

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Spesolimab (SPEVIGO®)*

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 20.01.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Spesolimab.....	7
Abbildung 2-2: Studiendesign EFFISAYIL <sup>®</sup> 1.....	9

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADCC	Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (Antibody Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDC	Komplementvermittelte Zytotoxizität (Complement-Dependent Cytotoxicity)
CDR	Komplementaritätsbestimmende Region (Complementarity Determining Region)
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (Dermatology Quality of Life Index)
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
GPP	Generalisierte pustulöse Psoriasis
GPPASI	Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis
GPPGA	Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
IL-36R	Interleukin-36-Rezeptor
IL-36RA	Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist
IL-1RAcP	Interleukin-1 Receptor Accessory Protein
i. v.	Intravenös
MAP	Mitogen-Activated Protein
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MIP-1 $\beta$	Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor Kappa B
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PZN	Pharmazentralnummer
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	Unerwünschtes Ereignis

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Spesolimab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>SPEVIGO®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AC22</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17853735	EU/1/22/1688/001	60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer intravenösen (i. v.) Infusionslösung	2 × 10 ml Durchstechflaschen (enthält 7,5 ml extrahierbares Volumen entsprechend 450 mg Spesolimab)
i. v.: intravenös; PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Spesolimab (SPEVIGO®) ist ein humanisierter, rekombinanter Antikörper, der zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie zugelassen ist (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022). Der humanisierte monoklonale Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper ist gegen den Interleukin-36-Rezeptor (IL-36R) gerichtet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022), der unter anderem von Epithelzellen der Haut exprimiert wird (Buhl & Wenzel, 2019). Spesolimab ist der erste zugelassene Vertreter dieser neuen Substanzklasse.

#### Wirkmechanismus von Spesolimab

Mittels *In-vitro*-Versuchen konnte gezeigt werden, dass Spesolimab hochspezifisch gegen den humanen IL-36R gerichtet ist (Ganesan et al., 2017). Durch direkte Bindung an den humanen IL-36R hemmt Spesolimab die Aktivierung des Rezeptors durch dessen Liganden IL-36  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$ . Eine Heterodimerisierung von IL-36R mit seinem Co-Rezeptor Interleukin-1 Receptor Accessory Protein (IL-1RAcP) wird dadurch verhindert und der IL-36-Signalweg blockiert. Die inhibitorische Wirkung beruht dabei ausschließlich auf der Interaktion zwischen der komplementaritätsbestimmenden Region (CDR) von Spesolimab und dem IL-36R. Dies hat den Vorteil, dass keine rezeptorvermittelten Effekte wie antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) oder antikörperabhängige komplementvermittelte Zytotoxizität (CDC) auftreten (Ganesan et al., 2017).

Die Hemmung des IL-36-Signalwegs – durch Spesolimab oder durch den endogenen IL-36-Rezeptor-Antagonisten (IL-36RA) – führt zu einer Inhibierung der nachgeschalteten inflammatorischen Signaltransduktion durch Nuclear Factor Kappa B (NF- $\kappa$ B) und Mitogen-Activated Protein (MAP)-Kinasen (Marrakchi et al., 2011; Ganesan et al., 2017). Die Produktion proinflammatorischer Zytokine wird unterbrochen und die durch Epithelzellen, Fibroblasten und Immunzellen vermittelten Entzündungsreaktionen werden reduziert (Abbildung 2-1) (Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011; Sugiura et al., 2013; Ganesan et al., 2017; Johnston et al., 2017).

Anhand von *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Versuchen wurde Spesolimab funktionell charakterisiert. Es konnte gezeigt werden, dass Spesolimab die IL-36R-vermittelte Stimulation durch IL-36  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$  sowie die Produktion von inflammatorischen Zytokinen direkt inhibiert (Ganesan et al., 2017). So wurde durch Spesolimab unter anderem die IL-36/IL-12-induzierte synergistische Produktion von Interferon- $\gamma$  in humanen peripheren mononukleären Blutzellen inhibiert sowie die IL-36- $\alpha$ -induzierte Produktion von NF- $\kappa$ B und IL-8 in humanen Keratinozyten und dermalen Fibroblasten verhindert (Ganesan et al., 2017). In einem *Ex-vivo*-Assay mit Probenmaterial von 10 gesunden Probanden verringerte Spesolimab über einen Zeitraum von zehn Wochen die Konzentration des Macrophage Inflammatory Protein-1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) um  $\geq 90,0\%$  und die Konzentration von Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  um  $\geq 80,0\%$  (Baum et al., 2022).

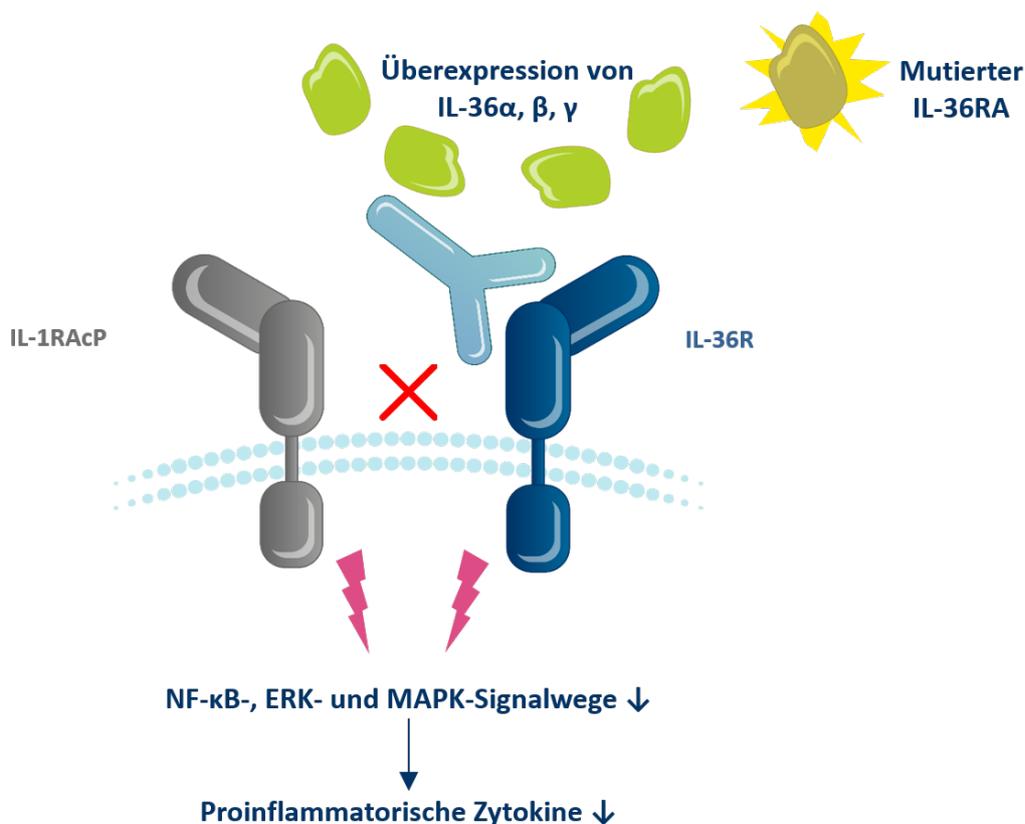


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Spesolimab

Der Pathogenese der GPP liegt eine erhöhte Aktivierung des IL-36-Signalwegs zugrunde, die durch eine Überexpression von IL-36 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) oder Mutationen im IL-36RA bedingt sein kann. Der Anti-IL-36-Rezeptor-Antikörper Spesolimab blockiert die Bindung von IL-36 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) an den IL-36R und verhindert die Bildung von Heterodimeren. Dadurch kommt es zu einer Abschwächung des inflammatorischen IL-36-Signalwegs, woraufhin die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine unterbrochen und die durch Epithelzellen, Fibroblasten und Immunzellen vermittelte Entzündung reduziert wird.

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase; GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; IL: Interleukin; IL-36R: Interleukin-36-Rezeptor; IL-36RA: Interleukin-36-Rezeptor-Antagonist; IL-1RAcP: Interleukin-1 Receptor Accessory Protein; MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase; NF- $\kappa$ B: Nuclear Factor Kappa B

Quellen: modifiziert nach (Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011; Sugiura et al., 2013; Ganesan et al., 2017; Johnston et al., 2017)

### Spesolimab im Kontext der GPP

Der IL-36-Signalweg spielt eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der GPP (Baum et al., 2022). Eine unkontrollierte Stimulation des IL-36-Signalwegs führt zur Aktivierung nachgeschalteter Signalwege, die der entzündlichen pustulösen Hauterkrankung zugrunde liegen (Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011; Sugiura et al., 2013; Gabay & Towne, 2015; Ganesan et al., 2017; Johnston et al., 2017; Bassoy et al., 2018). Die Störung des IL-36-Signalwegs kann sowohl auf einer Überexpression der endogenen IL-36-Agonisten IL-36  $\alpha$ ,  $\beta$  oder  $\gamma$  als auch auf einem Funktionsverlust von IL-36RA beruhen (Marrakchi et al., 2011; Onoufriadis et al., 2011; D'Erme et al., 2015; Ganesan et al., 2017; Johnston et al., 2017). Infolgedessen sind die IL-36-Konzentrationen in der Haut und den peripheren Blutgefäßen bei Menschen mit GPP erhöht (D'Erme et al., 2015; Johnston et al., 2017). Die Hemmung des IL-36-Signalwegs führt zu einer raschen Normalisierung der Zytokinproduktion, der Immunzellaktivierung sowie der Neutrophilenrekrutierung. Zudem wird die Hyperkeratose reduziert und die epitheliale Schutzfunktion der Haut wiederhergestellt (Takeichi & Akiyama, 2020) und somit eine klinische Verbesserung der Patientinnen und Patienten erzielt.

Im Rahmen von klinischen Studien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Spesolimab bei gesunden Probandinnen und Probanden bzw. Patientinnen und Patienten mit GPP untersucht. Bei der First-in-Human-Studie mit 78 gesunden Probandinnen und Probanden (58 im Spesolimab-Arm, 20 im Placebo-Arm) zeigte Spesolimab bei verschiedenen aufsteigenden intravenösen (i. v.) Einzeldosen ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) beobachtet. Auch bei Gabe von Spesolimab in aufsteigenden i. v. Mehrfachdosen konnte das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bestätigt werden (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2020).

In der multizentrischen, einarmigen Proof-of-concept-Studie der Phase I (NCT02978690) mit sieben erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem mittelschweren bis schweren Schub konnte gezeigt werden, dass Spesolimab sowohl eine schnelle Wirksamkeit sowie ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist. Eine Verbesserung des Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA)-Scores hin zu einer erscheinungsfreien oder beinahe erscheinungsfreien Haut wurde bei fünf Patientinnen und Patienten innerhalb von einer Woche beobachtet und von allen Patientinnen und Patienten nach vier Wochen erreicht. Ebenfalls wurde eine schnelle und anhaltende Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI) for Generalized Pustular Psoriasis (GPPASI) mit einer mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert von 79,8% in Woche 4 über alle Patientinnen und Patienten festgestellt. Alle beobachteten unerwünschten Ereignisse (UE) waren von einem milden oder moderaten Grad; SUE traten nicht auf (Bachelez et al., 2019).

Das gute Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Spesolimab wurde im Rahmen der zwölfwöchigen multizentrischen, doppelverblindeten, randomisierten, placebokontrollierten Phase-II-Studie EFFISAYIL<sup>®</sup> 1 (NCT03782792) bestätigt, in die 53 erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem mittelschweren bis schweren Schub eingeschlossen wurden (Abbildung 2-2) (Bachelez et al., 2021; Choon et al., 2021). Die Studie EFFISAYIL<sup>®</sup> 1 ist die

erste zulassungsbegründende, randomisierte, kontrollierte Studie im Anwendungsgebiet bei Patientinnen und Patienten mit einem GPP Schub.

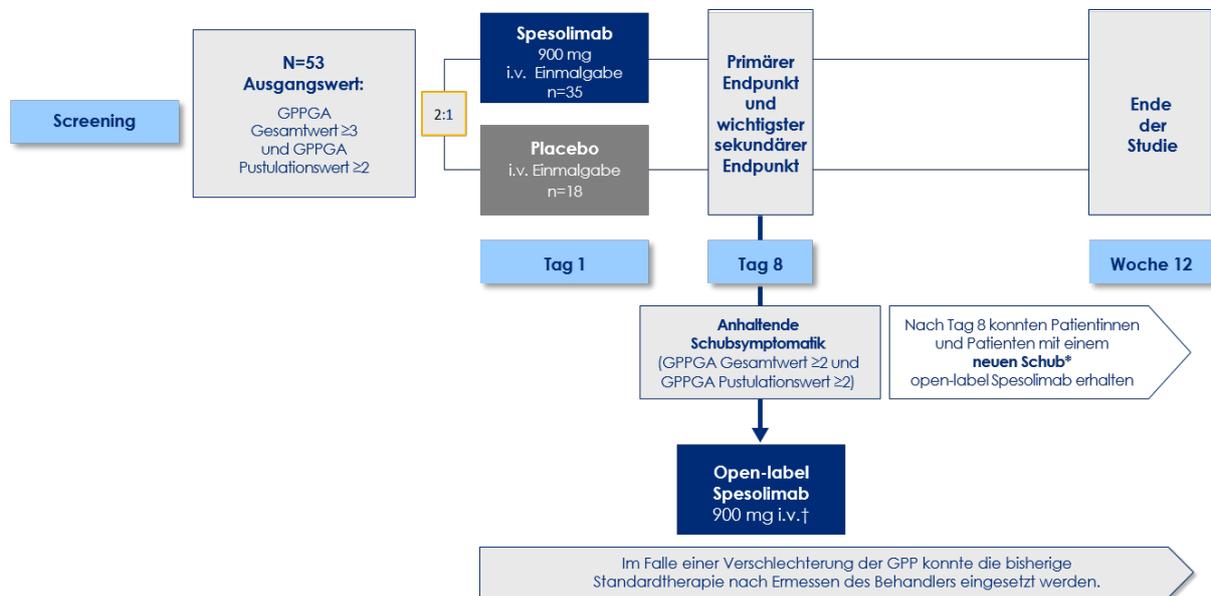


Abbildung 2-2: Studiendesign EFFISAYIL® 1

In die multizentrische, doppelverblindete, randomisierte, placebokontrollierte Phase-II-Studie EFFISAYIL® 1 wurden 53 erwachsene Patientinnen und Patienten mit GPP mit einem Schub eingeschlossen und an Tag 1 im Verhältnis 2:1 entweder mit einer Dosis Spesolimab 900 mg i. v. (n=35) oder mit Placebo (n=18) behandelt. Bei anhaltender Symptomatik zu Tag 8 konnte unabhängig von der initialen Gruppenzuteilung optional Open-label Spesolimab 900 mg i. v. verabreicht werden. Im Falle eines weiteren Schubes nach Tag 8 konnten Patientinnen und Patienten erneut Open-label Spesolimab erhalten. Das Studienende lag bei Woche 12.

GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis; GPPGA: Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment; i. v.: intravenös

\*: Patientinnen und Patienten mit einem Anstieg des GPPGA-Gesamtwertes und GPPGA-Pustelwertes von  $\geq 2$  Punkten nach Erreichen des klinischen Ansprechens (GPPGA 0 oder 1)

†: Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 2 und Tag 7 andere Therapien zur Behandlung der GPP erhielten, konnten an Tag 8 keine Behandlung mit Open-label Spesolimab erhalten.

Quellen: modifiziert nach (Bachelez et al., 2021; Choon et al., 2021)

Mehr als die Hälfte der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer war eine Woche nach Verabreichung einer Einmaldosis von Spesolimab 900 mg i. v. frei von Pusteln, wobei das früheste Ansprechen bei der Beurteilung der Wirksamkeit nach 24 Stunden beobachtet werden konnte. Der primäre Endpunkt (GPPGA-Pustelwert 0) wurde an Tag 8 von 54% der Patientinnen und Patienten im Spesolimab-Arm gegenüber 6% im Placebo-Arm erreicht (Bachelez et al., 2021). Im Vergleich zum Studienbeginn verbesserte sich das Hautbild unter Spesolimab innerhalb von einer Woche deutlich: Der wichtigste sekundäre Endpunkt (GPPGA-Gesamtwert 0 oder 1) wurde an Tag 8 von 43% der Patientinnen und Patienten in der Verumgruppe gegenüber 11% in der Kontrollgruppe erreicht (Bachelez et al., 2021). Das Abheilen der Hautläsionen ging mit einer Verringerung der Symptome Schmerz und Fatigue gegenüber dem Ausgangswert einher (Bachelez et al., 2021). Bei Patientinnen und Patienten der Spesolimab-Gruppe konnte eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Lebensqualität erzielt werden: Zwei Wochen nach Behandlung mit Spesolimab zeigte sich eine klinisch relevante Verringerung des Dermatologischen Lebensqualitäts-Index (DLQI)-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2021). In der Spesolimab-Gruppe wurden zu Woche 1 mehr Infektionen und systemische Reaktionen beobachtet (Bachelez et al., 2021), allerdings zeigte Spesolimab insgesamt ein günstiges Sicherheitsprofil. Im Verlauf der Studie erreichten jeweils bis zu zwei Drittel der Patientinnen und Patienten unter Spesolimab-Gabe Pustelfreiheit und ein erscheinungsfreies oder fast erscheinungsfreies Hautbild.

Der monoklonale Antikörper Spesolimab ist der erste zugelassene Vertreter der Substanzklasse der IL-36R-Inhibitoren und liefert durch die gezielte Hemmung des IL-36-Signalwegs einen neuartigen therapeutischen Ansatz bei der Behandlung der GPP. Spesolimab ist das erste Arzneimittel, das explizit für die Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit GPP als Monotherapie entwickelt worden ist, und stellt somit für Patientinnen und Patienten mit dieser belastenden, seltenen Erkrankung eine innovative Therapie zur schnellen Linderung der Symptome dar.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Spevigo wird angewendet zur Behandlung von Schüben bei erwachsenen Patienten mit generalisierter pustulöser Psoriasis (GPP) als Monotherapie	Nein	09.12.2022	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. GPP: generalisierte pustulöse Psoriasis			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation von Spesolimab (SPEVIGO®) entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus und den Anwendungsgebieten von Spesolimab wurden der aktuellen Fachinformation sowie der Sekundärliteratur entnommen (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2022).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2021. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 385(26), 2431-40.
2. Bachelez, H., Choon, S.-E., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2019. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 380(10), 981-3.
3. Bassoy, E. Y., Towne, J. E. & Gabay, C. 2018. Regulation and function of interleukin-36 cytokines. *Immunological reviews*, 281(1), 169-78.
4. Baum, P., Visvanathan, S., Garcet, S., Roy, J., Schmid, R., Bossert, S., et al 2022. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 149(4), 1402-12.
5. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2020. Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, 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 - Clinical Trial Protocol.
6. Boehringer Ingelheim International GmbH. 2021. Clinical Trial Report. Effisayil™ 1: Multi-center, double-blind, randomized, placebocontrolled, 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 (Date of Report: 14 May 2021).
7. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2022. Fachinformation Spesolimab (SPEVIGO®). Stand der Information: Dezember 2022.
8. Buhl, A.-L. & Wenzel, J. 2019. Interleukin-36 in infectious and inflammatory skin diseases. *Frontiers in Immunology*, 1162.
9. Choon, S. E., Lebwohl, M. G., Marrakchi, S., Burden, A. D., Tsai, T.-F., Morita, A., et al 2021. Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. *BMJ open*, 11(3), e043666.
10. D'Erme, A. M., Wilsmann-Theis, D., Wagenpfeil, J., Hölzel, M., Ferring-Schmitt, S., Sternberg, S., et al 2015. IL-36 $\gamma$  (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *Journal of Investigative Dermatology*, 135(4), 1025-32.
11. Gabay, C. & Towne, J. E. 2015. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. *Journal of leukocyte biology*, 97(4), 645-52.
12. Ganesan, R., Raymond, E. L., Mennerich, D., Woska Jr, J. R., Caviness, G., Grimaldi, C., et al 2017. Generation and functional characterization of anti-human and anti-mouse IL-36R antagonist monoclonal antibodies. *MAbs*, 9(7), 1143-54.
13. Johnston, A., Xing, X., Wolterink, L., Barnes, D. H., Yin, Z., Reingold, L., et al 2017. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(1), 109-20.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Marrakchi, S., Guigue, P., Renshaw, B. R., Puel, A., Pei, X.-Y., Fraitag, S., et al 2011. Interleukin-36–receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 365(7), 620-8.
15. Onoufriadis, A., Simpson, M. A., Pink, A. E., Di Meglio, P., Smith, C. H., Pullabhatla, V., et al 2011. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. *The American Journal of Human Genetics*, 89(3), 432-7.
16. Sugiura, K., Takemoto, A., Yamaguchi, M., Takahashi, H., Shoda, Y., Mitsuma, T., et al 2013. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol*, 133(11), 2514-21.
17. Takeichi, T. & Akiyama, M. 2020. Generalized Pustular Psoriasis: Clinical Management and Update on Autoinflammatory Aspects. *Am J Clin Dermatol*, 21(2), 227-36.