9. Choon SE, Lai NM, Mohammad NA, Nanu NM, Tey KE, Chew SF. Clinical profile, morbidity, and outcome of adult-onset generalized pustular psoriasis: analysis of 102 cases seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2014;53(6):676-684. doi:10.1111/JD.12070
10. Almutairi D, Sheasgreen C, Weizman A, Alavi A. Generalized Pustular Psoriasis Induced by Infliximab in a Patient With Inflammatory Bowel Disease. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(5):507-510. doi:10.1177/1203475418758986
11. Hu CH, Miller AC, Peppercorn R, Farber EM. Generalized Pustular Psoriasis Provoked by Propranolol. *Arch Dermatol*. 1985;121(10):1326-1327. doi:10.1001/ARCHDERM.1985.01660100106027
12. Sbidian E, Madrange M, Viguier M, *et al*. Respiratory virus infection triggers acute psoriasis flares across different clinical subtypes and genetic backgrounds. *Br J Dermatol*. 2019;181(6):1304-1306. doi:10.1111/BJD.18203
13. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):907-919. doi:10.1080/1744666X.2019.1648209
14. Morita A, Kotowsky N, Gao R, Shimizu R, Okubo Y. Patient characteristics and burden of disease in Japanese patients with generalized pustular psoriasis: Results from the Medical Data Vision claims database. *J Dermatol*. 2021;48(10):1463-1473. doi:10.1111/1346-8138.16022
15. Bachelez H, Barker J, Burden AD, Navarini AA, Krueger JG. Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(10):1033-1047. doi:10.1080/1744666X.2022.2116003
16. Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical Course and Characteristics of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):21-29. doi:10.1007/S40257-021-00654-Z
17. Puig L, *et al*. Socio-demographics, clinical characteristics, and management of Generalized Pustular Psoriasis patients in Spain (IMPULSE study). 8a Congreso de Psoriasis (AEDV), Madrid, España, 20-21 Enero 2023
18. Mössner R, Wilsmann-Theis D, Oji V, *et al*. The genetic basis for most patients with pustular skin disease remains elusive. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):740-748. doi:10.1111/BJD.15867
19. Furue K, Yamamura K, Tsuji G, *et al*. Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(1):5-13. doi:10.2340/00015555-2808
20. Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, *et al*. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol*. 2013;133(11):2514-2521. doi:10.1038/JID.2013.230
21. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, *et al*. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*. 2011;365(7):620-628. doi:10.1056/NEJMOA1013068
22. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, *et al*. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2011;89(3):432-437. doi:10.1016/J.AJHG.2011.07.022
23. Bassoy EY, Towne JE, Gabay C. Regulation and function of interleukin-36 cytokines. *Immunol Rev*. 2018;281(1):169-178. doi:10.1111/IMR.12610
24. Ganesan R, Raymond EL, Mennerich D, *et al*. Generation and functional characterization of anti-human and

- anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *MAbs*. 2017;9(7):1143-1154. doi:10.1080/19420862.2017.1353853
25. Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *J Leukoc Biol*. 2015;97(4):645-652. doi:10.1189/JLB.3RI1014-495R
26. Fujita H, Terui T, Hayama K, *et al*. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*. 2018;45(11):1235-1270. doi:10.1111/1346-8138.14523
27. Burden AD, Bissonnette R, Lebwohl MG, *et al*. Psychometric validation of the generalized pustular psoriasis physician global assessment (GPPGA) and generalized pustular psoriasis area and severity index (GPPASI). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(7):1327-1335. doi:10.1111/JDV.18999
28. Krueger J, Puig L, Thaçi D. Treatment Options and Goals for Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(Suppl 1):51-64. doi:10.1007/S40257-021-00658-9
29. Strober B, Kotowsky N, Medeiros R, *et al*. Unmet Medical Needs in the Treatment and Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares: Evidence from a Survey of Corrona Registry Dermatologists. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(2):529-541. doi:10.1007/S13555-021-00493-0
30. Spevigo. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR EMA/50357/2023. Accessed February 20, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spevigo>
31. Informe de Posicionamiento Terapéutico de espesolimab (Spevigo®). [Último acceso: 06/2024] <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-198-Spevigo-espesolimab.pdf>
32. Rega F, Trovato F, Bortone G, *et al*. Therapeutic Potential of Spesolimab-Sbzo in the Management of Generalized Pustular Psoriasis Flares in Adults: Evidence to Date. *Psoriasis (Auckl)*. 2024 Mar 15;14:23-27
33. Ficha técnica de Spevigo. Accessed February 20, 2024. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221688001/FT\\_1221688001.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221688001/FT_1221688001.html.pdf)
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report for Spevigo. Published 2022. Accessed February 20, 2024. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spevigo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spevigo-epar-public-assessment-report_en.pdf)
35. CIMA: SPEVIGO 450 MG CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION. Accessed March 20, 2024. <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1221688001>
36. Fukaura R, Akiyama M. Targeting IL-36 in Inflammatory Skin Diseases. *BioDrugs*. 2023;37(3):279-293. doi:10.1007/S40259-023-00587-5
37. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, *et al*. Inhibition of the Interleukin-36 Pathway for the Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2019;380(10):981-983. doi:10.1056/NEJMC1811317
38. Hawkes JE, Visvanathan S, Krueger JG. The role of the interleukin-36 axis in generalized pustular psoriasis: a review of the mechanism of action of spesolimab. *Front Immunol*. 2023;14:1292941. doi:10.3389/FIMMU.2023.1292941
39. Baum P, Visvanathan S, Garcet S, *et al*. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(4):1402-1412. doi:10.1016/J.JACI.2021.09.035
40. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, *et al*. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2431-2440. doi:10.1056/NEJMOA2111563
41. Conner KP, Pastuskovas C V, Soto M, Thomas VA, Wagner M, Rock DA. Preclinical characterization of the ADME properties of a surrogate anti-IL-36R monoclonal antibody antagonist in mouse serum and tissues. *MAbs*. 2020;12(1):1746520. doi:10.1080/19420862.2020.1746520
42. Choon SE, Lebwohl MG, Marrakchi S, *et al*. Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. *BMJ Open*. 2021;11(3):e043666. doi:10.1136/BMJOPEN-2020-043666
43. Study Details I Effisayil™ 1: A Study to Test Spesolimab (BI 655130) in Patients With a Flare-up of a Skin Disease Called Generalized Pustular Psoriasis | ClinicalTrials.gov. Accessed March 10, 2024. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03782792>
44. Morita A, Choon SE, Bachelez H, *et al*. Design of Effisayil™ 2: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Spesolimab in Preventing Flares in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13(1):347-359. doi:10.1007/S13555-022-00835-6
45. Study Details I A Study to Test Whether BI 655130 (Spesolimab) Prevents Flare-ups in Patients With Generalized Pustular Psoriasis | ClinicalTrials.gov. Accessed March 10, 2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04399837>
46. Morita A, Strober B, Burden AD, *et al*. Efficacy and safety of subcutaneous spesolimab for the prevention of generalised pustular psoriasis flares (Effisayil 2): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10412):1541-1551. doi:10.1016/S0140-6736(23)01378-8
47. Effisayil™ ON: A Study to Test Long-term Treatment With Spesolimab in People With Generalized Pustular Psoriasis Who Took Part in a Previous Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Accessed March 10, 2024. <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03886246>
48. Li X, Coble K, Grimaldi C, *et al*. Characterisation of the immunogenicity of spesolimab in patients with a generalized pustular psoriasis (GPP) flare. *Journal of Investigative Dermatology*. 2022;142(12):S196





# Anexo 1. Ficha técnica

---

Spevigo 450mg concentrado para solución para perfusión, 2 viales de 7,5 ml, PVP IVA: 20.130,15€.

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de uso hospitalario.

**Escanea este QR para acceder a la ficha técnica de espesolimab**



Disponible en la URL: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221688001/FT\\_1221688001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221688001/FT_1221688001.html)

