

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

SPEVIGO (SPESOLIMAB)

Spevigo é indicado para o tratamento em monoterapia de exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG) em doentes adultos

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

21/08/2025

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/08/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Spesolimab

Nome do medicamento: Spevigo

Apresentação: 2 unidades de 7,5 ml, concentrado para solução para perfusão, 60 mg/ml, nº registo: 5851100

Titular da AIM: Boehringer Ingelheim International GmbH

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Spevigo é indicado para o tratamento em monoterapia de exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG) em doentes adultos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Spevigo (spesolimab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Spevigo é indicado para o tratamento em monoterapia de exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG) em doentes adultos.*

Face a placebo, o medicamento spesolimab foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação avaliada.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Spevigo (spesolimab), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A psoríase é uma doença dermatológica comum caracterizada pelo aparecimento de placas descamativas e eritematosas, tendo um largo espectro de apresentações. A psoríase pustulosa generalizada (PPG) consiste num subtipo menos frequente, que se caracteriza por intensa infiltração granulocítica na epiderme que evolui para aparecimento de pústulas estéreis. Este subtipo pode ter uma apresentação aguda ou subaguda que surge em áreas de pele eritematosa. Esta forma de psoríase afeta primariamente adultos, mas pode igualmente surgir em idade pediátrica. Pode ocorrer de forma independente, mas também em associação, a outras formas de psoríase pré-existente.

Alguns casos de psoríase pustulosa generalizada ou localizada estão associados a mutações recetor antagonista da interleucina 36 (IL36Ra), representando uma nova forma de doença genética autoinflamatória. Existem outras alterações genéticas igualmente associadas a esta forma de psoríase e que têm influenciado o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas. Contudo, verifica-se que doentes sem história prévia de psoríase têm maior probabilidade de ter uma mutação do IL36Ra.

No consenso de 2017 emitido pela European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) descrevem-se três fenótipos: 1. Psoríase Pustulosa Generalizada (PPG); 2. Acrodermatite continua de Hallopeau; 3. Pustulose Palmoplantar.

A prevalência desta forma de psoríase não se encontra bem definida, mas reconhece-se a sua raridade de apresentação. Num estudo sueco publicado em 2022, de base populacional, estimou-se uma prevalência de 9,1/100 000 habitantes e uma incidência, em 2015, estimada em 0,82/100 000 habitantes.

A evolução clínica da PPG, na ausência de tratamento, é caracteristicamente instável e prolongada, com períodos de quiescência e recorrência ao longo de anos. Exacerbações podem ocorrer após reexposição a fatores precipitantes ou sem causa identificada. A diminuição da recorrência de exacerbações requer terapêutica continuada.

A variante aguda, também conhecida por PPG de von Zumbusch, caracteriza-se por início súbito de erupção pustulosa acompanhada de mal-estar geral e febre. Analiticamente pode cursar com leucocitose, elevação da velocidade de sedimentação, hipocaliemia, hipocalcemia, hipoalbuminémia e elevação das provas hepáticas. Adicionalmente, pode evoluir para complicações graves como sepsis, insuficiência hepática, respiratória ou renal. Na forma subaguda a apresentação mais frequente consiste em placas eritematosas anulares com pústulas periféricas, que podem ser acompanhadas por dor e febre. Esta apresentação é comum em idade pediátrica.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O spesolimab é um anticorpo monoclonal humanizado antagonista da imunoglobulina G1 (IgG1) que bloqueia a sinalização da IL-36R humana. A ligação de spesolimab à IL-36R impede a subsequente ativação da IL36R por ligandos cognatos (IL-36 α , β e γ) e a ativação a jusante das vias pró-inflamatórias conduzindo a uma diminuição dos níveis de proteína C reativa (PCR), IL-6, citocinas mediadas por células T auxiliares (Th1/Th17), marcadores de inflamação mediada por queratinócitos, mediadores neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias no soro e na pele.

O regime de tratamento com spesolimab, recomendado em adultos, consiste numa dose única de 900 mg (2 frascos para injetáveis de 450 mg) administrada como perfusão intravenosa. Se os sintomas da exacerbação da PPG persistirem pode ser administrada uma dose adicional de 900 mg uma semana após a dose inicial.

Até o momento, não existem terapêuticas com indicação aprovada especificamente para o tratamento das exacerbações da PPG na Europa. Há evidência limitada da eficácia e segurança para o uso de terapêuticas imunomoduladoras não direcionadas (por exemplo, metotrexato, ciclosporina, retinóides, corticosteróides sistêmicos). A limitação nos dados de eficácia e segurança também se aplica ao uso de opções terapêuticas biológicas onde se incluem os inibidores de TNF (adalimumab, infliximab e certolizumab pegol), inibidores de IL-17 (secucinumab, brodalumab e ixecizumab) e inibidores de IL-23 (risancizumab e guselcumab).

Numa publicação recente (Kromer et al, 2021) que avaliou retrospectivamente a resposta ao tratamento de 86 doentes com PPG (201 ciclos de tratamento), os medicamentos mais frequentemente administrados foram o metotrexato, acitretina, fumarato de dimetilo, etanercept, infliximab, adalimumab e ciclosporina. No geral, foi obtida uma resposta excelente em 41,3% de todos os ciclos de tratamento, resposta parcial em 31,4% e não resposta em 27,3%. O tratamento biológico foi significativamente mais eficaz do que as terapêuticas não biológicas (biológicos: 36 meses versus não biológicos: 6 meses).

Dadas as limitações dos tratamentos atuais (off-label), verifica-se assim uma necessidade não atendida de novos tratamentos, que resolvam rápida e completamente os sintomas associados às exacerbações de PPG, e permitam prevenir a recorrência de crises, com um perfil de segurança aceitável.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Tabela 1. População, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG)	Spesolimab	Melhores cuidados de suporte

Termos de comparação

Tabela 2. Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Dose única de 900 mg (2 frascos para injetáveis de 450 mg) administrada como perfusão intravenosa. Se os sintomas da exacerbação da PPG persistirem pode ser administrada uma dose adicional de 900 mg uma semana após a dose inicial.
	Medicamento comparador	Esquemas terapêuticos recomendados para cada um dos comparadores, em utilização <i>off-label</i> para a indicação proposta
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	Não aplicável
	Medicamento comparador	Não aplicável

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 3. Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Mortalidade	9	Crítica
Melhoria da qualidade de vida por escala validada	8	Crítica
Melhoria da dor por escala validada	8	Crítica
Duração de sintomas na exacerbação	8	Crítica
Hospitalização por complicações	7	Crítica
Pele limpa ou quase limpa por escala validada	6	Importante
Mortalidade associada ao tratamento	9	Crítica
Eventos adversos graves	8	Crítica
Eventos adversos	6	Importante
Infeções/infestações	6	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu para avaliação: estudo Effisayil-1³, multicêntrico, de fase 2, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma dose única, administrada por via intravenosa, de spesolimab em doentes com psoríase pustulosa generalizada (PPG) que apresentem um surto de intensidade moderada a grave, e ainda a eficácia e segurança de uma dose sem ocultação de spesolimab, administrada por via intravenosa, uma semana após o tratamento aleatorizado, avaliada de forma exploratória.

Submeteu ainda uma revisão sistemática da literatura (RSL)⁴, com o objetivo de identificar potenciais coortes de doentes com episódios de exacerbação de PPG e que tenham sido tratados com qualquer dos fármacos utilizados no tratamento da PPG, por forma a realizar uma potencial comparação indireta de tratamentos (ITC)⁵ entre spesolimab e estes fármacos (Terapêutica sistémica não biológica [ex: metotrexato, ciclosporina, retinóides, corticosteroides sistémicos]; Terapêutica sistémica biológica [ex: adalimumab, ixecizumab,

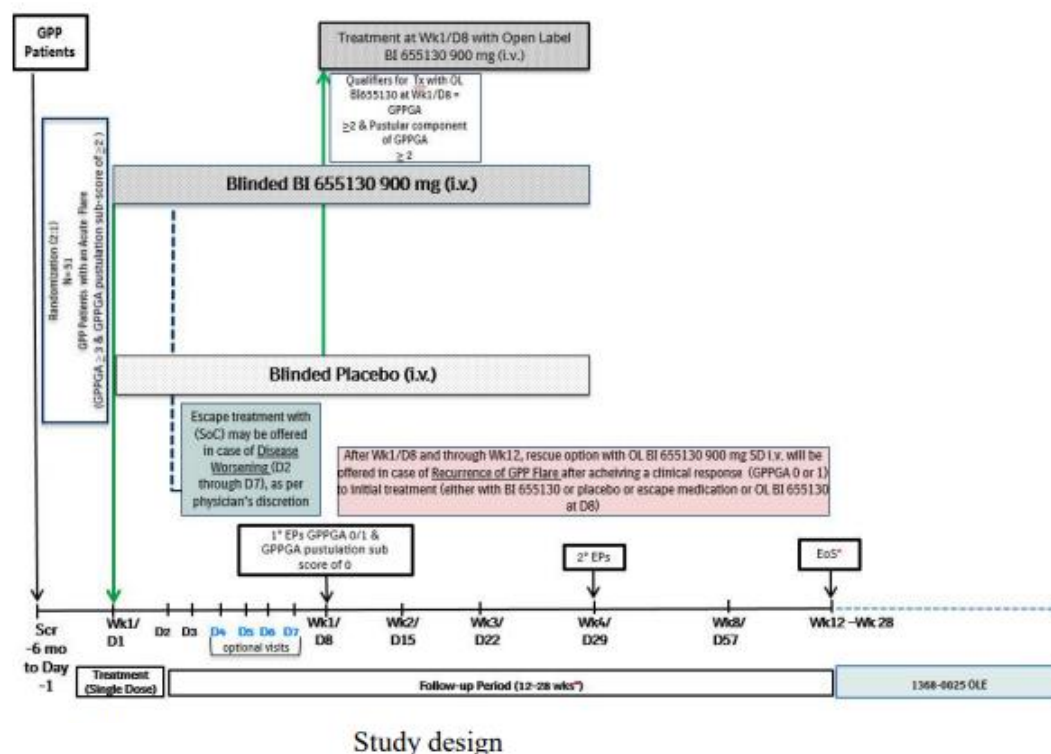
secucinumab, brodalumab , guselcumab, tildracizumab, risancizumab, ustecinumab]], comparadores inicialmente definidos e alterados posteriormente para “melhores cuidados de suporte”.

Estudo Effisayil-1²

O estudo Effisayil-1 é um ensaio de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma dose única de spesolimab, administrada por via intravenosa, em doentes com psoríase pustulosa generalizada (PPG) que apresentem um surto de intensidade moderada a grave, e ainda, a eficácia e segurança de uma dose administrada por via intravenosa, sem ocultação, de spesolimab administrada uma semana após o tratamento aleatorizado, avaliada de forma exploratória. O estudo teve lugar em 37 centros de 12 países, na América, Europa e Ásia (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 20 de fevereiro de 2019, e data de corte de 05 de janeiro de 2021.

Desenho de estudo

Foram randomizados 53 doentes, aleatorizados na proporção 2:1 para o braço spesolimab (n=35) ou placebo (n=18). Conforme o braço a que foram alocados, receberam no Dia 1 do estudo uma dose única de 900mg de spesolimab ou placebo, administrados por via intravenosa, respetivamente. Todos os doentes que apresentassem sintomas persistentes de PPG no Dia 8 do estudo poderiam receber, de forma não oculta, uma dose única de 900mg de spesolimab por via intravenosa, independentemente do braço de tratamento ao qual foram inicialmente alocados, permitindo o *crossover* dos doentes do braço placebo para o braço de tratamento ativo com spesolimab.



D = day, EoS = End of Study, EPs = Endpoints, Fup = Follow-up, GPP(GA) = generalized pustular psoriasis (physician global assessment), OL(E) = open-label (extension), R = randomization, Scr = screening, SD = single dose, Wk = week
For key study definitions and rescue criteria, see Table 9.1: 1

Figura 1. Desenho do estudo Effisayil -1

Fonte: Extraído de referência 2

A persistência dos sintomas de exacerbação de PPG foi avaliada através da escala GPPGA. Consideraram-se elegíveis para receber uma nova dose de spesolimab os doentes que apresentassem: pontuação igual ou superior a 2 na escala GPPGA no final da Semana 1, que varia entre 0 (pele limpa) a 4 (doença grave) – e; avaliação clínica da gravidade da PPG através da componente de pustulação do GPPGA igual ou superior a 2 à semana 1, que varia entre 0 (sem pústulas visíveis) a 4 (pustulação grave).

Os doentes que registaram melhorias clínicas após tratamento com spesolimab e que completaram o estudo sem sintomas de exacerbação da PPG, eram elegíveis para participação num estudo Effisayil-ON, ensaio de extensão, não oculto, com a duração de 5 anos.

O tratamento de resgate consistiu em terapêutica *standard of care*, à escolha do clínico, e foi permitido nos doentes que experienciaram um agravamento da doença que requeresse tratamento imediato na semana 1 ou que não fossem elegíveis para receber spesolimab na fase aberta do estudo (após a semana 1). O tratamento de resgate foi considerado como ausência de resposta na análise dos indicadores primários e secundários na semana 1.

Crêterios de inclusão e de exclusão

Os principais cr terios de inclusão no estudo foram: Idade entre 18 e 75 anos; diagnóstico de PPG compatível com os cr terios de diagnóstico da *European Rare and Severe Psoriasis Expert Network*, definido por: presença de pústulas primárias, macroscópicas, estéreis em pele não-acral (excluindo casos em que a pustulação é restrita a placas psoriáticas); com ou sem inflamação sist mica; com ou sem psoríase em placas; recidivante (com mais que um episódio) ou persistente (com duração superior a 3 meses); um episódio de exacerbação de PPG com uma pontuação total ≥ 3 na escala GPPGA, pústulas novas ou em agravamento, pontuação ≥ 2 na subescala de pontuação e $\geq 5\%$ de área corporal com eritema e pústulas.

Os principais cr terios de exclusão do estudo foram: Apresentação de psoríase em placas sem presença de pústulas ou com pústulas restritas a placas psoriáticas; pustulose generalizada exantemática aguda; uma exacerbação com perigo iminente de vida ou que requeresse cuidados intensivos; tratamento concorrente com metotrexato, ciclosporina, retinóides ou outras medicações (cr terios de descontinuação terapêutica descritos no protocolo).

Os doentes foram incluídos no estudo independentemente de apresentarem, ou não, mutações no gene IL36RN, analisadas através de amostra de ADN.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e oclusa  o

Os doentes elegíveis foram selecionados através de uma tecnologia de resposta interativa (IRT), para efetuar a atribuição do tratamento.

Durante a Visita 2 e após a confirmação da elegibilidade do doente, o tratamento foi atribuído através do IRT. Os doentes foram aleatorizados para receber spesolimab 900 mg ou placebo na proporção de 2:1. A aleatorização foi efetuada em blocos para obter uma distribuição equilibrada. O tamanho do bloco de aleatorização foi de três.

A atribuição ocorreu de forma cega através do IRT. O centro também foi obrigado a registar a Visita 9 (Wk1/D8) no IRT. Ao registar a visita, o sistema IRT determinou se era necessária uma atribuição de fármaco (tratamento com spesolimab aberto). Nas visitas subsequentes em que a medicação do estudo (resgate com spesolimab sem oclusa  o) deveria ser administrada, era preenchido o módulo de medicação de resgate no IRT.

Os doentes e investigadores envolvidos na condução do ensaio deveriam permanecer cegos em relação às atribuições de tratamento até depois do bloqueio da base de dados para a análise final do ensaio.

Procedimentos

O tratamento inicial foi atribuído a cada doente após a conclusão da Visita de Aleatorização (Visita 2), verificação de todos os critérios de inclusão e exclusão e verificação dos critérios para o início do tratamento.

Após a aleatorização, os doentes deveriam receber spesolimab ou placebo no Dia 1. Em todos os doentes, a solução de perfusão deveria ser administrada por via intravenosa durante um período de 90 minutos. A duração total da perfusão não deveria exceder 180 minutos (3 horas). Por decisão clínica, o investigador poderia incluir outros fármacos conforme necessário.

Todos os doentes randomizados deveriam receber a primeira dose da medicação de estudo no Dia 1 da Semana 1 (Randomização). Com base na resposta ao tratamento subsequente, os doentes eram monitorizados durante 12 a 28 semanas, ao Dia 8, 15, 22 e 29.

Todos os doentes deviam respeitar o calendário de visitas especificado na Tabela 4. Cada data de visita (com a respetiva janela) devia ser contada a partir do Dia 1 (V2). Os procedimentos do estudo que deviam ser efetuados em cada visita estão enumerados na tabela abaixo.

Tabela 4. Procedimentos do estudo Effisayil-1

Trial Period	Screening	Treatment	Follow-up Period ^{1,2}													
Visit	V1 ³	V2 ³	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10 ¹	V11 ¹	V12 ¹	V13 ¹	V14/ EoS ^{1,4,5}	V15/ EoS ^{4,6}	V16/ EoS ^{4,7}
Week*			1							2	3	4	8	12	13-18	16-28
Day	-6 months to day -1	1 ⁺⁺	2	3	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8	15	22	29	57	85	92-127	113-197
Window										±3d	±3d	±3d	±7d	±7d	±7d	±7d
Informed consent	x ⁹	x ⁹														
Infection testing	x ¹⁰														x ¹⁰	
IL-36RN mutation status ¹¹	x															
Demographics	x															
Medical history	x															
Smoking history	x															
Physical examination ¹²	x ⁶	x ^{6,7,13}	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ^{6,7}	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷	x ⁷
Vital signs ^{14a,14b}	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Fever Assessment ¹⁵	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pregnancy test ¹⁶	x ⁸	x ^{6,13b,13}							x ^{1,13b}	x ^{1,13b}	x ^{1,13b}	x ^{1,13b}	x ^{1,13b}	x ^{1,13b}	x ^{1,13b}	x ^{1,13b}
12 lead-ECG ¹⁷	x	x ¹³							x	x	x	x	x	x	x	x
Safety laboratory tests ¹⁸	x	x ^{13,18}	x	x	x	x	x	x	x ¹⁸	x ¹⁸	x ¹⁸	x ¹⁸	x ¹⁸	x ¹⁸	x	x
Review of in-/exclusion criteria	x	x							x	x	x	x	x	x	x	x
PK Sampling ¹⁹					x				x	x	x	x	x	x	x	x
ADA/NAbs Sampling ¹⁹					x				x	x	x	x	x	x	x	x
Photographs of skin lesions ²⁰	x	x ¹³	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Skin biopsies (optional) ²¹		x							x ¹	x			x			
Whole Blood for DNA re-sequencing		x														
DNA banking sample (optional) ^{22,23}		x														
Whole Blood for RNA sequencing prior to dose		x	x	x					x ¹	x		x		x	x	x
Soluble Protein Biomarkers in Serum		x	x	x					x ¹	x		x		x	x	x
Serum Banking (optional) ²⁴		x							x			x		x		
Whole Blood for Flow Cytometry (T cells, Macrophages)		x							x ³			x				
GPPGA		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
GPPASI		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

PSS, EQ-5D-5L ²⁴			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DLQI, Pain VAS, FACIT-fatigue ²⁴		x							x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
JDA GPP Severity Score			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
CGI-4 via JDA Severity Index				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
IRT call ¹	x	x							x	x ¹	x ¹	x ¹	x ¹	x ¹	x ¹			x	x
Dispense/administration study drug ^{1,2}		x							x ²⁵										
Local tolerability ²⁵ – post dose		x							x ²⁵										
HCRL ²⁷				x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				
Adverse events		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ²⁸		x ²⁸		x
Concomitant therapy		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x				x
Study Completion															x		x	x	x
Open Label Extension Trial																x ²⁹			

ADA = anti-drug antibody, C = complete physical examination, CGI-I = Clinical Global Impression-Improvement, d = Day, DLQI = Dermatology Quality of Life Index, ECG = Electrocardiogram, EoS = end of study, FACIT-f = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, Fup = Follow-up, GPPASI = Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index, GPPGA = Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment, HCRU = Healthcare Resource Utilization, IHC = Immunohistochemistry, IRT = Interactive Response Technology, JDA = Japanese Dermatological Association, Nab = neutralizing antibody, PK = pharmacokinetic, PRO = Patient Reported Outcome, PSS = Psoriatic Symptom Scale, RNASeq = RNA Sequencing, S = serum, T = Targeted physical examination, U = urine, V = Visit, VAS = Visual Analogue Scale, Wk = week

Fonte: Extraído de referência 2

Os fármacos (ou classes de fármacos) indicados na Tabela 5, não podiam ter sido administrados antes da inclusão, durante os períodos especificados, e não eram permitidos durante a participação no estudo, exceto como tratamento de resgate em caso de agravamento da doença e/ou recorrência de crises de PPG. O tratamento de resgate com qualquer um dos fármacos listados excluiu o doente da qualificação para receber tratamento com spesolimab, sem ocultação, no Dia 8. Após o Dia 8, estes doentes qualificavam-se para receber tratamento com spesolimab sem ocultação se registassem uma recorrência da erupção de PPG.

Tabela 5. Medicamentos com restrições de administração– estudo Effisayil-1

Medication or class of medications	Restriction duration (through EoS Visit ¹)
Secukinumab (Cosentyx [®])	2 months (reduced from 5.5 months with global CTP amendment 1) prior to Visit 2
Risankizumab (introduced with global CTP amendment 1)	2 months prior to Visit 2
Tildrakizumab	2 months (reduced from 5 months with global CTP amendment 1) prior to Visit 2
Rituximab, ustekinumab (Stelara [®])	2 months (reduced from 4 months with global CTP amendment 1) prior to Visit 2
Natalizumab, alemtuzumab, guselkumab, ixekizumab, adalimumab (Humira [®]), investigational products for psoriasis (non-biologics)	2 months (reduced from 3 months with global CTP amendment 1) prior to Visit 2
Brodalumab, efalizumab, visilizumab, briakinumab, infliximab (Remicade [®])	2 months prior to Visit 2
IL-36R inhibitors	Not allowed before or during trial participation
Etanercept (Enbrel [®]), live virus vaccinations	6 weeks prior to Visit 2
Any investigational device or product (excluded psoriasis products), other systemic immunomodulating treatments (e.g. corticosteroids ² , cyclophosphamide), tofacitinib (Xeljanz [®]), apremilast (Otezla [®]), other systemic psoriasis treatments (e.g. fumarates, any other drug known to possibly benefit psoriasis), photochemotherapy (e.g. PUVA), GMA (Granulocytes and monocytes adsorptive apheresis)	30 days prior to Visit 2
Phototherapy (e.g. UVA, UVB) topical treatment for psoriasis or any other skin condition (e.g. topical corticosteroids, topical vitamin D analogues, tar, anthralin, topical retinoids)	No treatment initiation of topical treatment 1 week prior to Visit 2 and use of these medications was not allowed Post Visit 2.
Anakinra	7 days prior to Visit 2
Methotrexate, cyclosporine, retinoids	No treatment initiation 2 weeks prior to Visit 2 No dose escalation within 2 weeks prior to Visit 2 Had to be discontinued prior to receiving the first dose of spesolimab/placebo and not allowed post Visit 2

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de resultado de eficácia primária do estudo consistiu na obtenção de pontuação zero (ausência de pústulas visíveis) na componente de pustulação da escala de avaliação global do médico *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA), na Semana 1.

Para o conceito de estimativa (EN) na definição do parâmetro primário binário acima definido, a morte ou qualquer utilização de medicação de resgate antes da Semana 1 foi considerada como representando uma não resposta no momento da Semana 1.

A escala GPPGA baseia-se na avaliação clínica da pele do doente, numa escala de 0 a 4 que pontua o eritema, pústulas e descamação de todas as lesões. Cada um destes componentes é avaliado individualmente, sendo depois calculada a média dos valores, o que corresponde à pontuação total na escala. Quanto mais baixa a pontuação total, menor a gravidade da doença, sendo que zero significa pele limpa e um, pele quase limpa. A pontuação total igual a zero implica uma pontuação de zero em todos os componentes.

As medidas de resultado de eficácia secundárias foram: Obtenção de uma pontuação total de GPPGA de 0 ou 1, na Semana 1, tendo sido utilizado o mesmo conceito de estimativa (EN) que para o parâmetro de avaliação primário; obtenção de *Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis* (GPPASI) 75 na Semana 4; alteração da linha de base na pontuação da dor avaliada pela *Visual Analog Scale* (VAS), na Semana 4; alteração da linha de base na pontuação da *Psoriasis Symptom Scale* (PSS), na Semana 4; alteração da linha de base na pontuação da *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) na Semana 4; pontuação de pustulação GPPGA de 0 na Semana 4; pontuação total de GPPGA de 0 ou 1 na Semana 4; alteração percentual da linha de base na pontuação total do GPPASI na Semana 1; alteração percentual, em relação ao basal, na pontuação total do GPPASI na semana 4; GPPASI 50 na Semana 1; GPPASI 50 na Semana 4.

A escala GPPASI foi criada a partir de uma adaptação da escala PASI, para avaliação da gravidade e área das lesões psoriáticas. Esta escala permite uma classificação global do doente no que concerne ao estado da PPG, variando entre 0 e 72, em que 0 é o menor nível de gravidade e 72 é o nível mais grave. Cada parte do corpo afetada (cabeça, membro superior, tronco e membro inferior) é avaliada individualmente e pontuada de acordo com a escala de cinco níveis (GPPGA), sendo também atribuída uma pontuação de acordo com a área do corpo afetada (0=sem envolvimento; 1->0 a <10%; 2- 10 a <30%; 3- 30 a <50%; 4- 50 a <70%; 5- 70 a <90%; 6- 90 a 100%). A cada área afetada do corpo é ainda atribuído um fator de multiplicação (cabeça – 0,1; membro superior – 0,2; tronco – 0,3; membro inferior – 0,4). Por fim, todos estes elementos individuais são multiplicados para determinar a pontuação final na escala GPPASI (Pontuação total na escala GPPASI= fator da região afetada x fator área afetada x fator gravidade em cada região corporal).

Foram ainda avaliadas medidas de segurança: Ocorrência de eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE).

Análise estatística

Foi efetuado um cálculo de potência, baseado em simulação, para a avaliação da dimensão da amostra nos parâmetros primários e secundários principais. Para esse efeito, a correlação dos dois parâmetros foi definida como 0,65, derivada dos dados de eficácia do estudo PoC 1368.11.

Esperava-se que, após 1 semana de tratamento com spesolimab, pelo menos 60% dos doentes apresentassem uma pontuação de pustulação GPPGA de 0 e pelo menos 60% dos doentes apresentassem uma pontuação total GPPGA de 0 ou 1. Em comparação, esperava-se que apenas 10% dos doentes que receberam placebo apresentassem resposta a cada um dos *endpoints* primários e secundários chave na Semana 1.

As estimativas de poder para detetar as diferenças clinicamente relevantes para o parâmetro de avaliação primário e o parâmetro de avaliação secundário principal foram obtidas utilizando a versão 3.3.2 do R para uma amostra de 51 doentes (razão 2:1) e um erro de tipo I unilateral de 0,025.

Assumindo taxas de resposta para os *endpoints* primário e secundário chave de 0,55 para spesolimab e 0,1 para placebo, separadamente, então o poder global para atingir ambos os *endpoints* seria de aproximadamente 87,7%.

Com base nas taxas de resposta esperadas para o objetivo primário e para os principais objetivos secundários, 0,6 para spesolimab e 0,1 para placebo, um erro tipo I $<0,025$ (unilateral) e um tamanho total de amostra de 51 doentes, este estudo seria capaz de detetar um efeito do spesolimab vs. placebo para o objetivo primário e para os principais objetivos secundários, simultaneamente, com um poder geral de 93,9%.

O ensaio foi concebido para demonstrar a superioridade de spesolimab em relação ao placebo no objetivo primário e no objetivo secundário principal. A confirmação da eficácia era dada se a hipótese nula do objetivo primário fosse rejeitada. Subsequentemente, foi testado o efeito do tratamento no parâmetro de avaliação secundário principal. Se o teste das hipóteses nulas para os parâmetros primário e secundário chave tivesse sido previamente rejeitado, o efeito do tratamento nos quatro parâmetros secundários era testado de forma hierárquica.

O efeito do tratamento foi testado no conjunto aleatório (RS) a um nível α unilateral de 0,025. Para os parâmetros binários, foi utilizado o teste *Suissa-Shuster Z-pooled*, e os intervalos de confiança (IC) de 95% da diferença de risco foram produzidos utilizando o método de *Chan e Zhang*. Para os parâmetros contínuos, o efeito foi avaliado por um teste de classificação de *Wilcoxon*, em que foram calculadas estimativas modificadas de *Hodges-Lehmann* da diferença mediana e IC de 95%. As análises dos parâmetros secundários e de outros parâmetros que não foram incluídos na estratégia de teste hierárquico foram considerados de natureza exploratória.

Para o conceito de estimando primário aplicado aos *endpoints* primários e secundários, a morte, qualquer utilização de medicação de resgate (ou seja, tratamento padrão de cuidados à escolha do investigador se a gravidade e a progressão da doença piorassem), qualquer utilização de spesolimab sem ocultação no Dia 8, ou qualquer utilização de medicação de resgate antes de observar o *endpoint*, foi considerada uma não resposta.

Para os parâmetros binários, a estratégia de imputação primária dos valores em falta foi a Imputação sem resposta. Para os parâmetros contínuos, os dados em falta foram principalmente imputados utilizando o método da última observação transportada para diante.

Para outros parâmetros de avaliação do efeito de uma dose única aleatória de spesolimab, o tempo até à primeira obtenção de uma resposta foi analisado utilizando os métodos de *Kaplan-Meier*; todos os doentes sem uma resposta antes da morte, qualquer utilização de medicação de resgate, utilização de spesolimab sem ocultação no Dia 8 ou medicação de resgate com spesolimab foram censurados à Semana 12 (Dia 99). Para os outros parâmetros binários, os resumos descritivos da obtenção de uma resposta até à Semana 12 basearam-se no parâmetro primário.

A segurança foi analisada com base no conjunto de análise de segurança (SAF). Todos os dados de segurança neste estudo foram resumidos de forma descritiva.

Não foi efetuada qualquer análise interina.

Resultados

Foram selecionados 85 doentes, destes, 53 foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber no Dia 1, uma dose única de spesolimab 900 mg IV (n=35) ou placebo (n=18). Todos os doentes aleatorizados foram tratados e, em nenhum dos doentes, a administração do tratamento de estudo foi interrompida prematuramente. O período de observação planeado foi completado por 49 doentes (92,5%); um total de 4 doentes (spesolimab: 3 doentes [8,6%], placebo: 1 doente [5,6%]) descontinuaram prematuramente o estudo. O abandono pelo doente foi o motivo mais frequente de descontinuação (três doentes no total: spesolimab: dois doentes [5,7%], placebo: um doente [5,6%]); um doente (2,9%) no grupo do spesolimab interrompeu o tratamento por outros motivos. Não se registaram mortes. Um total de 39 doentes (73,6%) continuou no ensaio de extensão aberto.

O fluxo de doentes com a descrição geral do número de participantes em cada fase do estudo, estão no descritas na Figura 2.

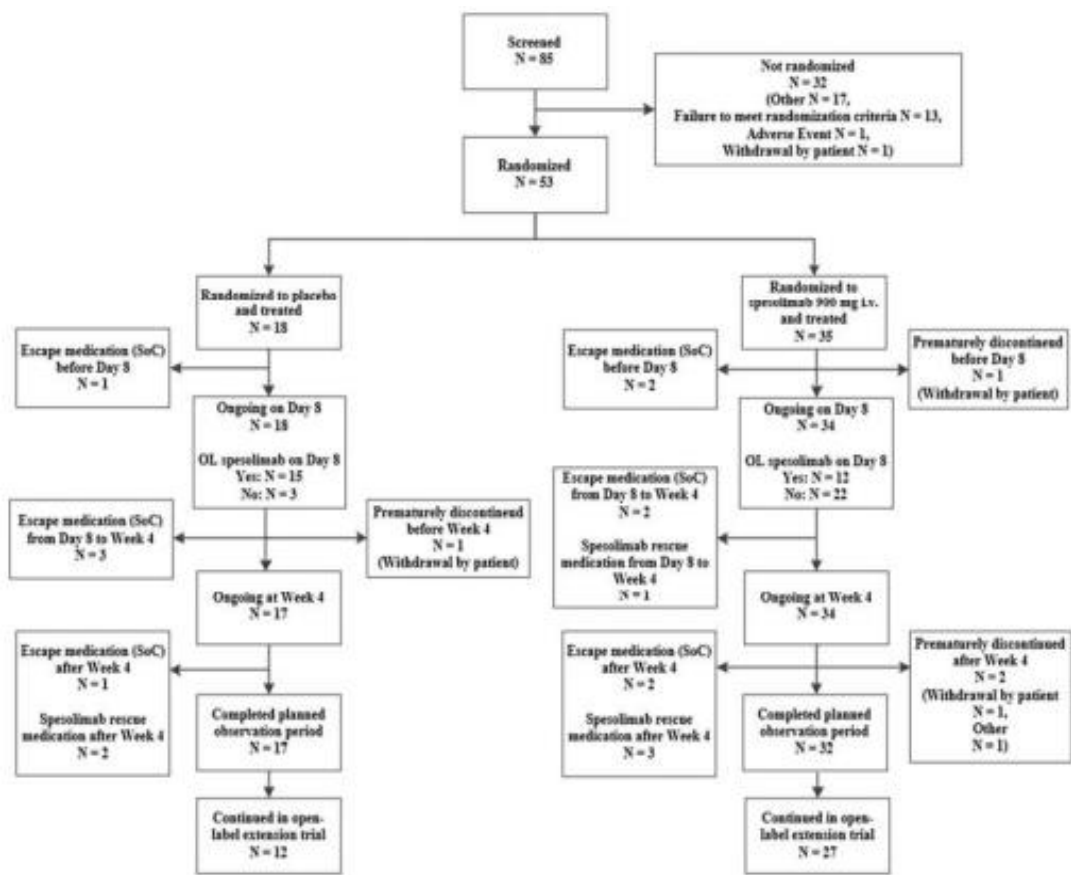


Figura 2. Fluxo de doentes no estudo Effisayil -1

Fonte: Extraído de referência 2

Características basais da população

Em ambos os braços de tratamento, foram aleatorizadas maiores proporções de doentes do sexo feminino (doentes do sexo feminino: spesolimab: 21 doentes [60,0%], placebo: 15 doentes [83,3%]). A média de idade (desvio padrão [DP], total: 43,0 [10,9] anos) foi comparável (spesolimab: 43,2 [12,1] anos, placebo: 42,6 [8,4] anos). Os doentes eram asiáticos (spesolimab: 45,7%, placebo: 72,2%) ou caucasianos (spesolimab: 54,3%, placebo: 27,8%).

Tabela 6. Características demográficas dos doentes incluídos no estudo Effisayil-1

		Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients (N, %)		18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Sex (N, %)	Male	3 (16.7)	14 (40.0)	17 (32.1)
	Female	15 (83.3)	21 (60.0)	36 (67.9)
Race (N, %)	Asian	13 (72.2)	16 (45.7)	29 (54.7)
	White	5 (27.8)	19 (54.3)	24 (45.3)
Ethnicity (N, %)	Not Hispanic or Latino	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Age [years]	Mean (SD)	42.6 (8.4)	43.2 (12.1)	43.0 (10.9)
	Median (min, max)	41.5 (30, 57)	41.0 (21, 69)	41.0 (21, 69)
Age categories (N, %)	<50 years	14 (77.8)	24 (68.6)	38 (71.7)
	50 to <65 years	4 (22.2)	9 (25.7)	13 (24.5)
	≥65 years	0	2 (5.7)	2 (3.8)
Weight [kg]	Mean (SD)	68.75 (26.55)	73.71 (23.95)	72.03 (24.72)
	Median (min, max)	62.90 (36.2, 152.5)	69.30 (47.1, 163.8)	67.00 (36.2, 163.8)
Body mass index [kg/m ²]	Mean (SD)	26.29 (9.62)	27.36 (7.64)	26.99 (8.29)
	Median (min, max)	24.87 (15.7, 53.4)	26.17 (17.4, 54.7)	25.34 (15.7, 54.7)
BMI categories (N, %)	<25 kg/m ²	9 (50.0)	15 (42.9)	24 (45.3)
	25 to <30 kg/m ²	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
	≥30 kg/m ²	3 (16.7)	10 (28.6)	13 (24.5)
Smoking status (N, %)	Never	14 (77.8)	24 (68.6)	38 (71.7)
	Former	2 (11.1)	2 (5.7)	4 (7.5)
	Current	2 (11.1)	9 (25.7)	11 (20.8)
Renal function based on eGFR/CL _{CR} ¹ (N, %)	Normal	16 (88.9)	26 (74.3)	42 (79.2)
	Mild	1 (5.6)	6 (17.1)	7 (13.2)
	Moderate	0	1 (2.9)	1 (1.9)
	Severe	0	0	0
	Missing	1 (5.6)	2 (5.7)	3 (5.7)
Hepatic impairment ² (N, %)	No	18 (100.0)	32 (91.4)	50 (94.3)
	Yes	0	0	0
	Missing	0	3 (8.6)	3 (5.7)

Fonte: Extraído de referência 2

A maioria dos doentes tinha uma pontuação total GPPGA de 3 (spesolimab: 80,0%, placebo: 83,3%) e uma pontuação GPPGA de pustulação de 3 (spesolimab: 45,7%, placebo: 38,9%) ou 4 (spesolimab: 37,1%, placebo: 33,3%). As pontuações médias (DP) na linha de base foram para a pontuação total do GPPASI 27,789 (13,436) no grupo do spesolimab e 24,056 (15,209) no grupo do placebo. As pontuações médias (DP) na linha de base foram para a pontuação VAS da dor 76,4 (16,8) no grupo do spesolimab e 64,6 (27,6) no grupo do placebo, para a pontuação PSS 10,4 (3,6) no grupo do spesolimab e 10,3 (3,1) no grupo do placebo, e para a pontuação FACIT-Fadiga 18,1 (14,2) no grupo do spesolimab e 19,0 (14,9) no grupo do placebo. Um nível de PCR >ULN (>10 mg/L) na linha de base foi registado em 20 doentes (57,1%) no grupo do spesolimab e em 13 doentes (72,2%) no grupo do placebo.

Tabela 7. Características clínicas dos doentes incluídos no estudo Effisayil-1

		Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients (N, %)		18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
GPPGA total score (N, %)	3	15 (83.3)	28 (80.0)	43 (81.1)
	4	3 (16.7)	7 (20.0)	10 (18.9)
GPPGA pustulation subscore (N, %)	2	5 (27.8)	6 (17.1)	11 (20.8)
	3	7 (38.9)	16 (45.7)	23 (43.4)
	4	6 (33.3)	13 (37.1)	19 (35.8)
GPPASI total score				
Mean (SD)		24.056 (15.209)	27.789 (13.436)	26.521 (14.030)
Median (min, max)		20.90 (5.2, 68.8)	27.40 (7.5, 54.2)	27.20 (5.2, 68.8)
GPPASI pustules severity				
Mean (SD)		1.972 (0.826)	2.350 (0.841)	2.222 (0.847)
Median (min, max)		2.125 (0.75, 3.75)	2.250 (1.00, 4.00)	2.250 (0.75, 4.00)
Pain VAS score				
Mean (SD)		64.6 (27.6)	76.4 (16.8)	72.4 (21.6)
Median (min, max)		70.0 (0, 100)	79.8 (20, 100)	77.9 (0, 100)
PSS total score				
Mean (SD)		10.3 (3.1)	10.4 (3.6)	10.4 (3.4)
Median (min, max)		10.5 (2, 16)	11.0 (3, 16)	11.0 (2, 16)
FACIT-Fatigue score				
Mean (SD)		19.0 (14.9)	18.1 (14.2)	18.4 (14.3)
Median (min, max)		18.0 (0, 49)	14.0 (1, 49)	15.0 (0, 49)
DLQI score				
Mean (SD)		19.1 (7.1)	19.6 (7.1)	19.4 (7.0)
Median (min, max)		19.5 (5, 30)	19.5 (2, 30)	19.5 (2, 30)
JDA GPP severity index	Mild (N, %)	5 (27.8)	9 (25.7)	14 (26.4)
	Moderate (N, %)	8 (44.4)	19 (54.3)	27 (50.9)
	Severe (N, %)	4 (22.2)	4 (11.4)	8 (15.1)
	Missing (N, %)	1 (5.6)	3 (8.6)	4 (7.5)
Mean (SD)		8.4 (2.8)	7.9 (3.0)	8.0 (2.9)
Median (min, max)		8.0 (4, 14)	8.0 (2, 14)	8.0 (2, 14)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 8. Características clínicas dos doentes incluídos no estudo Effisayil-1 (flare)

		Placebo N (%)	Spesolimab N (%)	Overall total N (%)
Number of patients		18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Trigger event for flare		<i>N</i> = 18	<i>N</i> = 34	<i>N</i> = 52
Treatment withdrawal		9 (50.0)	11 (31.4)	20 (37.7)
Steroid withdrawal		1 (5.6)	1 (2.9)	2 (3.8)
Stress		1 (5.6)	4 (11.4)	5 (9.4)
Infection		1 (5.6)	1 (2.9)	2 (3.8)
Pregnancy		0	0	0
Other		6 (33.3)	17 (48.6)	23 (43.4)
Symptom and status available		<i>N</i> = 18	<i>N</i> = 34	<i>N</i> = 52
Pustules	Worsened	10 (55.6)	14 (40.0)	24 (45.3)
	Newly appeared	7 (38.9)	17 (48.6)	24 (45.3)
	No change	1 (5.6)	3 (8.6)	4 (7.5)
Erythema	Worsened	11 (61.1)	19 (54.3)	30 (56.6)
	Newly appeared	4 (22.2)	11 (31.4)	15 (28.3)
	No change	3 (16.7)	4 (11.4)	7 (13.2)
Scaling	Worsened	11 (61.1)	16 (45.7)	27 (50.9)
	Newly appeared	3 (16.7)	12 (34.3)	15 (28.3)
	No change	4 (22.2)	6 (17.1)	10 (18.9)
Systemic components	Worsened	8 (44.4)	12 (34.3)	20 (37.7)
	Newly appeared	4 (22.2)	12 (34.3)	16 (30.2)
	No change	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
CRP [mg/dL]		<i>N</i> = 16	<i>N</i> = 31	<i>N</i> = 47
	Mean (SD)	5.181 (6.194)	6.362 (6.508)	5.960 (6.360)
	Median (min, max)	2.555 (0.17, 21.9)	3.840 (0.15, 20.8)	3.240 (0.15, 21.9)
		<i>N</i> = 18	<i>N</i> = 34	<i>N</i> = 52
	<0.3 mg/dL	1 (5.6)	3 (8.6)	4 (7.5)
	0.3 to <7 mg/dL	11 (61.1)	17 (48.6)	28 (52.8)
	≥7 mg/dL	4 (22.2)	11 (31.4)	15 (28.3)
	Unknown	2 (11.1)	3 (8.6)	5 (9.4)

Leukocytes [1/ μ L]		<i>N</i> = 16	<i>N</i> = 32	<i>N</i> = 48
	Mean (SD)	11 345.625 (4154.533)	11 221.250 (3591.049)	11 262.708 (3744.021)
	Median (min, max)	10 950 (5540, 23 000)	10 605 (5970, 19 750)	10 680 (5540, 23 000)
	<10 000/ μ L	<i>N</i> = 18 6 (33.3)	<i>N</i> = 34 14 (40.0)	<i>N</i> = 52 20 (37.7)
	10 000 to <15 000/ μ L	8 (44.4)	14 (40.0)	22 (41.5)
Albumin [g/dL]	$\geq$ 15 000/ μ L	2 (11.1)	4 (11.4)	6 (11.3)
	Unknown	2 (11.1)	2 (5.7)	4 (7.5)
		<i>N</i> = 16	<i>N</i> = 31	<i>N</i> = 47
	Mean (SD)	4.125 (0.373)	4.077 (0.534)	4.094 (0.482)
	Median (min, max)	4.00 (3.5, 4.7)	4.10 (2.8, 5.1)	4.10 (2.8, 5.1)
Temperature [°C]	$\geq$ 3.8 g/dL	<i>N</i> = 18 14 (77.8)	<i>N</i> = 34 23 (65.7)	<i>N</i> = 52 37 (69.8)
	3 to <3.8 g/dL	2 (11.1)	7 (20.0)	9 (17.0)
	<3.0 g/dL	0	1 (2.9)	1 (1.9)
	Unknown	2 (11.1)	3 (8.6)	5 (9.4)
		<i>N</i> = 18	<i>N</i> = 34	<i>N</i> = 52
	<37.5°C	15 (83.3)	23 (65.7)	38 (71.7)
	37.5 to 38.5°C	3 (16.7)	7 (20.0)	10 (18.9)
	>38.5°C	0	4 (11.4)	4 (7.5)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 9. Histórico da PPG dos doentes incluídos no estudo Effisayil-1

	Placebo	Spesolimab	Overall total
Number of patients, N (%)	18 (100.0)	35 (100.0)	53 (100.0)
Time since first diagnosis			
≤1 year, N (%)	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
>1 to ≤5 years, N (%)	3 (16.7)	4 (11.4)	7 (13.2)
>5 to ≤10 years, N (%)	3 (16.7)	4 (11.4)	7 (13.2)
>10 years, N (%)	6 (33.3)	17 (48.6)	23 (43.4)
Diagnosis method to confirm GPP			
Histopathological confirmation, N (%)	2 (11.1)	5 (14.3)	7 (13.2)
Skin biopsy, N (%)	8 (44.4)	12 (34.3)	20 (37.7)
Other, N (%)	8 (44.4)	18 (51.4)	26 (49.1)
Average number of flares per year			
Mean (SD)	3.8 (3.4)	3.3 (3.6)	3.4 (3.5)
Median (min, max)	3.0 (1, 12)	2.0 (0, 14)	2.0 (0, 14)
Time with involved skin/with involved skin with pustules over the last year, N (%)			
<1 week	2 (11.1)	2 (5.7)	4 (7.5)
1-2 weeks	4 (22.2)	7 (20.0)	11 (20.8)
3-4 weeks	4 (22.2)	4 (11.4)	8 (15.1)
5-8 weeks	1 (5.6)	4 (11.4)	5 (9.4)
9-12 weeks	0	2 (5.7)	2 (3.8)
>12 weeks	5 (27.8)	8 (22.9)	13 (24.5)
Missing	2 (11.1)	8 (22.9)	10 (18.9)
Time with completely clear skin over the last year, N (%)			
<1 week	5 (27.8)	8 (22.9)	13 (24.5)
1-2 weeks	1 (5.6)	0	1 (1.9)
3-4 weeks	1 (5.6)	4 (11.4)	5 (9.4)
5-8 weeks	0	2 (5.7)	2 (3.8)
9-12 weeks	2 (11.1)	0	2 (3.8)
>12 weeks	6 (33.3)	10 (28.6)	16 (30.2)
Missing	3 (16.7)	11 (31.4)	14 (26.4)

Fonte: Extraído de referência 2

Eficácia

Todos os doentes foram tratados. Os doentes aleatorizados para spesolimab receberam uma dose média (DP) de 895,1 (20,2) mg no Dia 1. Spesolimab sem ocultação no Dia 8 foi administrado a 27 doentes no total e como medicação de resgate após o Dia 8 a um total de 6 doentes.

No total, 11 doentes receberam medicação de resgate (não spesolimab). O número de doentes com medicação de resgate, spesolimab sem ocultação no Dia 8, ou medicação de resgate com spesolimab após o Dia 8 (para tratar uma segunda crise de PPG) por grupo de tratamento e por período de ensaio, apresenta-se na Tabela 10.

Tabela 10. Utilização de medicação de resgate (padrão de cuidados à discrição do investigador), spesolimab sem ocultação no Dia 8, e medicação de resgate com spesolimab (após o Dia 8) - estudo Effisayil-1

		Placebo	Spesolimab
Number of patients, N (%)		18 (100.0)	35 (100.0)
Before Week 1	Use of escape medication	1 (5.6)	2 (5.7)
Before Week 4	Open-label spesolimab on Day 8	15 (83.3)	12 (34.3)
	Use of escape medication	4 (22.2)	4 (11.4)
	Use of spesolimab rescue medication	0	1 (2.9)
	Total (any of the above)	16 (88.9)	15 (42.9)
Within treatment phase (including before Week 4)	Use of escape medication	5 (27.8)	6 (17.1)
	Use of spesolimab rescue medication	2 (11.1)	4 (11.4)

Fonte: Extraído de referência 2

No geral, 13 doentes (24,5%) tiveram desvios importantes do protocolo (spesolimab: 25,7%, placebo: 22,2%); destes, 12 doentes (22,6%) utilizaram medicamentos proibidos (spesolimab: 22,9%, placebo: 22,2%), que não para o tratamento do agravamento da doença. Um doente do grupo do spesolimab foi excluído do conjunto por protocolo devido a um desvio de protocolo importante.

Mortalidade

Não se registaram mortes em nenhum dos braços de tratamento do estudo.

Melhoria da qualidade de vida por escala validada

Relativamente à diferença na pontuação da escala VAS para a dor na Semana 4 face ao basal, no braço spesolimab verificou-se uma diminuição na mediana da diferença de pontuação na escala *Pain VAS*, sendo indicativa de uma diminuição da dor. No Dia 8 verificou-se uma redução na mediana da alteração absoluta desde o basal na pontuação da escala *Pain VAS* (-21,3 para spesolimab e -17,4 para placebo).

No Dia 8 observou-se uma redução na mediana da alteração absoluta desde o basal na pontuação da escala PSS (-4,0 para spesolimab e -2,0 para placebo). Verificou-se uma diminuição na mediana da diferença de pontuação na escala PSS, na Semana 4 face ao basal, nos doentes do braço spesolimab, indicando uma melhoria dos sintomas cutâneos.

Os doentes do braço spesolimab registaram um aumento na mediana da diferença de pontuação na escala FACIT na Semana 4, relativamente ao basal, sendo indicativa de melhoria nos sintomas de fadiga.

No braço do placebo, na Semana 4, a maioria dos doentes (89%, n=16/18) foi classificada como “não respondedores” devido à necessidade de administração de outras terapêuticas de resgate, de spesolimab no Dia 8 ou de medicação de resgate com spesolimab antes da Semana 4. Consequentemente, não é possível determinar a diferença absoluta entre os braços de tratamento através de qualquer uma das escalas (*Pain VAS*, *PSS* e *FACIT*), na Semana 4.

Hospitalização por complicações

O estudo não incluiu indicadores relevantes que permitissem obter dados comparativos para esta medida de eficácia.

Pele limpa ou quase limpa por escala validada

A evolução dos sintomas cutâneos dos episódios de exacerbação da PPG, nomeadamente a limpeza da pele e a gravidade cutânea das lesões foram avaliadas através de duas escalas validadas, nomeadamente a escala GPPGA e a escala GPPASI.

O indicador primário de eficácia do estudo foi a obtenção de pontuação 0 (ausência de pústulas visíveis) na componente de pustulação da escala GPPGA, uma semana após tratamento com spesolimab. No final da Semana 1, apresentavam uma pontuação de 0 na componente de pustulação da escala GPPGA (ausência de pústulas visíveis) 54% (n=19/35) dos doentes no braço spesolimab e 6% no braço placebo (n=1/18), diferença de risco de 49% (IC95% 21,5 a 67,2; p<0,001), clínica e estatisticamente significativa.

O indicador secundário, principal, foi a proporção de doentes com pontuação total GPPGA de 0 ou 1. Na totalidade, 43% (n=15/35) dos doentes do braço spesolimab e 11% (n=2/18) dos doentes no braço placebo obtiveram uma pontuação total na escala GPPGA de 0 ou 1, indicador de pele limpa ou quase limpa, diferença de risco de 32% (IC95% 2,2 a 52,7; p=0,0118).

Na Semana 4, avaliaram-se a maioria das medidas secundárias do estudo. Na Semana 4 verificou-se ainda, uma pontuação total igual a 0 ou 1 na escala GPPGA numa proporção mais elevada de doentes no braço spesolimab relativamente ao braço placebo, medida de avaliação exploratória, respetivamente 49% (n=17/35) *versus* 11% (n=2/18). A diferença de risco foi consistente com a análise primário da pontuação total igual a 1 na escala GPPGA na Semana 1, e favorável ao tratamento com spesolimab (p=0,0056).

A proporção de doentes que atingiram uma pontuação na componente de pustulação da escala GPPGA de 0 na Semana 4, medida de avaliação exploratória, foi de 51% no grupo spesolimab e 11% no grupo placebo. O risco foi favorável ao spesolimab com significado estatístico (p=0,0033).

Destacar que devido ao desenho do estudo, 15 doentes (42,9%) no grupo spesolimab e 16 (88,9%) no grupo placebo tinham recebido medicação de escape ou spesolimab não randomizado até a Semana 4, com base no

agravamento, resposta insuficiente ou não resposta, ou seja, uma grande proporção de doentes em ambos os braços havia sido tratada como não respondedor na Semana 4.

A proporção de doentes com GPPASI 75 na Semana 4, foi superior no braço spesolimab (46%, n=16/35), relativamente ao braço placebo (11%, n=2/18), traduzindo-se numa diferença de risco de 35%: (IC95% 5,8 a 55,4; p=0,0081), com significado estatístico.

A proporção de doentes com GPPASI 50 nas Semanas 1 e 4, medida exploratória, foi numericamente superior no braço spesolimab relativamente ao braço placebo, numa tendência positiva favorecendo o tratamento com spesolimab na Semana 1 (p=0,1897) e com significado estatístico na Semana 4 (p=0,0026).

Na Semana 1, a pontuação total da escala GPPASI diminuiu no grupo de spesolimab em comparação com o valor basal, enquanto no grupo placebo não foi observada qualquer alteração.

Na Semana 4, a mediana da diferença na pontuação total da escala GPPASI relativamente ao início do estudo manteve-se numericamente superior no grupo spesolimab relativamente ao placebo, favorecendo o tratamento ativo (p=0,0049). No grupo placebo, a maioria dos doentes foram classificados como não respondedores na Semana 4, pelo que não foi possível determinar a evolução neste braço.

Melhoria da dor por escala validada

No braço de tratamento com spesolimab verificou-se uma diminuição na mediana da diferença de pontuação na escala de dor VAS na Semana 4 relativamente ao início do estudo, sendo indicativa de uma diminuição da dor. Já no braço do placebo, a maioria dos doentes (89%, n=16/18) foi classificada como “não respondedores” devido à necessidade de administração de outras terapêuticas de resgate, de spesolimab no Dia 8 ou de medicação de resgate com spesolimab antes da Semana 4. Consequentemente, não é possível determinar a diferença absoluta entre os braços de tratamento através desta escala, na Semana 4.

Duração de sintomas na exacerbação

A probabilidade estimada de obtenção de pontuação 0 na componente de pustulação da escala GPPGA foi superior no braço spesolimab em comparação com placebo, com diferença após a aleatorização, mantendo-se durante todo o ensaio (medida exploratória).

Os doentes no grupo spesolimab atingiram a resposta precocemente, com início no Dia 2 e com uma probabilidade de 60,0% no Dia 8. No grupo placebo, a probabilidade de atingir a resposta foi de 5,6% no Dia 8 e 11,1% na Semana 2. No braço spesolimab foi necessária uma mediana de 7 dias até obtenção da resposta e não calculável no braço placebo.

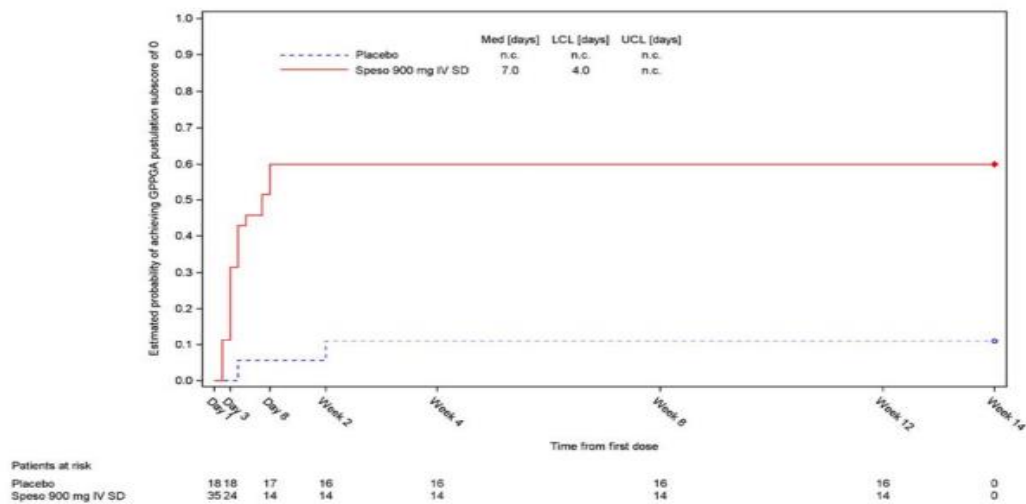


Figura 3. Tempo até à obtenção de pontuação 0 na componente de pustulação da escala GPPGA nos braços de tratamento spesolimab e placebo - estudo Effisayil -1 (Fonte: Extraído de referência 2)

A separação da probabilidade estimada para obtenção de pontuação total 0 ou 1 na escala GPPGA entre spesolimab e placebo iniciou-se após a aleatorização e foi mantida durante todo o ensaio. Os doentes no grupo spesolimab atingiram a resposta precocemente, começando no Dia 3 com uma probabilidade máxima de 57,1% após a Semana 8 até à Semana 12 (medida exploratória). No grupo placebo, a probabilidade máxima de atingir uma resposta foi de 11,1% a partir do Dia 8. No braço spesolimab foi necessária uma mediana de 14 dias até obtenção da resposta e não calculável no braço placebo.

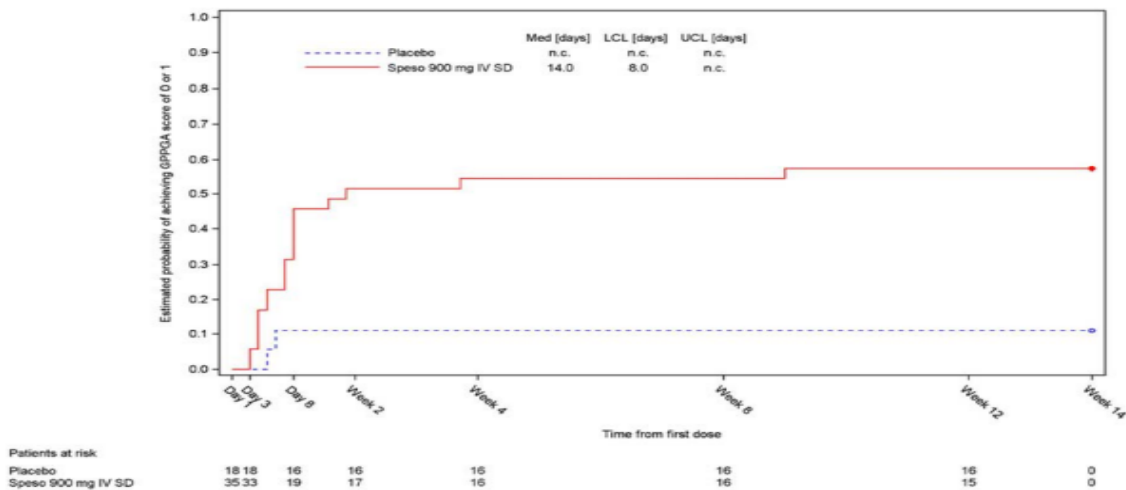


Figura 4. Tempo até à obtenção de pontuação 0 ou 1 na escala de GPPGA nos braços de tratamento spesolimab e placebo - estudo Effisayil -1

Fonte: Extraído de referência 2

O sumário dos resultados para a medida de resultado primária e medidas secundárias testadas, com base no procedimento hierárquico do estudo, apresentam-se na Tabela 11.

Tabela 11. Resultados para a medida de resultado primária e medidas secundárias, testadas com base no procedimento hierárquico - estudo Effisayil-1

		Comparison to placebo				
	n/N	(95% CI) ¹	Risk difference	(95% CI) ²	p-value ³	
Primary endpoint: Proportion of patients with a GPPGA pustulation subscore of 0 at Week 1						
Placebo	1/18	0.056 (0.010, 0.258)				
Spesolimab	19/35	0.543 (0.382, 0.695)	0.487	(0.215, 0.672)	0.0004	
Key secondary endpoint: Proportion of patients with a GPPGA total score of 0 or 1 at Week 1						
Placebo	2/18	0.111 (0.031, 0.328)				
Spesolimab	15/35	0.429 (0.280, 0.591)	0.317	(0.022, 0.527)	0.0118	
Secondary endpoint: Proportion of patients with a GPPASI 75 at Week 4						
Placebo	2/18	0.111 (0.031, 0.328)				
Spesolimab	16/35	0.457 (0.305, 0.618)	0.346	(0.058, 0.554)	0.0081	
Failures		Comparison to placebo				
	n/N	(%)	Median (Q1, Q3)	Estimate of difference (median) ⁴	(95% CI) ⁴	p-value ⁵
Secondary endpoint: Change from baseline in Pain VAS score at Week 4						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	-22.45 (-70.41, NR)	NC	NC	0.0012
Secondary endpoint: Change from baseline in PSS score at Week 4						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	-2.00 (-9.00, NR)	NC	NC	0.0044
Secondary endpoint: Change from baseline in FACIT-Fatigue score at Week 4						
Placebo	16/18	(88.9)	NR			
Spesolimab	15/35	(42.9)	3.00 (NR, 30.00)	NC	NC	0.0012

NC = not calculable, NR = non-response

¹ Calculated using the method of Wilson

² Calculated using the method of Chan and Zhang

³ Calculated using Suissa-Shuster Z-pooled test (1-sided p-value)

⁴ By modified Hodges-Lehmann method

⁵ Based on Wilcoxon rank testing (1-sided p-value)

NC = not calculable, NR = non-response

¹ Calculated using the method of Wilson

² Calculated using the method of Chan and Zhang

³ Calculated using Suissa-Shuster Z-pooled test (1-sided p-value)

⁴ By modified Hodges-Lehmann method

⁵ Based on Wilcoxon rank testing (1-sided p-value)

Fonte: Extraído de referência 2

O efeito de spesolimab, nas manifestações sistémicas da PPG, demonstrou reduções significativas, quer na PCR, quer na contagem de neutrófilos. Após a administração de spesolimab, o nível mediano da PCR normalizou no prazo de 2 semanas, enquanto a mediana da contagem de neutrófilos normalizou no prazo de 1 semana, para os doentes que apresentavam estes marcadores elevados no basal, efeito mantido até à Semana 12.

Segurança

Foram considerados para as análises de segurança a totalidade dos doentes alocados a cada um dos braços de tratamento, ou seja, 35 no braço spesolimab e 18 no braço placebo.

As proporções e taxas de incidência de doentes com qualquer evento adverso (EA), bem como EA graves e relacionados com o tratamento de estudo, definidos pelo investigador, foram comparáveis entre braços durante a Semana 1 (ou seja, após uma dose do tratamento de estudo).

Mortalidade associada ao tratamento

Não foram reportadas mortes durante o estudo.

Eventos adversos graves

Foram classificados como eventos adversos graves (grau 3), os EA de dois doentes no grupo placebo (11,1%) e seis doentes no grupo spesolimab (17,1%). Foram notificados acontecimentos adversos muito graves em três doentes no grupo placebo (16,7%) e em cinco doentes no grupo spesolimab (14,3%).

Eventos adversos

Cerca de dois terços dos doentes notificaram qualquer EA (placebo: 12 doentes, 66,7%; spesolimab: 27 doentes, 77,1%) e em um terço dos doentes os EA foram relacionados, pelo investigador, com o tratamento de estudo (placebo: 6 doentes, 33,3%; spesolimab: 12 doentes, 34,3%). A maioria dos EA foram ligeiros (*Rheumatology Common Toxicity Criteria* (RCTC) grau 1) ou moderados (grau 2).

Após a Semana 1, a maioria dos doentes do grupo placebo e um terço dos doentes do grupo spesolimab, receberam spesolimab sem ocultação no Dia 8 ou medicação de resgate com spesolimab mais tarde e foram censurados para a análise subsequente de EA da Semana 12. Consequentemente, a proporção de doentes com EA na Semana 12 foi numericamente menor no grupo placebo do que no grupo spesolimab. No entanto, as taxas de incidentes de EA, ajustadas ao tempo, no grupo de tratamento com spesolimab foram menores na Semana 12 do que em ambos os grupos de tratamento no final da Semana 1.

No grupo do spesolimab, as proporções de doentes com qualquer um dos EA mais comuns permaneceram inalteradas ou aumentaram ligeiramente, enquanto as taxas de incidência ajustadas pelo tempo diminuíram acentuadamente da Semana 1 para a Semana 12.

Da mesma forma, as frequências globais de EA (até à Semana 12) no grupo spesolimab foram comparáveis para os doentes após a primeira dose de spesolimab no Dia 1 e após até 3 doses de spesolimab (incluindo o fármaco sem ocultação no Dia 8 e/ou o spesolimab de resgate posteriormente). Para os EA mais comuns, as frequências e as respetivas taxas de incidência ajustadas ao tempo permaneceram inalteradas com o aumento da exposição (até 3 doses).

Tabela 12. Resumo geral dos EA – População SAS – estudo Effisayil -1

Treatment period: Initial randomization:	Prior to non-randomized spesolimab (double-blind period)				Post open-label spesolimab (Day 8)				Post any spesolimab					
	Placebo		Spesolimab		Placebo		Spesolimab		Placebo		Spesolimab		Total	
	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs	N (%)	Rate/ 100 Pt-yrs
Number of patients	18 (100.0)		35 (100.0)		15 (100.0)		12 (100.0)		16 (100.0)		35 (100.0)		51 (100.0)	
Time at risk (Pt-yrs)	0.9		5.6		3.7		2.6		4.2		8.9		13.0	
Patients with any AE	13 (72.2)	3083	29 (82.9)	2391	13 (86.7)	1253	10 (83.3)	736	15 (93.8)	1434	32 (91.4)	2189	47 (92.2)	1874
Patients with severe AEs (RCTC grade 3 or 4)	2 (11.1)	257	7 (20.0)	143	2 (13.3)	64	3 (25.0)	128	2 (12.5)	56	9 (25.7)	125	11 (21.6)	102
Patients with investigator- assessed drug-related AEs	6 (33.3)	1211	17 (48.6)	571	8 (53.3)	387	6 (50.0)	295	9 (56.3)	406	23 (65.7)	515	32 (62.7)	479
Patients with investigator defined AESIs	0	0	1 (2.9)	19	1 (6.7)	28	0	0	1 (6.3)	25	1 (2.9)	12	2 (3.9)	16
Patients with SAEs	3 (16.7)	390	6 (17.1)	130	3 (20.0)	105	3 (25.0)	131	4 (25.0)	133	9 (25.7)	124	13 (25.5)	127
Resulted in death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Was life-threatening	0	0	1 (2.9)	18	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	12	1 (2.0)	8
Required or prolonged hospitalization	3 (16.7)	390	6 (17.1)	130	3 (20.0)	105	2 (16.7)	85	4 (25.0)	133	8 (22.9)	110	12 (23.5)	116
Other medically important	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	40	0	0	1 (2.9)	11	1 (2.0)	8

Prior to non-randomized spesolimab: Patients were censored if they received open-label spesolimab on Day 8 or spesolimab as rescue treatment later. For patients who did not receive non-randomized spesolimab, events are included until Day 113, EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

Post open-label spesolimab: Including only patients who received open-label spesolimab on Day 8: events are included until rescue treatment with spesolimab, Day 120 (i.e. including a 16-week residual effect period after open-label spesolimab treatment on Day 8), EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

Post any spesolimab: Including only patients who received any spesolimab verum (double-blind or non-randomized): events are included until 16 weeks after last spesolimab administration, EoS, or treatment in the extension trial, whichever was earlier.

Fonte: Extraído de referência 2

Infeções/Infestações

As frequências e taxas de incidência de infecções foram mais baixas no grupo placebo do que no grupo spesolimab, mas nenhum evento foi notificado em mais de dois doentes no total. Todas as infecções foram categorizadas como de intensidade leve ou moderada e 1 evento (infecção do trato urinário) no grupo spesolimab foi relatado como grave.

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴ e Comparação indireta (ITC)³

Na ausência de evidência direta que permitisse a comparação de spesolimab com os comparadores inicialmente definidos pela CATS, foi desenvolvida uma revisão sistemática da literatura (RSL) abrangente, com o objetivo de identificar potenciais coortes de doentes com episódios de exacerbação de PPG e que tenham sido tratados com qualquer dos fármacos utilizados no tratamento da PPG, por forma a realizar uma potencial comparação indireta de tratamentos (ITC) entre spesolimab e estes fármacos (terapêutica sistémica não biológica [ex: metotrexato, ciclosporina, retinóides, corticosteroides sistémicos]; terapêutica sistémica biológica [ex:

adalimumab, ixecizumab, secucinumab, brodalumab, guselcumab, tildracizumab, risancizumab, ustecinumab]]).

Revisão sistemática da literatura (RSL)⁴

A pesquisa foi realizada em publicações desde o ano 2000 até 12 de abril de 2023, em diversas bases de dados (Medline, Embase e bases de dados da Medline In-Process usando a plataforma OVID), bem como em fontes de literatura cinzenta. Foi considerada evidência publicada de RCTs, dados de vida real e estudos observacionais, conforme indicado na Tabela 13.

Tabela 13. Estratégia de pesquisa na plataforma OVID Medline e Embasse (RSL)

Criteria		Search term(s)
Indication		Generalized pustular psoriasis.mp. Pustular psoriasis.mp.
Study type	RCT	(random* controlled trial or controlled clinical trial).pt.
	RWE/EHR	("real world" or "electronic medical record*" or "electronic health record" or EHR or EMR).ti,ab.
Observational study including registry studies		(register* or registry or prospective* or survey or (cohort adj (study or studies)) or Cohort analy\$ or (observational adj (study or studies)) or longitudinal or retrospective*).ti,ab.
Clinical trial		(Clinical Trial, Phase I or Clinical Trial, Phase II or Clinical Trial, Phase III or Clinical Trial, Phase IV).pt. (phase 1 or phase 2 or phase 3 or phase 4).ti,ab.
Cohort study or case series		("cohort studies" or "case-control studies" or "comparative study").pt. or "cohort".tw. or "compared".tw. or "groups".tw. or "case control".pt. or "multivariate".tw. case series.ti,ab. or case series.pt.

Fonte: Extraído de referência 3

Critérios de inclusão e exclusão da RSL

Os critérios de inclusão e exclusão de estudos na RSL basearam-se na metodologia PICO.

Tabela 14. Critérios de inclusão dos estudos na RSL (PICO)

PICOT(S) criteria		Eligibility criteria
Population	Sex	Male/female
	Age range	18-75
	Diagnosis	Diagnosed with generalized pustular psoriasis (documented history of GPP per ERASPEN criteria, GPPGA score 0 to 1 at screening)
Intervention		Spesolimab
Comparator		Infliximab or ixekizumab or secukinumab or risankizumab or guselkumab or adalimumab or brodalumab or ustekinumab or gevokizumab or imsidolimab or certolizumab pegol or etanercept or acitretin or dapsone or methotrexate or cyclosporin or other pharmacological interventions currently used for the treatment of GPP, including off-label use
Outcome(s)		GPPASI (Δ baseline) @ weeks 1 & 4 GPPASI 75 @ week 4 GPPASI 50 @ weeks 1 & 4

Tabela 14. Critérios de inclusão dos estudos na RSL (PICO) (continuação)

	GPPGA @ weeks 1 & 4 GPPGA pustulation sub-score @ weeks 1 & 4 PSS (Δ baseline) @ week 4 VAS (Δ baseline) @ week 4 FACIT-fatigue (Δ baseline) @ week 4 DLQI up to 12 weeks
Time	2000 – present
Study design	RCT Observational study (including registry studies) Case series

Fonte: Extraído de referência 3

Seleção de estudos

A seleção de estudos teve uma primeira fase de revisão de títulos e abstracts por dois investigadores independentes, comparativamente com os critérios pré-definidos. Os artigos não excluídos foram revistos (*full text*) por dois investigadores independentes na segunda fase. Se não existisse consenso, um terceiro investigador era envolvido.

Análise de exequibilidade da ITC

A RSL das bases de dados de publicações revistas por pares (OVID *Medline* e *Embase*) retornou no total 736 referências, das quais foram removidos duplicados e referências sem interesse, resultando em 31 referências elegíveis para a avaliação da viabilidade de realizar uma ITC.

A avaliação para a inclusão dos estudos numa ITC levou à exclusão de 30 artigos devido à discrepância entre os *outcomes* dos estudos, à ausência de medidas objetivas de avaliação dos resultados e à dimensão da amostra. A pesquisa na literatura cinzenta permitiu a identificação de 201 citações, tendo sido excluídas 197 referências por se tratar de duplicados, reportes de um único caso e estudos com foco genético ou molecular. Assim, foram avaliadas 4 referências quando à possibilidade de integrar a ITC.

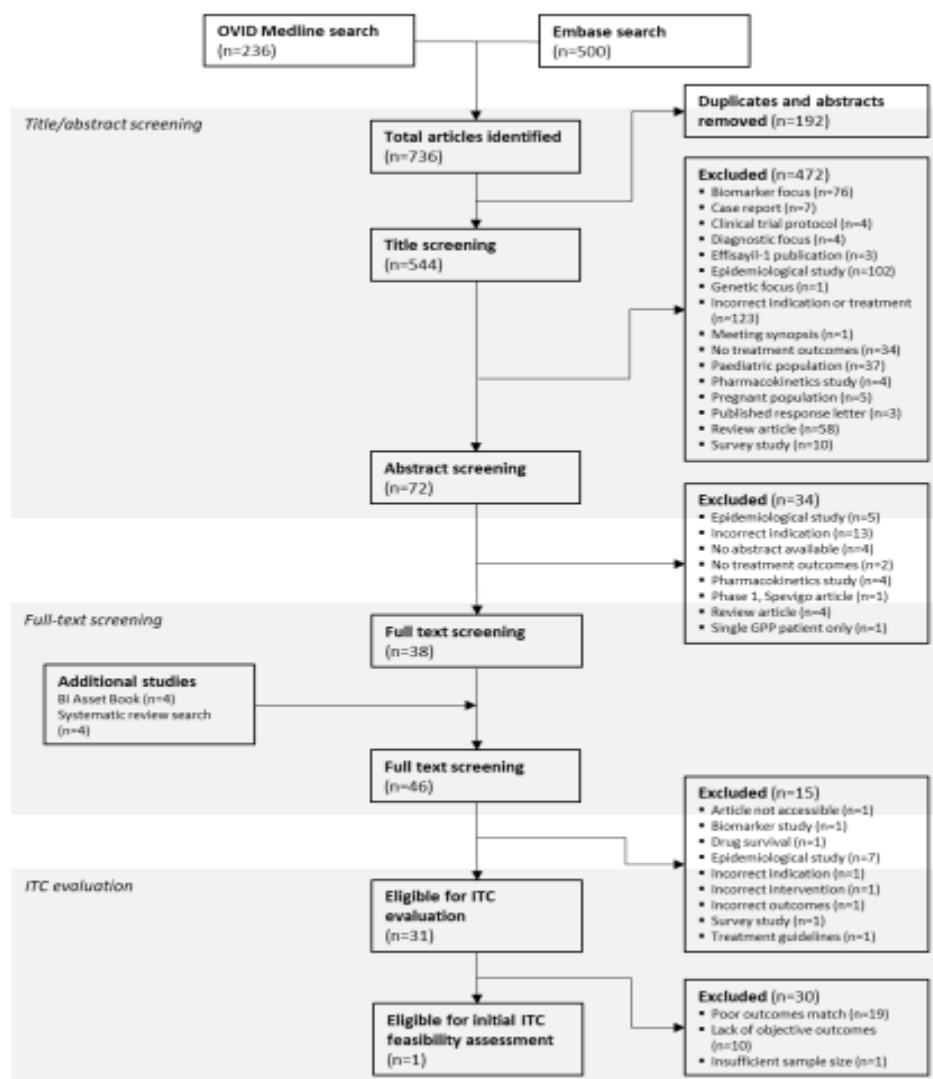


Figura 5. Diagrama de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática e na análise de exequibilidade da ITC

Fonte: Extraído de referência 3

Da totalidade de referências analisadas na fase seguinte (n=35), foram excluídas 33 referências devido à ausência de indicadores de interesse, ausência de indicadores avaliados de forma objetiva e à insuficiência do tamanho da amostra.

A população de estudo correspondeu aos critérios de inclusão, relativos ao sexo e idade, em 24 dos 31 estudos potenciais (77%), enquanto 8 estudos (26%) apenas correspondeu parcialmente. Entre estes, um estudo (4%) não especificou a faixa etária dos doentes, cinco estudos (19%) incluíram doentes apenas um sexo e dois estudos (8%) incluíram doentes que excederam o limite de idade.

Todos os 31 potenciais estudos incluíram intervenções apropriadas. O infliximab foi a intervenção mais estudada (8 estudos, 26%), seguido pelo ixecizumab (7 estudos, 23%), etanercept e secucinumab (3 estudos

cada, 10%), acitretina e guselcumab (2 estudos cada, 6%) e um estudo cada (3%) para risancizumab, adalimumab, brodalumab, ustecinumab, gevocizumab, dapsona e metotrexato. Um estudo avaliou ixecizumab e secucinumab, enquanto um outro avaliou múltiplas intervenções, incluindo risancizumab, tildracizumab, secucinumab, brodalumab e ixecizumab.

Dos 31 estudos, catorze (45%) coincidiram em pelo menos uma medida de resultado do estudo. Em doze desses estudos (39%), a medida similar foi apenas a pontuação na escala DLQI de qualidade de vida. Correspondências moderadamente similares foram encontradas em 21 estudos (68%). Um estudo utilizou as escalas GPPASI e GPPGA como medidas de resultado de eficácia, mas os períodos de seguimento foram diferentes dos do estudo Effisyil-1. Dez estudos (32%) não avaliaram as medidas de resultado definidas para pesquisa, existindo ainda imprecisão relativamente às medidas avaliadas entre a maioria dos estudos considerados. Nenhum dos estudos identificados correspondeu ao estudo Effisyil-1 relativamente a medidas de resultado avaliadas, duração e períodos de avaliação.

No que concerne ao desenho do estudo, dezoito (58%) eram estudos de coorte, de braço único, sem grupo comparador, e doze (39%) séries de casos. Apenas um estudo (3%) era randomizado e controlado.

Tabela 15. Estudos excluídos da ITC e respetiva justificação (Fonte: Extraído de referência 3)

Author	Treatment	Reason for exclusion
Avallone 2023	Multiple	Poor matching of outcomes
El-Reshaid 2019	Cyclosporine A	Poor matching of outcomes
Haustein 2000	Metotrxate	Lack of objective outcomes
Sheu 2015	Dapsone	Lack of objective outcome measures
Yu 2020	Acitretin	Lack of objective outcomes
Cohen Barak 2015	Etanercept	10 patients, 1 with GPP. Rejected based on lack of objective outcomes and sample size
Esposito 2008	Etanercept	Authors report using "Psoriasis Area and Severity Index (PASI) modified for pustular psoriasis manifestations". Rejected based on poor matching of outcomes and follow-up periods.
Golriz 2006	Etanercept	8 patients, 1 with GPP. Rejected based on lack of objective outcomes and sample size
Okubo 2022	Certolizumab pegol	Poor matching outcomes
Mansouri 2015	Gevokizumab	Insufficient sample size
Arakawa 2016	Ustekinumab	Lack of objective outcomes
Yamasaki 2017	Brodalumab	Poor matching of outcomes
Morita 2018	Adalimumab	Poor matching of outcomes
Ruiz-Villaverde 2021	Guselkumab	Poor matching of outcomes and sample size limitations
Sano 2018	Guselkumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Suleiman 2019	Risankizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Ohata 2020	Secukinumab	Poor matching of outcomes and sample size limitations
Wilsmann-theis 2018	Secukinumab	7 patients total: 1 patient treated with ixekizumab. Rejected based on poor matching of outcomes.
Imafuku 2016	Secukinumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Morita 2022a	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Honma 2020	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Nagata 2020	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Ohata 2020	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and insufficient sample size
Okubo 2019	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Saeki 2017	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Saeki 2015	Ixekizumab	Poor matching of outcomes and follow-up periods
Morita 2022b	Infliximab	Study focus is on drug survival. Rejected based on poor matching of outcomes and follow-up period.
Kolt-Kaminska 2021	Infliximab	Lack of objective outcomes
Torii 2017	Infliximab	Poor matching of outcomes and follow-up period
Torii 2016	Infliximab	Poor matching of outcomes and follow-up period
Kim 2014	Infliximab	Lack of objective outcomes
Routhouska 2008	Infliximab	Lack of objective outcome measures
Poulalhon 2006	Infliximab	3/28 pts diagnosed with GPP. Rejected based on lack of objective outcomes for GPP pts
Trent 2004	Infliximab	Lack of objective outcomes

As referências analisadas baseiam-se em resultados de pequenos ensaios de braço único de psoríase vulgar (PV) e não especificamente concebidos para PPG ou especificamente para o tratamento das crises agudas de PPG ou na sua prevenção.

Consequentemente, foram identificadas neste processo duas referências que cumpriram os vários critérios de inclusão na ITC.

Tabela 16. Comparação dos critérios PICO do estudo Effisayil-1 versus os dois potenciais estudos comparadores

PICOT(S) Criteria	Effisayil™ 1	Lu et al. (2022)	NCT03619902 (Khanskaya, PI)
Population	Male/female 18-75	Male/female 20-65	Male/female 18-75
Intervention	Spesolimab (n=35)	Acitretin (n=40)	Imsidolimab (n=8)
Comparator	Placebo (n=18)	Methotrexate (n=14)	None
Outcome(s)	GPPASI (Δ baseline) @ wks 1 & 4	GPPASI 90 @ wks 4, 8, 12, 16, 24, 36, 44, 52	
	GPPASI 75 @ wks 4	GPPASI 75 @ wks 4, 8, 12, 16, 24, 36, 44, 52	
	GPPASI 50 @ wks 1 & 4	GPPASI 50 @ wks 4, 8, 12, 16, 24, 36, 44, 52	
	GPPGA @ wks 1 & 4		GPPGA @ wks 1, 4 & 16
	GPPGA pustulation sub-score @ wks 1 & 4		
	PSS (Δ baseline) @ wk 4		
	VAS (Δ baseline) @ wk 4		
	FACIT-fatigue (Δ baseline) @ wk 4		
	DLQI up to wk 12	DLQI @ wks 4, 8, 12, 16, 24, 36, 44, 52	DLQI @ wks 1, 4, 16
		BSA @ wks 4, 8, 12, 16, 24, 36, 44, 52	
			mJDA-SI @ wks 1, 4, 16
			CGI @ wks 1, 4, 16
Time	2000 – present	2022	2019-2021
Study Design	RCT	RCT	Single arm

Fonte: Extraído de referência 3

A conclusão dos autores é que os dois estudos apresentados apresentam limitações importantes, não sendo possível identificar e estabelecer semelhanças suficientes entre a coorte estudada no ensaio Effisayil-1 e os outros estudos, existindo ainda questões metodológicas que afetam a evidência, resultando na impossibilidade de estabelecer uma comparação indireta.

Não são, assim, apresentados dados comparativos entre spesolimab e os comparadores definidos pela CATS, para a avaliação nesta indicação.

Adequabilidade dos comparadores

A Comissão discutiu a seleção dos comparadores. A Comissão considera que um comparador definido inicialmente na matriz de avaliação, pode ser considerado durante a avaliação como não adequado, se esse comparador cumprir, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a

comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício do comparador ser muito limitada; 3. o comparador ser considerado pelos especialistas médicos como pouco eficaz. Assim, uma vez que se constatou, durante a avaliação, que os comparadores utilizados para esta avaliação cumprem cumulativamente estes três critérios, a Comissão concluiu que, embora sejam habitualmente utilizados na prática clínica, não são considerados comparadores adequados, assumindo como comparador no PICO os “melhores cuidados de suporte”.

Assim, o estudo Effisayil-1 foi considerado relevante para a presente avaliação.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de spesolimab foi depois analisado para cada medida de resultado.

Tabela 17. Benefício adicional por medida de resultado

Medida de resultado	Pontuação	Intervenção	Comparador	Benefício adicional	Motivo/Obs.
Mortalidade	9	Spesolimab	Placebo	Não provado	Sem eventos
Melhoria da qualidade de vida por escala validada	9	Spesolimab	Placebo	Não provado	Não foi possível determinar
Melhoria da dor por escala validada	8	Spesolimab	Placebo	Não provado	Não foi possível determinar
Duração de sintomas na exacerbação	8	Spesolimab	Placebo	Não provado	Não foi possível determinar
Hospitalização por complicações	7	Spesolimab	Placebo	Não provado	Não avaliado
Pele limpa ou quase limpa por escala validada	6	Spesolimab	Placebo	Demonstrado	Com significado estatístico
Mortalidade associada ao tratamento	9	Spesolimab	Placebo	Não provado	Sem eventos
Eventos adversos graves	8	Spesolimab	Placebo	Não provado	Taxas semelhantes de EA
Eventos adversos	6	Spesolimab	Placebo	Não provado	Taxas semelhantes de EA
Infeções/Infestações	6	Spesolimab	Placebo	Não provado	Taxas semelhantes de EA

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para a Pele limpa ou quase limpa por escala validada, e como baixa para todas as outras medidas de resultado.

A qualidade global da evidência foi classificada como baixa. Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Isto significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 18. Avaliação de certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistênci a	Certeza da evidência	Nº de estudos
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Melhoria da qualidade de vida por escala validada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Melhoria da dor por escala validada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Duração de sintomas na exacerbação	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Hospitalização por complicações	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	NA	NA	NA	-	-
Pele limpa ou quase limpa por escala validada	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Infeções/Infestações	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Mortalidade associada ao tratamento	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não*	Sim	Não**	NA	Baixa	1

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Analisou-se o benefício adicional de spesolimab no “tratamento em monoterapia de exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG) em doentes adultos.”

Os critérios de avaliação inicialmente definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de spesolimab na população de: Doentes adultos com exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG), em que a intervenção era spesolimab e os comparadores, terapêutica sistémica não biológica [ex: metotrexato, ciclosporina, retinóides, corticosteroides sistémicos]; terapêutica sistémica biológica [ex: adalimumab, ixecizumab, secucinumab, brodalumab, guselcumab, tildracizumab, risancizumab, ustecinumab]).

A Comissão discutiu a seleção dos comparadores. A Comissão considera que um comparador definido inicialmente na matriz de avaliação, pode ser considerado durante a avaliação como não adequado, se esse comparador cumprir, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício do comparador ser muito limitada; 3. o comparador ser considerado pelos especialistas médicos como pouco eficaz. Assim, uma vez que se constatou, durante a avaliação, que os comparadores utilizados para esta avaliação cumprem cumulativamente estes três critérios, a Comissão concluiu que, embora sejam habitualmente utilizados na prática clínica, não são considerados comparadores adequados, assumindo como comparador no PICO “melhores cuidados de suporte”.

Assim, o estudo Effisayil-1 foi considerado relevante para a presente avaliação.

O estudo **Effisayil-1³**, ensaio de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma dose única de spesolimab, administrada por via intravenosa, em doentes com psoríase pustulosa generalizada (PPG) que apresentassem um surto de intensidade moderada a grave, e ainda, a eficácia e segurança de uma dose de spesolimab administrada por via intravenosa, sem ocultação, uma semana após o tratamento aleatorizado, avaliada de forma exploratória. O estudo teve lugar em 37 centros de 12 países, na América, Europa e Ásia (Portugal não participou), tendo-se iniciado a 20 de fevereiro de 2019 e com data de corte a 05 de janeiro de 2021. Contudo, salientar a curta duração da fase com dupla ocultação, apenas uma semana, o reduzido tamanho amostral e a diferença nas características demográficas entre os braços de estudo, em que a maioria dos doentes eram asiáticos (spesolimab: 45,7%, placebo: 72,2%) ou caucasianos (spesolimab: 54,3%, placebo: 27,8%), o que levanta limitações para a validação externa na população portuguesa.

Foram randomizados 53 doentes, aleatorizados na proporção 2:1 para o braço spesolimab (n=35) ou placebo (n=18). Conforme o braço a que foram alocados, receberam no Dia 1 do estudo uma dose única de 900mg de spesolimab ou placebo, administrados por via intravenosa. Todos os doentes que apresentassem sintomas persistentes de PPG no Dia 8 do estudo poderiam receber, de forma não oculta, uma dose única de 900mg de spesolimab por via intravenosa, independentemente do braço de tratamento ao qual foram inicialmente

alocados, permitindo o *crossover* dos doentes do braço placebo para o braço de tratamento ativo com spesolimab. Todos os doentes randomizados deveriam receber a primeira dose da medicação de estudo no Dia 1 da Semana 1 (Randomização). Com base na resposta ao tratamento subsequente, os doentes eram monitorizados durante 12 a 28 semanas, ao Dia 8, 15, 22 e 29.

A persistência dos sintomas de exacerbação de PPG foi avaliada através da escala GPPGA. A escala GPPGA baseia-se na avaliação clínica da pele do doente, numa escala de 0 a 4 que pontua o eritema, pústulas e descamação de todas as lesões. Cada um destes componentes é avaliado individualmente, sendo depois calculada a média dos valores, o que corresponde à pontuação total na escala. Quanto mais baixa a pontuação total, menor a gravidade da doença, sendo que zero significa pele limpa e um, pele quase limpa. A pontuação total igual a zero implica uma pontuação de zero em todos os componentes.

Consideraram-se elegíveis para receber uma nova dose de spesolimab os doentes que apresentassem: pontuação igual ou superior a 2 na escala GPPGA no final da Semana 1, que varia entre 0 (pele limpa) a 4 (doença grave) – e; avaliação clínica da gravidade da PPG através da componente de pustulação do GPPGA igual ou superior a 2 à semana 1, que varia entre 0 (sem pústulas visíveis) a 4 (pustulação grave).

O tratamento de resgate consistiu em terapêutica *standard of care*, à escolha do clínico, e foi permitido nos doentes que experienciaram um agravamento da doença, que requeresse tratamento imediato na Semana 1 ou que não fossem elegíveis para receber spesolimab na fase aberta do estudo (após a Semana 1). O tratamento de resgate foi considerado como ausência de resposta na análise dos indicadores primários e secundários na Semana 1.

O ensaio foi concebido para demonstrar a superioridade de spesolimab em relação ao placebo no objetivo primário e no objetivo secundário principal. A confirmação da eficácia era dada se a hipótese nula do objetivo primário fosse rejeitada. Subsequentemente, foi testado o efeito do tratamento no parâmetro de avaliação secundário principal. Se o teste das hipóteses nulas para os parâmetros primário e secundário chave tivesse sido previamente rejeitado, o efeito do tratamento nos quatro parâmetros secundários era testado de forma hierárquica.

A medida de resultado de eficácia primária do estudo consistiu na obtenção de pontuação zero (ausência de pústulas visíveis) na componente de pustulação da escala de avaliação global do médico *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA), na Semana 1.

As medidas de resultado de eficácia secundárias, testadas com base no procedimento hierárquico do estudo foram: Obtenção de uma pontuação total de GPPGA de 0 ou 1, na Semana1; obtenção de *Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis* (GPPASI) 75 na Semana 4; alteração da linha de base na pontuação da dor avaliada pela *Visual Analog Scale* (VAS), na Semana 4; alteração da linha de base na pontuação da *Psoriasis Symptom Scale* (PSS), na Semana 4; alteração da linha de base na pontuação da *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* (FACIT) na Semana 4.

Em ambos os braços de tratamento, foram aleatorizadas maiores proporções de doentes do sexo feminino (doentes do sexo feminino: spesolimab: 21 doentes [60,0%], placebo: 15 doentes [83,3%]). A média de idade (desvio padrão [DP], total: 43,0 [10,9] anos) foi comparável (spesolimab: 43,2 [12,1] anos, placebo: 42,6 [8,4] anos). Os doentes eram asiáticos (spesolimab: 45,7%, placebo: 72,2%) ou caucasianos (spesolimab: 54,3%, placebo: 27,8%). A maioria dos doentes tinha uma pontuação total GPPGA de 3 (spesolimab: 80,0%, placebo: 83,3%) e uma pontuação GPPGA de pustulação de 3 (spesolimab: 45,7%, placebo: 38,9%) ou 4 (spesolimab: 37,1%, placebo: 33,3%).

Relativamente aos resultados de eficácia, o indicador primário de eficácia do estudo foi a obtenção de pontuação 0 (ausência de pústulas visíveis) na componente de pustulação da escala GPPGA, uma semana após tratamento com spesolimab. No final da Semana 1, apresentavam uma pontuação de 0 na componente de pustulação da escala GPPGA (ausência de pústulas visíveis) 54% (n=19/35) dos doentes no braço spesolimab e 6% no braço placebo (n=1/18), diferença de risco de 49% (IC95% 21,5 a 67,2; p<0,001), clínica e estatisticamente significativa.

O indicador secundário, principal, foi a proporção de doentes com pontuação total GPPGA de 0 ou 1. Na totalidade, 43% (n=15/35) dos doentes do braço spesolimab e 11% (n=2/18) dos doentes no braço placebo obtiveram uma pontuação total na escala GPPGA de 0 ou 1, indicador de pele limpa ou quase limpa, diferença de risco de 32% (IC95% 2,2 a 52,7; p=0,0118).

Na Semana 4, avaliaram-se a maioria das medidas secundárias do estudo. Na Semana 4 verificou-se ainda, uma pontuação total igual a 0 ou 1 na escala GPPGA numa proporção mais elevada de doentes no braço spesolimab relativamente ao braço placebo, medida de avaliação exploratória, respetivamente 49% (n=17/35) versus 11% (n=2/18). A diferença de risco foi consistente com a análise primário da pontuação total igual a 1 na escala GPPGA na Semana 1, e favorável ao tratamento com spesolimab (p = 0,0056).

A proporção de doentes que atingiram uma pontuação na componente de pustulação da escala GPPGA de 0 na Semana 4, medida de avaliação exploratória, foi de 51% no grupo spesolimab e 11% no grupo placebo. O risco foi favorável ao spesolimab com significado estatístico (p=0,0033).

Destacar que devido ao desenho do estudo, 15 doentes (42,9%) no grupo spesolimab e 16 (88,9%) no grupo placebo tinham recebido medicação de escape ou spesolimab não randomizado até a Semana 4, com base no agravamento, resposta insuficiente ou não resposta, ou seja, uma grande proporção de doentes em ambos os braços havia sido tratada como não respondedor na Semana 4.

A proporção de doentes com GPPASI 75 na Semana 4, foi superior no braço spesolimab (46%, n=16/35), relativamente ao braço placebo (11%, n=2/18), traduzindo-se numa diferença de risco de 35%: (IC95% 5,8 a 55,4; p=0,0081), com significado estatístico.

Não ocorreram mortes durante o estudo e relativamente à qualidade de vida, no braço do placebo, na Semana 4, a maioria dos doentes (89%, n=16/18) foi classificada como “não respondedores” devido à necessidade de administração de outras terapêuticas de resgate, de spesolimab no Dia 8 ou de medicação de resgate com

spesolimab antes da Semana 4. Consequentemente, não foi possível determinar a diferença absoluta entre os braços de tratamento através de qualquer uma das escalas (*Pain VAS*, PSS e FACIT), na Semana 4.

As proporções e taxas de incidência de doentes com qualquer evento adverso (EA), bem como EA graves e relacionados com o tratamento de estudo, definidos pelo investigador, foram comparáveis entre braços durante a Semana 1 (ou seja, após uma dose do tratamento de estudo).

Este estudo de fase 2, apresenta algumas limitações, como o tamanho da amostra e a duração do seguimento, que impactam a precisão dos resultados, aumentam a incerteza e **baixam** a qualidade da evidência.

Tabela 19. Resumo da avaliação global de benefício

População	Intervenção	Comparador	Valor terapêutico acrescentado
Doentes adultos com exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG)	Spesolimab	Melhores cuidados de suporte	Sugestão

9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de Spevigo (spesolimab) na indicação tratamento em monoterapia de exacerbações da psoríase pustulosa generalizada (PPG) em doentes adultos.

A Comissão concluiu que existe sugestão de valor terapêutico acrescentado de spesolimab face a placebo.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Não foi possível comparar spesolimab com os comparadores de interesse inicialmente definidos, por não ter sido submetida nenhuma evidência direta ou indireta que permitisse avaliar essas comparações. No entanto, a Comissão considera que um comparador definido inicialmente na matriz de avaliação, pode ser considerado durante a avaliação como não adequado, se esse comparador cumprir, cumulativamente, os seguintes critérios: 1. ter-se revelado impossível efetuar a comparação com esse comparador; 2. a evidência sobre o benefício do comparador ser muito limitada; 3. o comparador ser considerado pelos especialistas médicos como pouco eficaz. Assim, uma vez que se constatou, durante a avaliação, que os comparadores utilizados para esta avaliação cumprem cumulativamente estes três critérios, a Comissão concluiu que, embora sejam habitualmente utilizados na prática clínica, não são

considerados comparadores adequados, assumindo como comparador os “melhores cuidados de suporte”.

- Assim, o estudo Effisayil-1 foi considerado relevante para a presente avaliação.
- Estudo Effisayil-1, de fase 2, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo (com duração de 8 dias), avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma dose única, administrada por via intravenosa, de spesolimab em doentes com psoríase pustulosa generalizada (PPG) que apresentassem um surto de intensidade moderada a grave, e ainda, a eficácia e segurança de uma dose de spesolimab administrada por via intravenosa, sem ocultação, uma semana após o tratamento aleatorizado, avaliada de forma exploratória durante 12 a 28 semanas, decorreu em 37 centros de 12 países, na América, Europa e Ásia (Portugal não participou); foram randomizados 53 doentes, aleatorizados na proporção 2:1 para o braço spesolimab (n=35) ou placebo (n=18).
- Relativamente aos resultados de eficácia, o indicador primário de eficácia do estudo foi a obtenção de pontuação 0 (ausência de pústulas visíveis) na componente de pustulação da escala GPPGA, uma semana após tratamento com spesolimab. No final da Semana 1, apresentavam uma pontuação de 0 na componente de pustulação da escala GPPGA (ausência de pústulas visíveis) 54% (n=19/35) dos doentes no braço spesolimab e 6% no braço placebo (n=1/18), diferença de risco de 49% (IC95% 21,5 a 67,2; $p<0,001$), clínica e estatisticamente significativa.

O indicador secundário, principal, foi a proporção de doentes com pontuação total GPPGA de 0 ou 1. Na totalidade, 43% (n=15/35) dos doentes do braço spesolimab e 11% (n=2/18) dos doentes no braço placebo obtiveram uma pontuação total na escala GPPGA de 0 ou 1, indicador de pele limpa ou quase limpa, diferença de risco de 32% (IC95% 2,2 a 52,7; $p=0,0118$).

- Não ocorreram mortes durante o estudo e a proporção de doentes com eventos adversos graves e relacionados com o tratamento de estudo, foram comparáveis entre braços durante a Semana 1 (ou seja, após uma dose do tratamento de estudo).

10. Avaliação económica

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Spevigo (spesolimab) e com base nos resultados de custo-efetividade incremental e na análise do impacto orçamental para avaliar os respetivos custos face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. DOSSIER CLÍNICO DE SPEVIGO® (SPESOLIMAB) para o tratamento em monoterapia de exacerbações da Psoríase Pustulosa Generalizada em doentes adultos, outubro 2023.
2. Clinical Trial Report, Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled, Phase II study to evaluate efficacy, safety and tolerability of a single intravenous dose of BI 655130 in patients with Generalized Pustular Psoriasis (GPP) presenting with an acute flare of moderate to severe intensity, Boehringer Ingelheim, Date of report: 14 May 2021
3. Data landscaping and indirect treatment comparison feasibility for spesolimab in generalized pustular psoriasis (GPP), Version 5.0 – 21 Apr 2023