

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Spesolimab
Generalisierte pustulöse Psoriasis,
Akutbehandlung**

Berlin, den 23. Mai 2023

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Spesolimab (generalisierte pustulöse Pso-
riasis, Akutbehandlung) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1545,

Auftrag: A23-05, Version 1.0, Stand: 25.04.2023:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6375/2023-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Spesolimab_D-902.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2023-02-01-D-902:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/920/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	4
Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)....	4
Eingeschlossene Studien.....	5
Studiendesign	5
Primärer Endpunkt	5
Studienmedikation	5
Begleitmedikation.....	5
Studiendauer.....	6
Studienpopulation	6
Einschlusskriterien	6
Ausschlusskriterien (Auswahl).....	6
Patientencharakteristika	6
Eignung der Studien zur Nutzenbewertung.....	7
Endpunkte	8
Sicherheit.....	8
Diskussion.....	9
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
Fazit	9
Literaturverzeichnis	10

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Die generalisierte pustulöse Psoriasis (GPP) ist eine seltene, neutrophile, inflammatorische Hauterkrankung, die schubweise verläuft. Zwischen den Schüben können Patientinnen und Patienten symptomfrei sein oder persistierende Beschwerden aufweisen. Die GPP ist gekennzeichnet durch erythematöse, schuppige Hautläsionen mit sterilen Pusteln. Die Hautläsionen sind häufig begleitet von Fieber und Leukozytose. Lebensbedrohliche extrakutane Komplikationen wie Sepsis oder akutes Lungenversagen können auftreten. International bestehen keine einheitlichen Diagnosekriterien. So ist die systemische Entzündung laut JDA (Japanese Dermatological Association) (1) ein obligates Diagnosekriterium, in den europäischen ERASPEN-Kriterien (European Consensus Statement on phenotypes of pustular psoriasis) dagegen optional für die Diagnose einer GPP (2).

Der Schweregrad der GPP kann mit dem GPPGA (Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment) eingeschätzt werden. Dabei wird klinisch das Ausmaß der Pusteln, des Erythems und der Schuppung auf einer Skala von 0 (unauffällige Haut) bis 4 (schwerste Ausprägung) bewertet.

Arzneimittel

Spesolimab ist zur Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit GPP zugelassen. Der selektive humanisierte monoklonale Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper ist gegen den Interleukin-36-Rezeptor (IL-36R) gerichtet. Durch die Blockade der IL-36-vermittelten Signalkaskade soll die Entzündungsreaktion unterbrochen und die epitheliale Schutzfunktion der Haut wiederhergestellt werden.

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der Zusatznutzen von Spesolimab wird bewertet bei der Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit GPP. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.18]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Spesolimab (Monotherapie)

Patientenpopulation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit generalisierter pustulöser Psoriasis ^b	systemische Glukokortikoide ^c

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass sich das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich auf die Schubtherapie zur akuten Behandlung bezieht. Eine langfristige Behandlung wird hier nicht adressiert.
c. Sofern Patientinnen und Patienten unabhängig vom akuten Schub eine Behandlung der generalisierten pustulösen Psoriasis erhalten, sollte diese dokumentiert werden. Eine Therapieanpassung während des akuten Schubes sollte möglich sein

Aktuell sind keine deutschen oder europäischen Leitlinien zur GPP verfügbar. Die japanische Leitlinie der JDA (1) empfiehlt in der Akutbehandlung der GPP als erste Wahl orale Retinoide oder Ciclosporin. Diese Empfehlungen stützen sich auf die Auswertung von Versorgungsdaten in Japan, da keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien vorliegen. Die systemische Glukokortikoidgabe hat laut JDA vor allem einen Stellenwert zur Behandlung kardiovaskulärer oder pulmonaler Komplikationen der GPP.

Laut einem Expertenstatement aus Deutschland (3) kommen als Behandlungsoptionen Psoralen mit UVA und Schmalband-UVB-Phototherapie, Retinoide, Ciclosporin und Methotrexat (MTX) sowie Biologika in Frage. Diese Therapien besitzen in Europa keine Zulassung zur Therapie der GPP und es liegt nur äußerst begrenzte Evidenz aus Fallserien bzw. – bei verschiedenen Biologika – aus sehr kleinen, unverblindeten Studien vor. Zu einer ähnlichen Einschätzung gelangt eine aktuelle Übersichtsarbeit aus Spanien (4).

Glukokortikoide werden häufig kurzfristig eingesetzt, um die Zeit bis zum Wirkeintritt der Langzeittherapie zu überbrücken (3;4). Systemische Glukokortikoide besitzen eine breite Zulassung zur Behandlung inflammatorischer Erkrankungen, teils auch explizit für die Therapie der Psoriasis pustulosa (z. B. (5)). Allerdings gibt es keine Belege aus kontrollierten Studien für den Einsatz von Glukokortikoiden bei GPP. Fallberichte weisen darauf hin, dass ein schnelles Absetzen der Glukokortikoide einen GPP-Schub auslösen kann. Insgesamt gibt es nach Einschätzung der AkdÄ keinen etablierten Therapiestandard für die GPP.

Eingeschlossene Studien

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die Zulassungsstudie EFFISAYIL 1 vor. Diese wird im Folgenden näher beschrieben: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.10–I.13, I.20; Dossier pU, Modul 4A, S. 82–98]

Studiendesign

- multizentrische, doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) der Phase II zum Vergleich von Spesolimab mit Placebo im Verhältnis 2:1

Primärer Endpunkt

- vollständige Pustelfreiheit, operationalisiert als GPPGA-Subscore Pusteln 0

Studienmedikation

- Tag 1: Einzeldosis Spesolimab 900 mg oder Placebo intravenös (i. v.)
- Tag 8: unverblindete Gabe von Spesolimab 900 mg i. v. bei anhaltenden Beschwerden (GPPGA-Gesamtwert ≥ 2 und GPPGA-Subscore Pusteln ≥ 2)
- Tag 8 bis Woche 12: unverblindete Gabe von Spesolimab 900 mg i. v. bei erneutem Schub nach zuvor klinischem Ansprechen

Begleitmedikation

- nicht erlaubt: Fototherapien und topische Therapien

- Biologika, MTX, orale Retinoide, Ciclosporin und Glukokortikoide mussten spätestens vor Randomisierung abgesetzt werden (unterschiedliche Vorlaufzeiten, (siehe (6), Table S. 2), konnten jedoch im Verlauf bei Bedarf verordnet werden.

Studiendauer

- randomisierte, verblindete Studienphase: 8 Tage
- Nachbeobachtung: 12 Wochen

Studienpopulation

- Spesolimab: n = 35
- Placebo: n = 18

Einschlusskriterien

- neue oder sich verschlechternde Pusteln
- GPPGA-Gesamtwert ≥ 3
- GPPGA-Subscore Pusteln ≥ 2
- Hautläsionen ≥ 5 % der Körperoberfläche

Ausschlusskriterien (Auswahl)

- Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung
- chronische oder akute Infektionen

Patientencharakteristika

30 % der Patienten kamen aus Europa. Entsprechend den Einschlusskriterien wiesen die Patienten mittelschwere bis schwere Hautläsionen auf, wobei die Pustelkomponente etwas geringer ausgeprägt war als das Erythem und die Schuppung. Dem durchschnittlichen Pustelscore von 2 entsprechen moderat dichte, gruppierte, kleine, diskrete Pusteln, die im Unterschied zu einem höheren Score von 3 oder 4 nicht miteinander verschmelzen.

Bei etwa der Hälfte der Patienten erfolgte vor Studienbeginn eine Langzeittherapie der GPP. MTX, Ciclosporin oder Acitretin wurden im Placeboarm fast doppelt so häufig eingesetzt wie im Spesolimab-Arm (39 % vs. 23 %). In beiden Studienarmen erhielt ein Drittel der untersuchten Patienten Glukokortikoide. Eine Vortherapie mit Biologika ist nicht beschrieben.

Laut pU ist die Prävalenz der GPP bei Menschen über 50 Jahren am höchsten. Die untersuchten Patienten waren im Mittel 43 Jahre alt und damit etwas jünger als die Zielgruppe. Frauen nahmen häufiger an der Studie teil als Männer. Dies entspricht in etwa der Geschlechterverteilung bei GPP. Allerdings waren die Patientencharakteristika hinsichtlich des Geschlechts zwischen den Studienarmen nicht ausgeglichen. Dies gilt auch für den Anteil der Patienten mit asiatischer Abstammung (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie EFFISAYIL 1

	Spesolimab n = 35	Placebo n = 18
Alter (MW)	43 Jahre	43 Jahre
männliches Geschlecht	40 %	17 %
asiatische Abstammung	46 %	72 %
Anzahl an Schüben (MW)	3,3/Jahr	3,8/Jahr
GPPGA-Gesamtwert 3	80 %	83 %
GPPGA-Gesamtwert 4	20 %	17 %
GPPGA-Pustelschwere (MW)	2,4	2,0
behandelte Plaque-Psoriasis	26 %	11 %

GPP: generalisierte Psoriasis pustulosa; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; MW: Mittelwert

Eignung der Studien zur Nutzenbewertung

Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass die Studie EFFISAYIL 1 aus folgenden Gründen für die Nutzenbewertung ungeeignet ist: [IQWiG Dossierbewertung, S. I.14–I.15, I.20–I.21; Dossier pU, Modul 4A, S. 90–94, S. 98–100]

- 1. Abbruch der Langzeittherapie:** Bei etwa der Hälfte der Patienten erfolgte vor Studienbeginn eine Langzeittherapie der GPP (siehe Patientencharakteristika). MTX, Ciclosporin und Acitretin mussten spätestens mit dem Auftreten des erneuten Schubs, Glukokortikoide mindestens 30 Tage vor Randomisierung abgesetzt werden (6). Es ist unklar, ob die Therapie mit Glukokortikoiden ausgeschlichen oder abrupt beendet wurde. Durch den Therapieabbruch erlitten 50 % der Patienten im Placeboarm (9 von 9 vorbehandelten Patienten) und 31 % im Spesolimab-Arm (11 von 18 vorbehandelten Patienten) den aktuellen Schub der GPP. Nach Randomisierung wurde nur bei wenigen Patienten eine alternative Langzeittherapie initiiert (Spesolimab-Arm: Ciclosporin bei 2 Patienten, Placebo-Arm: Ciclosporin bei 1 Patient und MTX bei 3 Patienten). Dieses Vorgehen widerspricht der klinischen Praxis und führte mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einem schwereren Verlauf des Schubs.
- 2. Unzureichende Schubtherapie:** Topische Therapien oder Fototherapien waren laut Studienprotokoll nicht erlaubt. Andere schubwirksame Therapien wurden kaum umgesetzt: Lediglich zwei Patienten im Spesolimab-Arm und ein Patient im Placebo-arm erhielten eine immunsuppressive Therapie des Schubs (Spesolimab-Arm: Ciclosporin, Placeboarm: Ciclosporin plus Glukokortikoide, jeweils 6 % der untersuchten Patienten). Bei drei weiteren Patienten der Placebogruppe wurde MTX initiiert; es ist jedoch aufgrund des langsamen Wirkungseintritts nicht anzunehmen, dass MTX den klinischen Verlauf innerhalb der achttägigen randomisierten Studienphase relevant beeinflusste. Obgleich keine hochwertige Evidenz zur Schubtherapie der GPP vorliegt, entspricht es

nicht der klinischen Praxis, bei diesen schwer erkrankten Patienten gänzlich auf eine Therapie zu verzichten (3). Dies drückt sich auch darin aus, dass die Patienten mehrheitlich (84 %) bei früheren Schüben medikamentös behandelt wurden.

- Unzureichende Studiendauer:** An Tag 8 erhielten die meisten Patienten im Placeboarm (15 von 18 Patienten, 83 %) unverblindet Spesolimab. Auswertungen nach Tag 8 vergleichen somit lediglich die unmittelbare Gabe von Spesolimab mit einem verzögerten Therapiebeginn. Der Zeitraum von acht Tagen, in dem Spesolimab gegen Placebo verglichen wird, ist für die Bewertung der Schubtherapie zu kurz: In einer retrospektiven Auswertung dauerte ein typischer Schub bei 66 % der eingeschlossenen Patienten ein bis vier Wochen. Aus Sicht der AkdÄ wäre eine randomisierte Studienphase von mindestens vier Wochen erforderlich.

Endpunkte

Unter Spesolimab erreichten signifikant mehr Patienten ein erscheinungsfreies oder nahezu erscheinungsfreies Hautbild (GPPGA-Gesamtscore 0–1) bis Tag 8 als unter Placebo. Dieser Effekt beruhte in erster Linie auf einer deutlichen Reduktion der Pusteln unter Spesolimab. Ein signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Pustelfreiheit bestand ab Tag 3 (Spesolimab vs. Placebo: 31 % vs. 0 %). Rötungen und Schuppungen wurden bis Tag 8 nicht signifikant beeinflusst (siehe Tabelle 3). Subgruppenanalysen zeigten eine vergleichbare Effektivität von Spesolimab bei Männern und Frauen sowie bei Asiaten und Weißen. [Dossier pU, Modul 4A, S. 101–184]

Tabelle 3: Wirksamkeit von Spesolimab in der Studie EFFISAYIL 1 (Tag 8)

	Spesolimab n = 35	Placebo n = 18	RR (95 % CI) p-Wert
GPPGA-Pusteln 0	60 %	6 %	10,8 (2,1–324,6) p < 0,001
GPPGA-Rötungen 0–1	20 %	11 %	1,8 (0,5–17,1) p = 0,467
GPPGA-Schuppung 0–1	23 %	17 %	1,4 (0,4–7,6) p = 0,774
GPPGA-Gesamtwert 0–1	49 %	17 %	2,9 (1,0–17,1) p = 0,038

CI: Konfidenzintervall; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; RR: relatives Risiko

Sicherheit

In der Studie EFFISAYIL 1 bestand unter Spesolimab eine numerische Zunahme unerwünschter Ereignisse (66 % vs. 56 %) sowie schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) (6 % vs. 0 %). Von besonderer Relevanz erscheint die numerische Häufung von Infektionen (17 % vs. 6 %) und von Überempfindlichkeitsreaktionen (9 % vs. 6 %) bis hin zum Angioödem (2 Fälle vs. 0 Fälle) und Verdacht auf ein DRESS-Syndrom (1 Fall bis Tag 8 plus 1 weiterer Fall bis Woche 12 vs. 0 Fälle). Im Zusammenhang mit DRESS wurde eine medikamentös-toxische Leberschädigung dokumentiert. Die beiden DRESS-Verdachtsfälle

wurden als „kein DRESS“ (kurzes Intervall zwischen Symptombeginn und Spesolimab-Gabe) und „möglicher DRESS“ (mögliche Auslösung durch die gleichzeitige Gabe von Spiramycin) beurteilt.

Etwa die Hälfte der Patienten entwickelte im Median 2,3 Wochen nach Spesolimab-Gabe Anti-Drug-Antikörper (ADA) (7). Die klinische Bedeutung der ADA, insbesondere bei wiederholter Schubtherapie mit Spesolimab, ist unklar.

Diskussion

In der Studie EFFISAYIL 1 besserte sich das Hautbild unter Spesolimab signifikant und klinisch relevant stärker als unter Placebo, insbesondere hinsichtlich der Pusteln. Die AkdÄ sieht ein grundsätzliches Potenzial von Spesolimab bei der Schubtherapie der GPP. Der in der Studie EFFISAYIL 1 gezeigte Behandlungseffekt kann allerdings nicht auf die klinische Versorgung übertragen werden. Der aktuelle Versorgungsstandard könnte nach Einschätzung der AkdÄ am ehesten durch eine pragmatische RCT mit einer Begleittherapie nach Maßgabe des Arztes abgebildet werden. In der Studie EFFISAYIL 1 erfolgte dagegen ein durch das Studienprotokoll erzwungener Abbruch der Langzeittherapie und ganz überwiegend ein Verzicht auf jegliche Akuttherapie, ohne dass hierfür eine klinische Begründung ersichtlich wäre. Es ist anzunehmen, dass der Effekt von Spesolimab bei Fortführung der Langzeittherapie und einer patientenindividuellen Schubtherapie deutlich geringer ausgefallen wäre.

Es gibt bislang keine Erfahrungen mit Spesolimab in anderen Indikationen. Die geringe Patientenzahl und die sehr kurze Studiendauer von EFFISAYIL 1 ermöglichen keine sichere Beurteilung der Verträglichkeit von Spesolimab. Die begrenzte Datenlage gibt Hinweise auf eine erhöhte Rate an SUE unter Spesolimab, insbesondere hinsichtlich Unverträglichkeitsreaktionen und Infektionen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen von Spesolimab als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ folgt dieser Einschätzung. Wie oben erläutert, entspricht der Abbruch der Langzeittherapie und der fast vollständige Therapieverzicht im akuten Schub nicht dem Versorgungsstandard. Zudem ist aus klinischer Sicht eine randomisierte Studiendauer von mindestens vier Wochen erforderlich, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Schubtherapie mit Spesolimab beurteilen zu können.

Fazit

Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der **Zusatznutzen** von Spesolimab bei der Behandlung von Schüben bei Erwachsenen mit GPP **nicht belegt** ist.

Literaturverzeichnis

- 1 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.
- 2 Navarini AA, Burden AD, Capon F et al.: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1792-1799.
- 3 Reich K, Augustin M, Gerdes S et al.: Generalisierte pustulöse Psoriasis: Überblick zum Status quo und Ergebnisse einer Diskussionsrunde. *J Dtsch Dermatol Ges* 2022; 20: 753-772.
- 4 Rivera-Diaz R, Dauden E, Carrascosa JM et al.: Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2023; 13: 673-688.
- 5 Aliud Pharma: Fachinformation "Prednisolon AL 5 mg/10 mg/20 mg/50 mgTabletten". Stand: Januar 2021.
- 6 Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S et al.: Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis (Supplementary Appendix). *N Engl J Med* 2021; 385: 2431-2440.
- 7 Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S et al.: Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2021; 385: 2431-2440.