



(21733) SPEVIGO, Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Januar 2025

1 Zulassung Swissmedic

SPEVIGO wurde von Swissmedic per 9. August 2023 mit folgender Indikation zugelassen:

„SPEVIGO ist indiziert zur Behandlung von Krankheitsschüben der generalisierten pustulösen Psoriasis bei erwachsenen Patienten. SPEVIGO wird als Monotherapie angewendet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Spesolimab ist ein humanisierter, antagonistischer, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der den humanen IL-36R-Signalweg hemmt. Wenn Spesolimab an IL-36 Rezeptor (IL-36R) bindet, verhindert dies die nachfolgende Aktivierung von IL-36R durch verwandte Liganden (IL-36 α , β und γ) und die Downstream-Aktivierung proinflammatorischer und profibrotischer Signalwege. Der IL-36R-Signalweg unterscheidet sich von den TNF- α -, Integrin- und IL-23-hemmenden Signalwegen durch die direkte und gleichzeitige Hemmung sowohl inflammatorischer als auch profibrotischer Signalwege. Genetische Humanstudien haben eine robuste Verbindung zwischen dem IL-36R-Signalweg und der Hautentzündung hergestellt.

Generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, erworbene, vereinzelt auch familiär auftretende, chronische, durch eine massive Störung des Allgemeinbefindens gekennzeichnete, potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Die Psoriasis pustulosa generalisata ist klinisch gekennzeichnet durch multiple, disseminierte, häufig auch zu Eiterseen konfluierende, sterile, weisse Pusteln, die auf flächigen Erythemen «nicht-akraler» Haut lokalisiert sind. Die Pusteln sind sichtbare Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten mit oder ohne Eosinophilen. Weitere Symptome sind Fieberschübe, Erschöpfung und erythematöse Hautausschläge. In schweren Fällen sind mitunter tödlich verlaufende Komplikationen wie Sepsis sowie Herz- oder Nierenversagen möglich. Sobald ein Erkrankungsschub auftritt, ist häufig eine umgehende Spitaleinweisung erforderlich. Aufgrund der unvorhersehbaren und fulminanten Symptomatik ist die Lebensqualität der Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis in vielen Fällen stark eingeschränkt.

Die GPP kann mit oder ohne Psoriasis vulgaris und mit oder ohne systemische Entzündung auftreten. Die Erkrankung ist persistierend (> 3 Monate) oder rezidivierend (> 1 Episode) mit individuell unterschiedlichem Verlauf (European Consensus Statement on Phenotypes of Pustular Psoriasis)¹.

¹ Altmeyers Enzyklopädie, *Psoriasis pustulosa generalisata*, Stand 03.12.2023

Die Pathogenese der GPP ist noch nicht vollständig geklärt. Gem. UpToDate² gibt es nebst potenziellen Auslösern wie Medikamente, Infektionen und Schwangerschaft, Hinweise, dass genetische Faktoren bei der Auslösung der GPP eine wichtige Rolle spielen. Bei einigen Patienten mit einer GPP konn-

ten Mutationen im IL-36RN-Gen (IL-36 Rezeptor-Antagonist), welches für den Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist (IL-36Ra) codiert, nachgewiesen werden. Der Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist (IL-36Ra) ist ein entzündungshemmendes Zytokin der IL-1-Familie, das proinflammatorische Signalwege hemmt, indem es die Bindung von IL-36 an seinen Rezeptor verhindert. Ein «Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist-Mangel» hat eine permanente Aktivierung des proinflammatorischen und profibrotischen IL-36-Signalweges zur Folge.

Standard of Care

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existiert bislang keine gezielte Therapie und kein einheitliches medikamentöses Therapiekonzept in der Behandlung von GPP. Retinoide, Cyclosporin und Methotrexat sowie Kortikosteroide sind die am häufigsten verwendeten nicht-biologischen Therapien für GPP. Mehrere biologische Wirkstoffe, die auf wichtige Zytokine abzielen, welche an der Aktivierung von Entzündungswegen beteiligt sind, wie z. B. Tumornekrosefaktor- α -Blocker und IL-17-, IL-23- und IL-23/IL-12-Antagonisten, haben sich als potenzielle Behandlungsmöglichkeiten für GPP erwiesen. Die Belege für den Einsatz von nicht-biologischen und biologischen Therapien für die Behandlung von Patienten mit GPP sind begrenzt und basieren hauptsächlich auf Fallstudien und kleinen offenen, einarmigen Studien^{3,4}. Einige Experten schlagen vor konventionelle immunsuppressive Wirkstoffe (Cyclosporin, Methotrexat, Kortikosteroide) oder Retinoide, gegebenenfalls in Kombination mit Phototherapie, in der akuten Phase einzusetzen, um die Krankheit durch Kontrolle der Entzündung zu stabilisieren. Unter bestimmten Voraussetzungen wird auch ein initialer Einsatz von Biologika als sinnvoll erachtet (Reich et al., 2022). Eine Empfehlung für die off-label Verabreichung bestimmter Biologika existiert jedoch nicht. Die Entscheidung, ob mit konventionellen Immunsuppressiva oder Biologika begonnen werden soll, wird auf der Grundlage der individuellen Situation des Patienten und der bisherigen Erfahrungen des Behandelnden getroffen (Reich et al., 2022).

GPP flare							ACUTE-PHASE
Stabilization: Control of inflammation – where required direct treatment with biologics ¹							
Biologics							ACUTE-PHASE
Anti-TNF-	Anti-IL-17(R)	Anti-IL-(12)/IL-23	Topical steroids	Retinoids	Immuno-suppressive drugs	+/- Photo-therapy	
Adalimumab*	Bimekizumab ²	Guselkumab*	Corticosteroids	Acitretin	Cyclosporine ³		
Infliximab*	Brodalumab*	Risankizumab*			Methotrexate		
Certolizumab	Ixekizumab*	Tildrakizumab ²					
Pegol Etanercept	Secukinumab*	Ustekinumab					
In case of success: Continuation of therapy							MAINTENANCE-PHASE
In case of problems: Combination ⁴ or switch							
Long-term: Treatment with biologics							

¹The decision on which therapy to choose should be made individually, i.e. adapted to the patient's situation. Not only the extent of inflammation, i.e. the degree of pustulation, scaling and the size of the affected area should be taken into account, but also the patient's general state of health, including the presence of systemic symptoms, as well as laboratory findings.

²No reported cases so far (approved for psoriasis vulgaris: Tildrakizumab (2018), Bimekizumab (2021)).

³Combination of phototherapy with cyclosporine A is contraindicated.

⁴Different treatments may be combined, given that possible pharmacological drug interactions are considered.

*Available efficacy data from prospective clinical studies for these biologics.

Abbr.: TNF- α , tumor necrosis factor alpha; IL, interleukin; IL-17R, interleukin 17 receptor.

² Pustular psoriasis: Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis, topic last updated: 24.01.2022

³ Krueger et al. Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. Am J Clin Derm. 2022;23(Suppl 1):S51-S64

⁴ Reich, K., Augustin, M., Gerdes, S., Ghoreschi, K., Kokolakis, G., Mößner, R., et al. 2022. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 20(6), 753-71.

Scoring⁵

GPPGA			GPPASI			
Mittelwert aus Pusteln, Rötung und Schuppung	GPPGA Gesamtwert	Beschreibung	Wert	Erythem	Pustelbildung	Schuppung
0	0	Keine (clear)	0 Keine (clear)	Normal oder post-inflammatorische Hyperpigmentierung	Keine sichtbaren Pusteln	Keine Schuppen- oder Krustenbildung
> 0 bis < 1,5	1	Leicht (almost clear)	1 Leicht (almost clear)	Schwaches, diffuses Rosa oder schwaches Rot	Geringe Dichte gelegentlicher kleiner diskreter Pusteln (nicht koaleszierend)	Oberflächliche fokale Schuppung oder Krustenbildung, die auf die Peripherie der Läsionen beschränkt ist
≥ 1,5 bis < 2,5	2	Mittel (mild)	2 Mittel (mild)	Schwaches Rot	Mäßig dichte, gruppierte, diskrete kleine Pusteln (nicht koaleszierend)	Vorwiegend feine Schuppung oder Krustenbildung
≥ 2,5 bis < 3,5	3	Stark (moderate)	3 Stark (moderate)	Leuchtend Rot	Pusteln mit hoher Dichte und teilweise Koaleszenz	Mäßige Schuppung oder Krustenbildung auf den meisten oder allen Läsionen
≥ 3,5	4	Sehr stark (severe)	4 Sehr stark (severe)	Tief feuriges Rot	Sehr dichte Pusteln mit Pustelseen	Starke Schuppung oder Krustenbildung auf den meisten oder allen Läsionen

*Individueller Wert für jede Körperregion = Körperregion-Faktor (Kopf = 0,1, obere Gliedmaßen = 0,2, Rumpf = 0,3, untere Gliedmaßen = 0,4) x Flächenwert der Körperregion x Summe der Komponentenwerte für den Schweregrad in der Körperregion.

GPPASI-Gesamtwert = Summe der Einzelwerte aus allen Körperregionen.

Um das Ansprechen auf die Behandlung wird der GPPGA und der GPPASI eingesetzt:

- **GPPGA** – Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment:
Die Komponenten Pusteln, Rötung und Schuppung werden einzeln nach der Skala 0 bis 4 eingeschätzt, dann der Mittelwert gebildet.
- **GPPASI** – Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index
Eine numerische Scala für das allgemeine Krankheitsstadium der GPP-Patienten, abgeleitet vom PASI.

Studienlage

Die Zulassung von SPEVIGO basiert auf Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-II-Studie (EFFISAYIL-1) an 53 Patienten mit Krankheitsschüben generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) unabhängig vom IL-36RN-Mutationsstatus. Die Patienten wurden nach den Kriterien des European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) diagnostiziert.

Studie 1

EFFISAYIL-1 Bachelez, S.-E. et al, Trial of Sepolimab for Generalized Pustular Psoriasis. New Engl J Med. 2021;385:2431-40

Design

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie (EFFISAYIL-1; NCT03782792).

Test auf Superiority.

⁵ Pocket Guide, Boehringer Ingelheim, Version 1.0 2022

Intervention

Tag 1: intravenöse Einzeldosis

- Spesolimab 900 mg
- Placebo

Tag 8 (optional*): intravenöse Einzeldosis

- Spesolimab 900 mg

Rescue treatment**: intravenöse Einzeldosis

- Spesolimab 900 mg

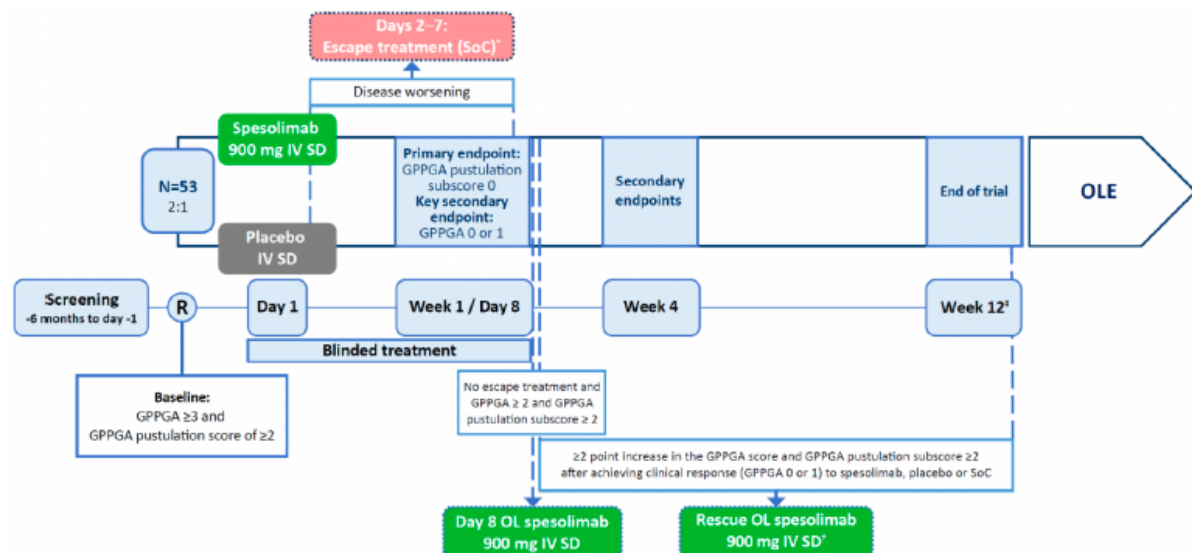
Escape-Therapie (SOC)***, nach Wahl des behandelten Arztes

* Patienten aus beiden Gruppen konnten eine einmalige, open-label Dosis von 900 mg Spesolimab i.v. erhalten, wenn sie anhaltende Symptome auf der Grundlage vordefinierter Schwellenwerte am Ende von Woche 1 hatten (GPPGA total score ≥ 2 und GPPGA-pustulation subscore ≥ 2).

** Nach Woche 1 konnte im Falle eines erneuten Auftretens eines Schubes (definiert als ein Anstieg von ≥ 2 Punkten sowohl im GPPGA-Gesamtscore als auch im Pustulations-Subscore, nachdem zuvor ein GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 erreicht wurde) eine Rescue-Therapie mit einer einzelnen i.v. Dosis von 900 mg Spesolimab verabreicht werden.

*** Eine Escape-Therapie wurde denjenigen Patienten verabreicht, deren Erkrankung sich in der ersten Woche verschlimmerte und eine sofortige Behandlung erforderte bzw. welche sich nicht für die open-label Spesolimab-Gabe (Rescue treatment) eigneten.

In Woche 12, am Ende der Studie, stand den Patienten die Aufnahme in die 5-jährige open-label Verlängerungsstudie (OLE) offen.



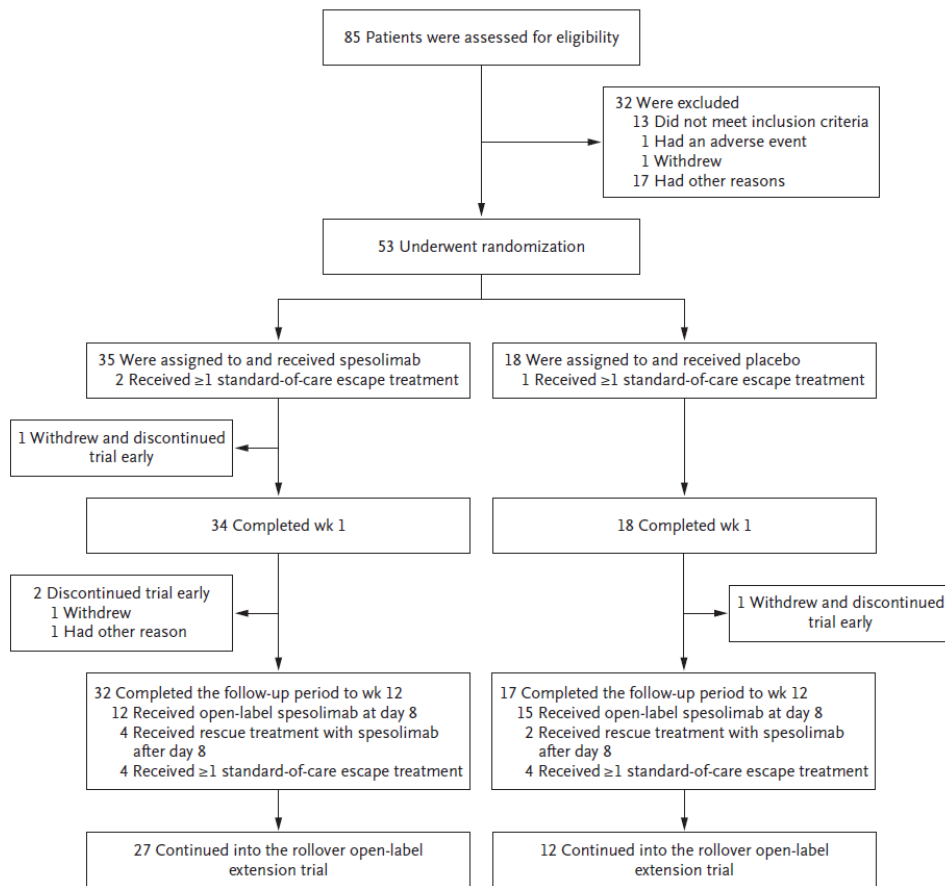
52 der 53 randomisierten Patienten schlossen die erste Woche der Studie ab.

Bei einem Patienten in der Spesolimab-Gruppe fehlten die Daten für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte. Dieser Patient wurde als «Non-Responder» eingestuft.

Am Tag 8 erhielten 12 Patienten (34%) in der Spesolimab-Gruppe und 15 Patienten (83%) in der Placebo-Gruppe eine open-label Dosis Spesolimab.

Nach dem 8. Tag beendeten 32 Patienten (91%), die auf Spesolimab und 17 Patienten (94%), die auf Placebo randomisiert waren, die 12-wöchige Nachbeobachtungszeit.

In der 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit erhielten 4 Patienten in der Spesolimab-Gruppe bzw. 2 Patienten in der Placebo-Gruppe jeweils eine Rescue-Therapie mit Spesolimab und 4 Patienten in der Spesolimab-Gruppe bzw. 4 Patienten in der Placebo-Gruppe mind. eine SOC-Behandlung.



Relevante Einschlusskriterien

- Alter 18-75 Jahre
- GPP-Vorgeschichte, welche den Kriterien des European Rare And Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) entspricht.
- Vorhandensein eines GPP-Schubs von mittlerer bis schwerer Intensität (definiert als ein GPPGA⁶-Gesamtscore von ≥ 3 , neue oder sich verschlimmernde Pusteln, ein GPPGA-Pustulations-Subscore von ≥ 2 , $\geq 5\%$ der Körperoberfläche mit Erythem und das Vorhandensein von Pusteln).
- Analysen der kodierenden Sequenzen für die drei wichtigsten GPP-assoziierten Gene (IL36RN, CARD14 und AP1S3) wurden an DNA-Extrakten aus Blutproben durchgeführt, die Patienten wurden unabhängig vom IL36RN-Mutationsstatus aufgenommen.

Relevante Ausschlusskriterien

- Plaque-Psoriasis ohne Pusteln oder mit auf Psoriasis-Plaques beschränkte Pusteln
- Medikamentös ausgelöste akute generalisierte exanthematische Pustulose.
- Ein unmittelbar lebensbedrohlicher GPP-Schub, der eine intensivmedizinische Behandlung rechtfertigte.
- Keine aktuelle Behandlung mit Methotrexat, Ciclosporin, Retinoiden und biologischen Medikamenten (Appendix Tab. S2).

Baseline-Merkmale

- **Alter:** Das mittlere Alter betrug 43 (Spanne: 21 bis 69) Jahre.
- **Geschlecht:** Die Patientenpopulation bestand aus 32% Männer und 68% Frauen.
- 60% der Patienten in der Spesolimab-Gruppe waren weiblich vs. 83% in der Placebo-Gruppe.
- **Abstammung:** 55% der Patienten waren asiatischer und 45% kaukasischer Abstammung. 46% der Patienten in der Spesolimab-Gruppe waren asiatischer Abstammung vs. 72% in der Placebo-Gruppe.
- **GPPGA-Gesamtscore:** Die Studienteilnehmer hatten einen GPPGA-Gesamtscore von 3 (81%) oder 4 (19%).

⁶ Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)

- **GPPGA-Pustulations-Subscore:** Die meisten der in die Studie aufgenommenen Patienten verzeichneten einen GPPGA-Pustulations-Subscore von 3 (43%) oder 4 (36%).
- **GPPASI-Gesamtscore:** Der mittlere GPPASI-Gesamtscore zu Studienbeginn betrug 27.4 in der Spesolimab-Gruppe und 20.9 in der Placebo-Gruppe.
- **IL36RN-Mutation:** 5 Patienten in der Spesolimab-Gruppe und 2 Patienten in der Placebo-Gruppe wiesen eine IL36RN-Mutation auf.
- **Vorthherapie:** 24.5% der Patienten waren zuvor mit einer Biologika-Therapie gegen GPP behandelt worden (Fachinfo). Methotrexat, Ciclosporin und Retinoide wurden bei den meisten Patienten zur Behandlung ihres letzten Schubs vor Studieneinschluss eingesetzt (IQWiG).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)
Age — yr	43.2±12.1	42.6±8.4
Weight — kg	73.7±24.0	68.8±26.6
Female sex — no. (%)	21 (60)	15 (83)
Race — no. (%)†		
Asian	16 (46)	13 (72)
White	19 (54)	5 (28)
GPPGA total score — no. (%)‡		
3	28 (80)	15 (83)
4	7 (20)	3 (17)
GPPGA pustulation subscore — no. (%)§		
2	6 (17)	5 (28)
3	16 (46)	7 (39)
4	13 (37)	6 (33)
Median GPPASI total score (IQR)¶	27.4 (15.5–36.8)	20.9 (12.0–32.0)
IL36RN mutation — no. (%)		
Yes	5 (14)	2 (11)
No	24 (69)	12 (67)

* Plus–minus values are means ±SD. IQR denotes interquartile range.

† Race was reported by the patient.

‡ Scores on the Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) range from 0 (clear skin) to 4 (severe disease).

§ GPPGA pustulation subscores range from 0 (no visible pustules) to 4 (severe pustulation).

¶ Scores on the Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI) range from 0 (least severe) to 72 (most severe).

|| Five patients had homozygous mutations (four with p.Leu27Pro and one with p.Ser113Leu), and two patients had heterozygous mutations (p.Ser113Leu; p.Ser113Leu/p.Val44Met). At the date of database lock (January 18, 2021), DNA sequencing (targeted resequencing with Illumina MiSeq) was not yet completed in three patients, and samples from seven patients were missing.

Primärer Endpunkt

- Anteil der Patienten mit einem GPPGA-Pustulations-Subscore von 0 (keine sichtbaren Pusteln) am Ende von Woche 1.

	Placebo n=18	Spevigo 900 mg i.v. n=35
Anteil der Patienten mit einem GPPGA-Pustulations-Subscore von 0	1 (5.6%)	19 (54.3%)
Risikodifferenz vs. Placebo (95%-KI)	48.7% (21.5 - 67.2)	
p-Wert (einseitig)	0.0004	

Sekundäre Endpunkte

- Anteil der Patienten mit einem GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 (vollständig oder nahezu vollständig abgeheilte Haut) am Ende von Woche 1.

	Placebo n=18	Spevigo 900 mg i.v. n=35
Anteil der Patienten mit einem GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1	2 (11.1%)	15 (42.9%)
Risikodifferenz vs. Placebo (95%-KI)	31.7% (2.2 – 52.7)	
p-Wert (einseitig)	0.0118	

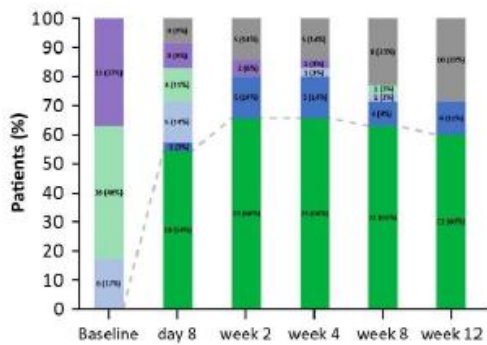
Weitere sekundäre Endpunkte:

Da 15 von 18 Patienten der Placebo-Gruppe am 8. Tag open-label Spesolimab verabreicht bekamen, war die geplante hierarchische Prüfung der sekundären Endpunkte in Woche 4 nicht aussagekräftig. Stattdessen wurden die sekundären Endpunkte deskriptiv untersucht.

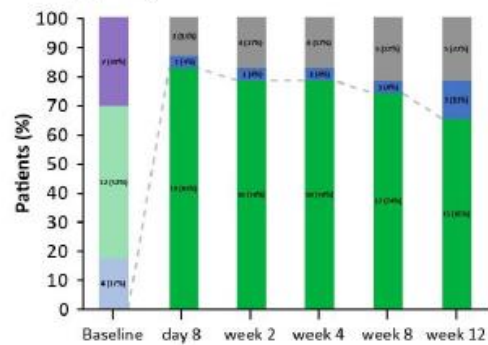
➤ Deskriptive Analyse des GPPGA-Pustulations-Subscores über 12 Wochen

Die gestrichelte Linie stellt den Anteil der Patienten dar, die einen GPPGA-Pustulations-Subscore von 0 erreichten.

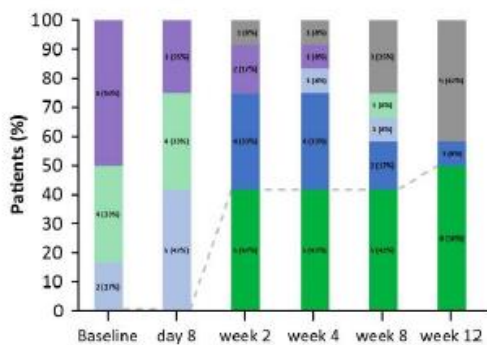
A Spesolimab Randomized All (N=35)



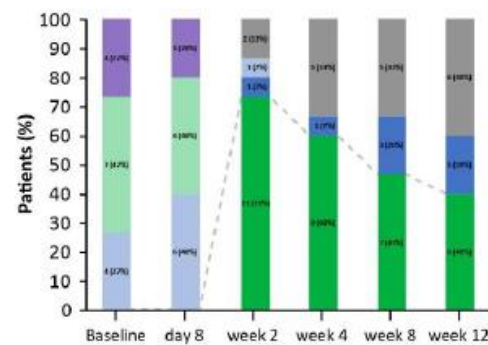
B Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose Only (N=23)



C Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose + Open Label Day 8 Spesolimab (N=12)



D Placebo Randomized + Open Label Day 8 Spesolimab (N=15)

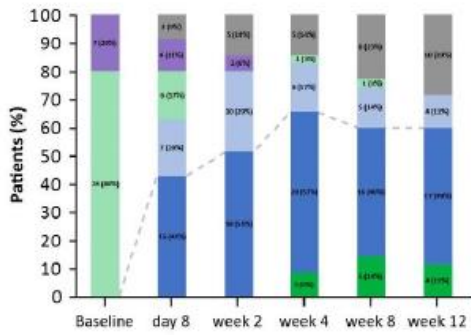


■ *Escape/rescue use
 0 GPPGA
 1 Pustulation
 2 Subscore
 3
 4

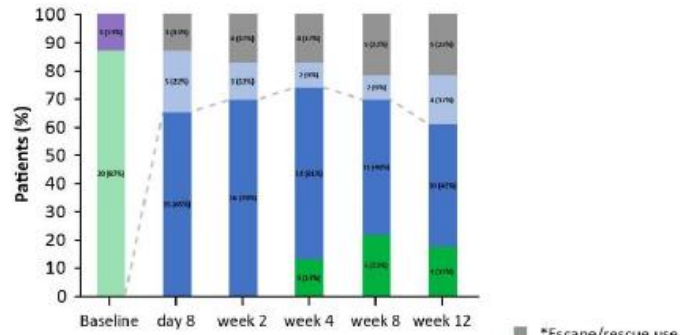
➤ Deskriptive Analyse des GPPGA-Gesamtscore über 12 Wochen

Die gestrichelte Linie stellt den Anteil der Patienten dar, die einen GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 erreichten.

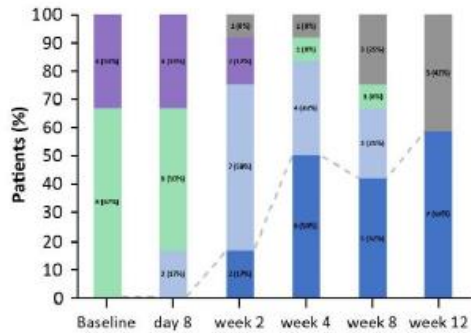
A Spesolimab Randomized All (N=35)



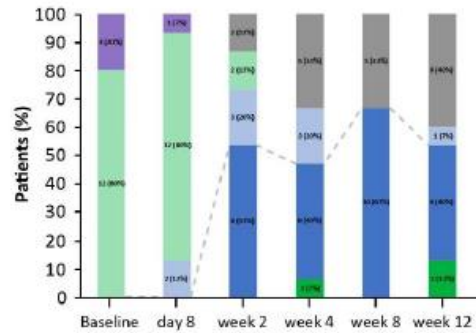
B Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose Only (N=23)



C Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose + Open Label Day 8 Spesolimab (N=12)



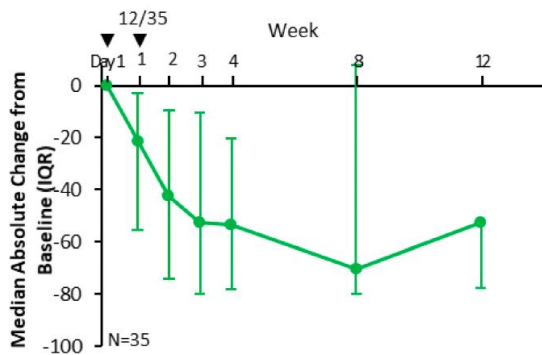
D Placebo Randomized + Open Label Day 8 Spesolimab (N=15)



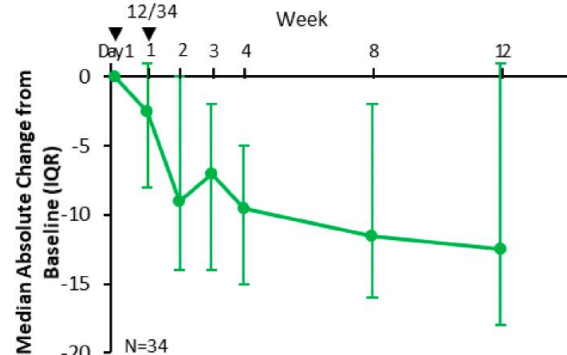
Legend for GPPGA total score:
 0: Green
 1: Blue
 2: Light Blue
 3: Light Green
 4: Purple
 *Escape/rescue use: Grey

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität und der klinischen Belastung, gemessen an den Ergebnissen des DLQI⁷, Schmerz-VAS⁸, PSS⁹ und FACIT-Müdigkeit¹⁰ wurden deskriptiv erhoben. Patienten der Spesolimab-Gruppe, welche optional eine Spesolimab-Gabe am Tag 8 erhalten haben, berichteten in den Wochen 1 und 4 über eine Verbesserung der Schmerzen und der Psoriasis-Symptome. Im Weiteren erreichten diese Patienten eine schnelle Reduktion der VAS-Schmerzwerte und Verbesserungen der DLQI-Werte in Woche 4 und in Woche 12:

Schmerz-VAS



DLQI



Die Ergebnisse des primären und der wichtigen sekundären Endpunkte waren über Subgruppen hinweg konsistent, einschliesslich Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, GPPGA-Pustulations-Subscore bei Baseline, GPPGA-Gesamtscore bei Baseline und IL-36RN-Mutationsstatus, ebenso wie unabhängig von etwaigen GPP-Behandlungen vor Randomisierung, zu berücksichtigen sind allerdings die geringen Patientenzahlen.

⁷ Dermatology Life Quality Index
⁸ Pain Visuals Analog Scale
⁹ Psoriasis Symptom Scale
¹⁰ Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue

Sicherheit / Verträglichkeit

Fachinformation¹¹

Die folgenden Sicherheitsdaten basieren auf der Effisayil-1 Studie, einer doppelblinden, randomisierten Studie, die eine intravenöse Einzeldosis von 900 mg Spevigo (n = 35) mit Placebo (n = 18) bei Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis für bis zu 12 Wochen nach erfolgter Behandlung verglich, sowie vier doppelblinden, placebokontrollierten Studien an 254 mit Spesolimab behandelten Patienten, die Dosen von bis zu 1200 mg intravenösem oder subkutanem Spesolimab für andere Erkrankungen erhielten.

Sehr häufig (≥ 1/10)	Infektionen Die an den häufigsten gemeldeten Infektionen sind Harnwegsinfektion (häufig) und Infektion der oberen Atemwege (häufig).
Häufig (≥1/100, <1/10)	Pruritus Müdigkeit
Gelegentlich (≥1/1000, <1/100)	-
Nicht bekannt	Reaktionen an der Injektionsstelle

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Infektionen

Die am häufigsten mit Spevigo verbundenen Nebenwirkungen sind Infektionen. (...)

Reaktionen an der Injektionsstelle

Während der klinischen Entwicklung traten unter Spesolimab Reaktionen an der Injektionsstelle auf (darunter Hautrötungen an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtungen an der Injektionsstelle und Wärmegefühl an der Injektionsstelle). Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren in der Regel leicht oder mässig ausgeprägt.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch hier die Möglichkeit einer Immunogenität. Der Nachweis der Antikörperbildung hängt in hohem Masse von der Empfindlichkeit und Spezifität des Assays ab.

Bei Patienten mit GPP, die mit Spesolimab in Effisayil-1 behandelt wurden, bildeten sich Anti-Drug-Antikörper (ADA) mit einem medianen Beginn von 2,3 Wochen. Nach intravenöser Verabreichung von Spesolimab 900 mg waren 46% der Patienten ADA-positiv und 24% der Patienten hatten einen maximalen ADA-Titer von über 4000. Insgesamt 40 % der Patienten entwickelten bis zum Ende der Studie (Wochen 12 bis 17) neutralisierende Antikörper (nAk).

Frauen zeigten eine stärkere Immunogenitätsreaktion; der Prozentsatz der Patienten mit positiven ADA betrug 58 % bei Frauen gegenüber 24 % bei Männern. Der maximale ADA-Titer lag bei 30 % der Frauen und 12 % der Männer bei über 4000.

Bei einigen ADA-positiven Patienten waren die Plasmakonzentrationen von Spesolimab verringert, mit stärkerer Ausprägung bei höheren Titern. Bei Vorhandensein von ADA wurde in einer offenen Verlängerungsstudie eine Wirksamkeit bei der erneuten Behandlung von wiederkehrenden Schüben mit Spevigo beobachtet. Es gab keine offensichtliche Korrelation zwischen dem Vorhandensein von ADA und Spesolimab und Überempfindlichkeitsreaktionen.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Untersuchung auf Tuberkulose vor Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Spevigo sollten Patienten auf Tuberkulose untersucht werden. Spevigo sollte Patienten mit aktiver Tuberkulose-Infektion nicht verabreicht werden.

Anwendung bei Patienten mit einem unmittelbaren lebensbedrohlichen GPP-Schub

Es liegen keine Erfahrungen mit der Verwendung von Spesolimab bei Patienten mit einem unmittelbaren lebensbedrohlichen GPP-Schub oder einem Schub, der eine intensivmedizinische Behandlung erfordert, vor.

Erneute Behandlung

¹¹ Stand November 2022

Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die erneute Behandlung mit Spesolimab bei einem erneuten Krankheitsschub vor. Es liegen Daten zu fünf GPP-Patienten vor, die bei einem nachfolgenden erneuten Schub wiederholt behandelt und mindestens 8 Wochen lang nachbeobachtet wurden.

Studie 1 (EFFISAYIL-1)

Table 3. Summary of Adverse Events.*						
Event	Week 1				Week 12†	
	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab (N=51)	
	No. (%)	Rate per 100 patient-yr	No. (%)	Rate per 100 patient-yr	No. (%)	Rate per 100 patient-yr
Any adverse event	23 (66)	5874.7	10 (56)	4623.4	42 (82)	981.5
Severe adverse event: RCTC grade 3 or 4	2 (6)	309.5	1 (6)	304.4	5 (10)	40.9
Investigator-defined drug-related adverse event	10 (29)	1747.6	5 (28)	1773.1	28 (55)	353.5
Serious adverse event	2 (6)	309.5	0	—	6 (12)	49.7
Death	0	—	0	—	0	—
Adverse event leading to discontinuation of spesolimab or placebo	0	—	0	—	0	—
Common adverse events‡:						
Pyrexia	2 (6)	313.5	4 (22)	1404.8	5 (10)	41.3
Dizziness	0	—	2 (11)	619.1	0	—
Serious adverse events						
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	1 (3)	154.1	0	—	2 (4)	15.9
Urinary tract infection	1 (3)	154.1	0	—	1 (2)	7.8
Drug-induced hepatic injury§	1 (3)	154.1	0	—	1 (2)	7.8
Arthritis	1 (3)	152.2	0	—	1 (2)	7.8
Worsening of chronic plaque psoriasis¶	0	—	0	—	1 (2)	7.8
Influenza	0	—	0	—	1 (2)	7.7
Squamous-cell carcinoma of skin	0	—	0	—	1 (2)	7.7

* Shown are adverse events that occurred between the start of spesolimab or placebo administration and the end of the residual-effect period (16 weeks after the placebo dose or the last dose of spesolimab). Adverse events were coded with the use of the *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, version 23.1. The severity of adverse events was graded according to the Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC), version 2.0. Pustular psoriasis was excluded as an adverse event from this safety analysis.

† The data set at week 12 includes patients assigned to the spesolimab group who received up to three doses of spesolimab and patients assigned to the placebo group who received open-label spesolimab at or after day 8. All adverse events from the first use of spesolimab to the residual-effect period of the last spesolimab dose are included.

‡ Shown are adverse events that occurred in at least 10% of the patients in any trial group.

§ Drug-induced hepatic injury was reflected by an increase in aminotransferase levels and was considered to be a systemic symptom of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

¶ Events involving the worsening of chronic plaque psoriasis are reflective of nonpustular psoriasis; these events were not captured in the efficacy end points.

In der ersten Woche der Behandlung traten bei 66% der Patienten in der Spesolimab-Gruppe und bei 56% der Patienten in der Placebogruppe unerwünschte Nebenwirkungen auf. Pyrexie trat bei 6% der Patienten, die Spesolimab erhielten und bei 22% der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Alle Pyrexie-Ereignisse traten im Zusammenhang mit dem zugrundeliegenden GPP-Schub auf, aber eine auf das Medikament zurückzuführende Pyrexie kann nicht ausgeschlossen werden.

In der ersten Woche der Behandlung traten Infektionen bei 17% der Patienten in der Spesolimab-Gruppe und bei 6% der Patienten in der Placebogruppe auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 6% der Patienten, die Spesolimab erhielten und bei keinem Patienten der Placebo-Gruppe berichtet.

In Woche 12 trat bei 82% der Patienten, die mindestens eine Dosis Spesolimab erhielten ein unerwünschtes Ereignis und bei 12% ein schwerwiegendes Ereignis. Die Inzidenzraten von unerwünschten Nebenwirkungen sanken von Woche 1 bis Woche 12 in der Spesolimab-Gruppe.

Unter Spesolimab wurden Symptome beobachtet, welche als «Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)» qualifiziert wurden. Zwei Patienten hatten ein DRESS mit RegiSCAR

Score von 1 bzw. 3 (2: kein DRESS; 2 oder 3: mögliches DRESS; 4 oder 5: wahrscheinliches DRESS; >5: definitives DRESS).

EMA (Assessment report, 13. Oktober 2022)

2.6.10 Conclusions on the clinical safety

The safety database for spesolimab treatment of GPP flares is very small, however, the observed safety profile across studies, also in other indications and with maintenance treatment, appeared overall manageable. The data on long-term safety at repeated treatment of recurrent GPP flares cannot be considered comprehensive. Given the severity of the condition, the unmet medical need, the supportive safety data from other indications and the likely scenario of recurrent flares a conditional MA is considered appropriate. The applicant has committed to the collection of relevant post authorisation data on re-treatment of new flares and long-term maintenance of efficacy and safety (e.g. impact of ADA, hypersensitivity reactions, infections, safety of concomitant treatment) in the planned SOB study 1368-0120. The applicant has also included a PASS (category 3) as an additional PV activity in the RMP to address existing safety concerns.

The CHMP considers the following measures necessary to address the missing safety data in the context of a conditional MA:

In order to confirm the efficacy and safety of spesolimab in the treatment of flares in adult patients with generalised pustular psoriasis (GPP), the MAH should conduct and submit the final results of study 1368-0120, an open-label trial in the treatment of recurrent flares in adult patients with generalised pustular psoriasis, conducted according to an agreed protocol by January 2028.

Medizinische Leitlinien

Gemäss der Zulassungsinhaberin sind aktuell keine Behandlungsrichtlinien für Patienten mit GPP verfügbar. Die Zulassungsinhaberin verweist auf die Publikation von Krueger et al.¹²:

“There are currently no GPP-specific treatments approved in the USA or Europe. All treatments discussed herein have no prescribing label for GPP except in Japan, where several biologics are currently approved for treatment of the disease, including the TNF α -blocking agents adalimumab, infliximab, and certolizumab pegol; the IL-17/IL-17R inhibitors secukinumab, brodalumab, and ixekizumab; and the IL-23 inhibitors risankizumab and guselkumab [20–26]. Brodalumab is also approved in Taiwan and Thailand.

Retinoids, cyclosporine, and methotrexate are the most commonly used non-biologic therapies for GPP. The evidence that supports the currently available treatment options is mainly based on case reports and small, open-label, single-arm studies. However, recent advances in our understanding of the pathogenic mechanisms of GPP and the identification of gene mutations linked to the disease have paved the way for the development of specific targeted therapies that selectively suppress the autoinflammatory and autoimmune mechanisms induced during GPP flares. Several biologic agents that target key cytokines involved in the activation of inflammatory pathways, such as tumor necrosis factor- α blockers and interleukin (IL)-17, IL-23, and IL-12 inhibitors, have emerged as potential treatments for GPP, with several being approved in Japan. The evidence supporting the efficacy of these agents is mainly derived from small, uncontrolled trials.

4.1. Immediate Treatment Goals

The main immediate therapeutic goals during a GPP flare are to improve skin symptoms and reduce the burden of systemic manifestations to prevent potential complications.”

S1-Leitlinie

Die Leitlinie *Therapie der generalisierten pustulösen Psoriasis* wird per 31.12.2024 erwartet.

NICE

In der Leitlinie *Psoriasis: assessment and management*¹³ wird aufgeführt, dass Acitretin zur Behandlung von pustulösen Formen der Psoriasis bei Erwachsenen in Betracht gezogen werden kann:

¹² Krueger et al. Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. Am J Clin Derm. 2022;23(Suppl 1):S51-S64

¹³ [CG153], Published 24. Oktober 2012, Last updated: 01. September 2017

Use incremental dosing of acitretin to minimise mucocutaneous side effects and achieve a target dose of 25 mg daily in adults. Consider dose escalation to a maximum of 50 mg daily when no other treatment options are available. Assess the treatment response after 4 months at the optimum dose of acitretin and stop treatment if the response is inadequate, for example:
- in pustular forms of psoriasis, not achieving clear or nearly clear on the static Physician's Global Assessment.

JDA-Leitlinie

Die japanische Leitlinie der Japanese Dermatological Association (JDA)¹⁴ empfiehlt in der Akutbehandlung der GPP als erste Wahl orale Retinoide oder Ciclosporin. Die systemischen Glucocorticoide werden zur Behandlung kardiovaskulärer oder pulmonaler Komplikationen der GPP empfohlen. Methotrexat wird für Patienten empfohlen, welche nicht ausreichend auf Acitretin und Cyclosporin ansprechen sowie bei Patienten mit schwerer Arthritis.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Gemäss der Zulassungsinhaberin gibt es keine direkten Vergleichsstudien von Spesolimab mit anderen Therapien und keine Metaanalysen.

Aktuell sind in Europa und den USA keine Arzneimittel zur Behandlung von Krankheitsschüben der GPP zugelassen. Bislang wurden zur Behandlung von Krankheitsschüben der GPP eine symptomorientierte Therapie und unspezifische Immunsuppressiva eingesetzt.

Spesolimab stellt eine spezifische Behandlungsoption in der Therapie von GPP-Krankheitsschüben dar. Der Zusatznutzen von Spesolimab gegenüber Placebo lag in einer statistisch signifikanten Differenz beim Anteil der Patienten, die in Woche 1 einen GPPGA-Pustulations-Subscore von 0 (54% vs. 5%) und einen GPPGA-Gesamtscore von 0 oder 1 (43% vs. 11%) erzielten. 11.4% (4/35) der Patienten, welche mit Spesolimab behandelt wurden, erzielten bereits einen Tag nach Behandlung eine Pustel-Clearance (GPPGA-Pustulations-Subscore von 0). Die Wirkung von bis zu zwei Dosisgaben SPEVIGO auf den GPPGA-Pustulations-Subscore und den GPPGA-Gesamtscore hielt bis zur Woche 12 an (deskriptive Analyse). Patienten der Spesolimab-Gruppe, welche optional eine Spesolimab-Gabe am Tag 8 erhalten haben, erreichten eine Reduktion der VAS-Schmerzwerte und Verbesserungen der DLQI-Werte (deskriptive Analyse).

34% der Patienten benötigten aufgrund anhaltender Symptome eine zweite Spesolimab-Gabe am Tag 8. Im KeyFacts-Formular hält die Zulassungsinhaberin fest, dass sich unter klinischen Bedingungen gezeigt hat, dass eventuell etwas häufiger eine Folgeinfusion am Tag 8 verabreicht wird, deshalb berechnet die Zulassungsinhaberin eine durchschnittliche Anzahl an Therapiezyklen mit 1.5 pro Patienten. In der 12-wöchigen Nachbeobachtungszeit erhielten 4 Patienten in der Spesolimab-Gruppe bzw. 2 Patienten in der Placebo-Gruppe jeweils eine Rescue-Therapie mit Spesolimab und 4 Patienten in der Spesolimab-Gruppe bzw. 4 Patienten in der Placebo-Gruppe mind. eine Escape-Therapie.

Die intravenöse Gabe von Spesolimab war im Vergleich zu Placebo mit Infektionen und systemischen Reaktionen verbunden. In Woche 12 trat bei 82% der Patienten, die mindestens eine Dosis Spesolimab erhielten ein unerwünschtes Ereignis und bei 12% ein schwerwiegendes Ereignis. EMA¹⁵ hat eine verstärkte Überwachung auf schwerwiegende Nebenwirkungen von Spesolimab (Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Malignität und periphere Neuropathie) gefordert.

Daten zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab fehlen. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab in der Behandlung von GPP-Folgeschüben wurden nur bei Patienten mit einer Spesolimab-Erhaltungstherapie im Rahmen der Effisayil ON Studie¹⁶ erhoben. Auf Basis dieser Daten bleibt jedoch unklar wie Patienten ohne einer Erhaltungstherapie mit subkutanem Spesolimab auf eine intravenöse Schubbehandlung mit Spesolimab ansprechen. Im Weiteren bleibt unklar, ob Spesolimab die Lebensqualität der Patienten, die Schmerzen und die Dauer der Spitalaufenthalte positiv beeinflusst.

EMA und Swissmedic haben eine Zulassungsbewilligung unter Vorbehalt bzw. befristet erteilt und zu-

¹⁴ 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: 1235-1270.

¹⁵ Assessment report, 13. Oktober 2022 (Abschnitt 2.7.1. Safety concerns)

¹⁶ Navarini A. et al, Effisayil ON, an open-label, long-term extension study of spesolimab treatment in patients with generalized pustular psoriasis: interim results for flare treatment. JAAD 2023; Vol 89, Issue 3

sätzliche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit gefordert.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

54% (19/35) der Patienten mit einer Einzeldosis Spesolimab erreichten innerhalb einer Woche ein vollständiges Abheilen der Pusteln. 34% der Patienten benötigten aufgrund anhaltender Symptome eine zweite Spesolimab-Gabe am Tag 8.

Infektionen und systemische Reaktionen traten unter Spesolimab häufiger auf als unter Placebo.

Die Nachweise zu Wirksamkeit und Sicherheit von Spesolimab im Vergleich zu Placebo sind aufgrund der sehr kurzen Nachbeobachtungszeit, der kleinen Patientenzahl sowie der Unterschiede im Studiendesign begrenzt. Langzeitdaten und Daten zur wiederholten GPP-Schubbehandlung mit Spesolimab fehlen bzw. wurden nur bei Patienten mit einer Spesolimab-Erhaltungstherapie erhoben.

Weiter ist unklar, ob der in der Studie EFFISAYIL-1 gezeigte Behandlungseffekt auf die klinische Praxis übertragen werden kann, da im Studienprotokoll ein Abbruch der Langzeittherapie und mehrheitlich ein Verzicht auf eine Akuttherapie gefordert war.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis von SPEVIGO ist eine Einzeldosis von 900 mg (2 Durchstechfläschchen zu je 450 mg/7,5 ml) und wird als intravenöse Infusion verabreicht.

Bei anhaltenden Symptomen des Krankheitsschubes kann 1 Woche nach der ersten Dosis eine weitere Dosis von 900 mg verabreicht werden. Es liegen nur sehr begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die erneute Behandlung mit Spesolimab bei einem erneuten Krankheitsschub vor.

Aufgrund der Dosierung wird kein Verwurf erwartet. Dosisanpassungen sind nicht vorgesehen.

Die beantragte Packungsgrösse von zwei Durchstechflaschen zu je 450 mg Spesolimab reicht somit für eine Einzelgabe.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Vergleiche Abschnitt 2.3.2. Allgemeiner Sachverhalt

EMA (Assessment report, 13. Oktober 2022)

3.7.2 Balance of benefit and risks

A clinically relevant effect of spesolimab in the treatment of a single GPP flare has been demonstrated vs. placebo. There are limitations pertaining to the small data package and a short placebo-controlled study period, leading to uncertainties for the clinically relevant secondary efficacy endpoints assessed after week 1. Data on re-treatment for a potential subsequent flare is also very limited. These uncertainties are planned to be addressed in the SOB study 1368-0120 (see below). The CMHP agreed not to specify the severity of a flare in section 4.1 but, considering that the design of the pivotal study required withdrawal of other GPP treatments, the indication has been restricted to use as monotherapy. The safety database for spesolimab treatment of GPP flares is very small, however, the observed safety profile across studies, also in other indications and with maintenance treatment, appeared overall manageable. The observed effect of anti-spesolimab antibodies on the plasma concentrations of spesolimab constitute an important limitation in the knowledge about re-treatment at new flares. In order to address the uncertainties concerning the re-treatment both with respect to efficacy and safety the applicant plans to conduct an interventional post-authorisation trial 1368-0120 in approximately 40 patients treated with spesolimab i.v. to evaluate the efficacy and safety as well as the impact of immunogenicity on efficacy, safety, and PK of spesolimab i.v. for the treatment of recurrent, new flares after initial flare treatment with spesolimab i.v., as an SOB. Furthermore, a PASS (category 3) as an additional PV activity in the RMP is planned to be conducted to further characterize the safety of spesolimab for flare treatment in patients with GPP.

4. Recommendations

Conditions or restrictions regarding supply and use

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

Other conditions and requirements of the marketing authorization

- **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in Article 9 of Regulation (EC) No 507/2006 and, accordingly, the marketing authorisation holder (MAH) shall submit PSURs every 6 months. (...)

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product

- **Risk Management Plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP. (...)

- **Additional risk minimization measures**

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14-a of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures:

Description	Due date
<i>In order to confirm the efficacy and safety of spesolimab in the treatment of flares in adult patients with generalised pustular psoriasis (GPP), the MAH should conduct and submit the final results of study 1368-0120, an open-label trial in the treatment of recurrent flares in adult patients with generalised pustular psoriasis, conducted according to an agreed protocol.</i>	January 2028

New Active Substance Status

Based on the CHMP review of the available data, the CHMP considers that spesolimab is to be qualified as a new active substance in itself as it is not a constituent of a medicinal product previously authorised within the European Union.

FDA (Multi-Discipline Review, Version date: October 12, 2018)

Submitted safety and efficacy data support approval of this BLA for spesolimab for the treatment of generalized pustular psoriasis flares in adults, a potentially life-threatening, painful and debilitating rare disease with an unmet medical need.

Beurteilung durch ausländische Institute

G-BA (Tragende Gründe vom 20. Juli 2023)

Anwendungsgebiet

Spevigo wird angewendet zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Therapie nach ärztlicher Massgabe unter Berücksichtigung von systemischen Glukokortikoiden und Best-Supportive-Care.

HAS (Avis 19 avril 2023)

La Commission considère que le spésolimab (SPEVIGO) est un traitement de 1re intention dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé (PPG).

(...), la Commission considère qu'il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans l'indication évaluée.

(...) la Commission considère que le service médical rendu par SPEVIGO 450 mg (spésolimab), solution à diluer pour perfusion, est important dans l'indication de l'AMM.

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

NICE

Guideline *Spesolimab for treating acute generalised pustular psoriasis* [ID3963] in Bearbeitung.

DMC¹⁷

Der dänische Arzneimittelrat empfiehlt Spesolimab nicht für die Exazerbation der generalisierten pustulösen Psoriasis (GPP). Bei der GPP handelt es sich um eine entzündliche Hauterkrankung mit typischerweise schubweisem (periodischem) Verlauf, bei der der Allgemeinzustand während der Exazerbationen so stark beeinträchtigt sein kann, dass der Patient ins Krankenhaus eingewiesen werden muss.

Die Dokumentation der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Spesolimab im Vergleich zu den derzeitigen Behandlungen (z. B. Acitretin) ist aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit in der Spesolimab-Studie und der Unterschiede im Studiendesign begrenzt. Der dänische Arzneimittelrat ist der Ansicht, dass es keine Grundlage für die Beurteilung der besten Behandlungsalternative gibt.

Im Vergleich zu keiner medizinischen Behandlung ist Spesolimab bei der Linderung von Hautsymptomen wirksamer. Es gibt jedoch keine Belege dafür, dass Spesolimab die Lebensqualität der Patienten, die Schmerzen, die Prävalenz der Hautsymptome oder die Dauer des Krankenhausaufenthalts im Vergleich zu keiner medizinischen Behandlung verbessert. Die EMA hat die Genehmigung für das Inverkehrbringen unter Vorbehalt erteilt und zusätzliche Wirksamkeitsdaten angefordert.

Die Behandlung mit Spesolimab kann mit schweren Nebenwirkungen verbunden sein. Die EMA hat eine verstärkte Überwachung auf schwerwiegende Nebenwirkungen von Spesolimab (Infektionen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Malignität und periphere Neuropathie) gefordert. Auch die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten haben eine Reihe von Nebenwirkungen, die schwerwiegend sein können.

SMC, TLV, NCPE, CADTH

Keine Beurteilungen

Expertengutachten

Die Zulassungsinhaberin hat zwei Expertengutachten eingereicht.

Im ersten Gutachten wird die Sicht der Expertin / des Experten zur Wirksamkeit und dem medizinischen Bedarf von SPEVIGO dargelegt:

- Die meisten GPP-Patienten benötigen eine Erhaltungstherapie, um Rückfälle und Krankenhausaufenthalte zu vermeiden. Langfristige Anwendung von Kortikosteroiden sollte aber vermieden werden, da die unerwünschten Wirkungen von Kortikosteroiden sowohl dosis- als auch zeitabhängig sind.
- Um Krankheitsschübe zu bekämpfen, seien hochwirksame Behandlungen mit schnellem Wirkungseintritt entscheidend, damit mögliche Komplikationen und die Sterblichkeit verringert werden.
- Patienten mit einer loss-of-function Mutation des IL-36-Rezeptorgens scheinen keine offensichtlichen Beeinträchtigungen der angeborenen und adaptiven Immunabwehr zu haben, deshalb könnte die Blockade des IL-36 einen sichereren therapeutischen Ansatz darstellen.
- Spesolimab führt zu einer schnellen und anhaltenden Remission der klinischen Symptome, einschliesslich Haut- und systemischer Symptome.
- *Also in our center in the context of a CUP use a complete remission of a severe flare of GPP was shown, but within the next weeks a new flare occurred in which according to the limitation no treatment with spesolimab could be granted. We consider it highly unethical that patients who have responded well to therapy with spesolimab cannot be given further therapy at the next relapse, as approved by FDA and PMDA and also positively recommended by EMA, and thus avoid a potentially fatal course.*

Im zweiten Gutachten wird die Notwendigkeit von zugelassenen Therapieoptionen bei GPP hervorgehoben:

- *Taken together, the currently available medications are only used for the treatment of GPP flares due to the lack of truly effective, fast-acting and safe therapeutic options with extensive clinical data in GPP patients. Therefore, novel and more effective therapies approved specifically for GPP are urgently needed to prevent off-label use and provide greater certainty to treating physicians.*
- *(...) we are confident that spesolimab will address the existing unmet medical need and significantly improve outcomes for patients suffering from this distressing and potentially life-threatening disease. Given the severity of GPP and the successful use of spesolimab in the compassionate use programme, it would be unethical to deny this medicine to patients in need.*

¹⁷ Stand: 13. Dezember 2023, übersetzt mit DeepL am 04. November 2024

Medizinischer Bedarf

Bislang sind keine Therapien zur akuten Behandlung von GPP-Schüben zugelassen. Für die Behandlung der GPP wurden weitgehend Behandlungsalgorithmen für Psoriasis vulgaris übernommen¹⁸. Die Behandlung der GPP-Schübe erfolgt off-label oder mit Substanzen, die für die pustulöse Psoriasis allgemein zugelassen sind. Eine Zulassung zur systemischen Therapie von lokalisierten oder generalisierten Psoriasis pustulosa besitzt nur Acitretin. Prednison und Prednisolon sind zur Behandlung schwerer Psoriasis zugelassen. Ciclosporin und Methotrexat sind zur Behandlung von schwerer Psoriasis zugelassen, sofern andere Therapien nicht oder ungenügend wirksam sind. Biologika wie Ustekinumab, TNF α -Inhibitoren, IL17-Antagonisten und IL23-Antagonisten sind zur Behandlung von Plaque-Psoriasis zugelassen, werden aber off-label in der Behandlung von GPP eingesetzt – meist in Kombination mit Glukokortikoiden oder nach initialer Glukokortikoid-Therapie (Reich et al., 2022). Unter bestimmten Voraussetzungen wird auch ein initialer Einsatz von Biologika als sinnvoll erachtet (Reich et al., 2022). Eine Empfehlung für die off-label Verabreichung bestimmter Biologika existiert jedoch nicht. Die Entscheidung, ob mit konventionellen Immunsuppressiva oder Biologika begonnen werden soll, wird auf der Grundlage der individuellen Situation des Patienten und der bisherigen Erfahrungen des Behandelnden getroffen (Reich et al., 2022).

Angesichts der Refraktärität der GPP gegenüber den meisten verfügbaren Antipsoriatika sind neue therapeutische Ansätze nötig sowohl bei der Behandlung von GPP-Schüben und als auch beim langfristigen Management der GPP. Der therapeutische Bedarf für Patienten mit GPP-Schüben besteht in schnell wirksamen Therapieoptionen, die die belastende Hautsymptomatik rasch lindern, das Risiko für Komplikationen reduzieren und einen potenziell lebensbedrohlichen Verlauf verhindern. Es wird geschätzt, dass 2.5% der Patienten, die wegen eines GPP-Schubs hospitalisiert werden, innerhalb von 4 Wochen nach dem Schub versterben¹⁹. Das Management der GPP ist aufgrund der Seltenheit der Krankheit, ihrer heterogenen Symptome und dem Mangel an einheitlicher Behandlungsrichtlinien und therapeutischer Überwachungs-Strategien schwierig²⁰.

Es ist nicht abschliessend beurteilbar, ob SPEVIGO den medizinischen Bedarf decken kann.

In der EFFISAYIL-1 Studie erreichten 54% der Patienten in der SPEVIGO-Gruppe nach 1 Woche ein vollständiges Abheilen der Pusteln. Gemäss AkdÄ²¹ wurde in einer retrospektiven Auswertung ermittelt, dass ein typischer GPP-Schub bei 66% der eingeschlossenen Patienten ein bis vier Wochen dauerte. Aus Sicht der AkdÄ wäre deshalb eine randomisierte Studienphase von mindestens vier Wochen erforderlich. Weiter führt AkdÄ auf, dass die EFFISAIL-1 Studie aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet ist: Abbruch der Langzeittherapie, unzureichende Schubtherapie und unzureichende Studiendauer.

Unklar bleibt auch, ob eine Behandlung mit Spesolimab langfristige Auswirkungen auf die GPP hat, indem sie neue Krankheitsschübe verhindert und die Lebensqualität der Patienten verbessert.

Die EMA hat die Genehmigung für das Inverkehrbringen von SPEVIGO unter Vorbehalt erteilt und zusätzliche Wirksamkeitsdaten angefordert. Die Swissmedic hat aufgrund der unvollständigen klinischen Datenlage eine befristete Zulassung für SPEVIGO erteilt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Es besteht ein medizinischer Bedarf für eine klinisch wirksame Therapie zur akuten Behandlung von GPP-Schüben. Aus Sicht des BAG ist es jedoch aufgrund der sehr kurzen Nachbeobachtungszeit und der kleinen Patientenzahl nicht abschliessend beurteilbar, ob SPEVIGO diesen Bedarf decken kann. Die EFFISAIL-1 Studie untersuchte eine einmalige GPP-Schubbehandlung, im Rahmen welcher 34% der Patienten am Tag 8 aufgrund anhaltender Symptome eine zweite Spesolimab-Gabe verabreicht erhielten. Daten zu Behandlung weiterer GPP-Schübe mit Spesolimab fehlen bzw. wurden nur bei Patienten mit einer Spesolimab-Erhaltungstherapie erhoben.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit bei der erstmaligen Gabe als befristet erfüllt. Das Kriterium der Zweckmässigkeit bei weiteren GPP-Schüben wird nur unter der Berücksichtigung einer Auflage zur Rückerstattung bei ungenügender Wirksamkeit (siehe unten) als befristet erfüllt erachtet.

¹⁸ Reich, K., Augustin, M., Gerdes, S., Ghoreschi, K., Kokolakis, G., Mößner, R., et al. 2022. Generalized pustular psoriasis: overview of the status quo and results of a panel discussion. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 20(6), 753-71.

¹⁹ EMA Assessment Report, 13. Oktober 2022

²⁰ Krueger et al. Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. Am J Clin Derm. 2022;23(Suppl 1):S51-S64

²¹ [Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung von Spesolimab \(akdae.de\)](#)

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum Auslandspreisvergleich (APV), zum therapeutischen Quervergleich (TQV) und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die Spezialitätenliste (SL) aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 450 mg / 7.5 ml, 2 Vials	Fr. 15'978.72	Fr. 16'701.95

- mit einer Limitierung:

Befristete Limitierung bis 31. Juli 2025

„Als Monotherapie für die Behandlung von Krankheitsschüben der generalisierten pustulösen Psoriasis (GPP) bei erwachsenen Patienten.

Die Diagnosestellung und die Verordnung von SPEVIGO dürfen ausschliesslich durch Fachärzte der Dermatologie in Ausbildungskliniken der Kategorie A (Universitätsspital Zürich, Universitätsspital Basel, Universitätsspital Bern [Inselspital], Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV], Hopitaux universitaires de Genève [HUG], Kantonsspital St. Gallen) erfolgen.

SPEVIGO wird zur Behandlung von Patienten mit GPP-Krankheitsschüben mässiger bis schwerwiegender Intensität (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment [GPPGA] Total Score ≥ 3) vergütet.

Die Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung SPEVIGO einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Zur Behandlung eines GPP-Krankheitsschubs können jeweils bis zu zwei Packungen SPEVIGO à jeweils 900 mg verwendet werden.

Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21733.01

Behandlung eines GPP-Folgeschubs: Wird SPEVIGO erneut bei einem Patienten eingesetzt, bei welchem bereits ein vorheriger GPP-Krankheitsschub mit SPEVIGO vergütet wurde, und erweist sich die erneute Behandlung mit SPEVIGO als unwirksam, so erstattet die Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin den vollständigen Fabrikabgabepreis sämtlicher verwendeter Packungen zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zum Fabrikabgabepreis zurückgefordert werden.

Die Behandlung gilt als unwirksam, wenn innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des GPPGA Pustulation Subscore um ≥ 2 Scorepunkte auf mind. einen GPPGA Pustulation Subscore von 2 Scorepunkten (Skala 0 bis 4) eintritt. Zur Behandlung eines GPP-Folgeschubes können jeweils bis zu zwei Packungen SPEVIGO à jeweils 900 mg verwendet werden.

Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt des Nachweises der Unwirksamkeit der Behandlung erfolgen.“

- mit folgenden Auflagen

- Die Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, ab dem Zeitpunkt des Nachweises der Unwirksamkeit auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung SPEVIGO den vollständigen Fabrikabgabepreis zurück (entspricht Fr. 15'978.72), wenn sich die Behandlung eines GPP-Folgeschubs bei Patienten, bei denen bereits ein vorheriger GPP-Krankheitsschub mit SPEVIGO vergütet wurde als unwirksam erweist, d.h. wenn innerhalb von zwei Wochen keine Verbesserung des GPPGA Pustulation Subscore um ≥ 2 Scorepunkte auf mind. ei-

nen GPPGA Pustulation Subscore von 2 Scorepunkten (Skala 0 bis 4) eintritt. Nach Vorlage eines entsprechenden Nachweises durch die ZulassungsinhaberIn können bereits geleistete Rückerstattungen von dieser vollständigen Rückerstattung in abgezogen werden.

Die Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH ist verpflichtet im Rahmen der Prüfung der Wirtschaftlichkeit nach 12 Monaten sowie des Neuaufnahmegesuchs nach Befristung die Anzahl der rückerstatteten Packungen bei GPP-Folgeschubbehandlung auszuweisen (aufgeschlüsselt nach Anzahl Packungen pro Patienten). Das BAG wird die eingereichten Zahlen prüfen und behält sich vor, die Vergütung von SPEVIGO in der Behandlung von GPP-Folgeschüben anzupassen oder zu streichen, falls sich diese Auflage zur Eindämmung der Kosten bei unzureichender Datenlage als ungenügend wirksam herausstellt.

- Das BAG kann den Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) ohne vorgängige Rückfrage bei Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH den festgelegten Betrag für jede bezogene Packung SPEVIGO, der von der ZulassungsinhaberIn zurückerstattet wird, bekannt geben. Diese Informationen sind auch von der ZulassungsinhaberIn auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform (z.B. SmartMIP etc.) publiziert werden.
- Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 und 2.4 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer ZulassungsinhaberInnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer ZulassungsinhaberInnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
- Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 09. August 2025) hat die ZulassungsinhaberIn möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. Juli 2025 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Das BAG behält sich vor gegebenenfalls weitere Auflagen, Bedingungen oder Änderungen zu verfügen, die aufgrund des Zulassungsentscheides von Swissmedic vom BAG als erforderlich angesehen werden. Sollte von Swissmedic keine relevanten Änderungen vorgenommen werden, verlängert sich die SL-Aufnahme automatisch bis 31. Dezember 2026 (mit Rechtsmittelverzicht) bzw. bis zum Ende der Gültigkeitsdauer der Swissmedic-Zulassung falls diese vorher ablaufen sollte. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird SPEVIGO spätestens per 31. Juli 2025 aus der SL gestrichen.
- Die Aufnahme erfolgt befristet voraussichtlich auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung, d.h. bis spätestens zum 4. EAK Termin 2026 ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von SPEVIGO ab dem 01. Januar 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird das Arzneimittel nicht mehr in der SL aufgeführt werden.
- 12 Monate nach befristeter Aufnahme von SPEVIGO in die SL (31. Dezember 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Januar 2026 bei regulärer Aufnahme) wird die Wirtschaftlichkeit von SPEVIGO überprüft. Dem BAG sind hierzu 12 Monate nach befristeter Aufnahme von SPEVIGO spätestens 1 Monat vor Ablauf der ersten 12 Monate (30. November 2025 mit Rechtsmittelverzicht bzw. 31. Dezember 2025 bei regulärer Aufnahme) des Befristungsraumes unaufgefordert die Formulare Anhang 4 (APV-Formular) sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und die Berechnung der wirtschaftlichen Preise vorzulegen. Liegt der mittels APV und TQV ermittelte wirtschaftliche Preis 12 Monate nach befristeter Aufnahme in die SL unter dem aktuellen wirtschaftlichen Preis gemäss dieser Verfügung, so ist der wirtschaftliche Preis auf den neu ermittelten wirtschaftlichen Preis zu senken und die Höhe der Rückerstattungen entsprechend anzupassen. Bei gesenktem APV ist der FAP entsprechend anzupassen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Juli 2025.